

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ciclomex 0,075 mg/0,02 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa bianca contiene 0,075 mg di gestodene e 0,02 mg di etinilestradiolo

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 59,12 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse rotonde, bianche, con un diametro di circa 5,7 mm, con incisa una 'C' su un lato e '34' sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione orale.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Via di somministrazione: uso orale

Come prendere Ciclomex

Le compresse devono essere assunte ogni giorno approssimativamente alla stessa ora, se necessario con un po' di liquido, nell'ordine indicato sul blister. Deve essere assunta una compressa al giorno per 21 giorni. Ogni confezione successiva va iniziata dopo un intervallo di 7 giorni senza compresse, durante il quale in genere si verifica un'emorragia da interruzione. L'emorragia inizia abitualmente entro 2-3 giorni dall'assunzione dell'ultima compressa e potrebbe non terminare prima dell'inizio della confezione successiva.

Come iniziare Ciclomex

Nessun uso precedente di contraccettivi ormonali nell'ultimo mese

L'assunzione delle compresse deve iniziare nel giorno 1 del ciclo naturale (ovvero il primo giorno del flusso mestruale). È consentito l'inizio dal giorno 2 al giorno 5, ma, in questi casi, durante il primo ciclo si raccomanda di utilizzare un metodo barriera supplementare nei primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

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

La donna deve iniziare ad assumere Ciclomex 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 precedente. Nel caso in cui in precedenza venisse usato un anello vaginale o un cerotto transdermico, la donna deve iniziare a usare Ciclomex nel giorno della rimozione, ma non più tardi del giorno in cui sarebbe dovuta avvenire l'applicazione successiva.

Passaggio da un metodo contenente solo progestinico (pillola contenente solo progestinico, iniezione, impianto o da un sistema intrauterino a rilascio di progestinico):

La donna può passare in qualsiasi giorno dalla pillola contenente solo progestinico. La prima compressa deve essere assunta il giorno successivo a qualsiasi compressa di solo progestinico. Passando da un impianto o da un sistema intrauterino, Ciclomex deve essere iniziato il giorno in cui l'impianto viene rimosso. Passando dall'iniezione, Ciclomex deve essere iniziato nel giorno in cui avrebbe dovuto essere effettuata l'iniezione

successiva. In tutti questi casi la donna deve essere informata della necessità di usare un metodo barriera supplementare per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

Dopo un aborto nel primo trimestre di gravidanza

La donna può iniziare immediatamente ad assumere le compresse. In tal caso, non si devono prendere misure contraccettive supplementari.

Dopo il parto o un aborto nel secondo trimestre di gravidanza

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

Si deve avvisare la donna di iniziare ad assumere le compresse tra il 21° e il 28° giorno dopo il parto in donne che non allattano al seno o dopo l'aborto nel secondo trimestre di gravidanza. Se la donna inizia più tardi, deve essere avvisata della necessità di utilizzare un metodo barriera per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse. Se la donna ha già avuto un rapporto sessuale, si deve escludere la possibilità di una gravidanza prima che inizi ad assumere le compresse, oppure dovrà attendere il primo ciclo mestruale.

Gestione delle compresse dimenticate

Se si assume qualsiasi compressa con meno di 12 ore di ritardo, la protezione contraccettiva non è ridotta. La donna deve assumere la compressa dimenticata non appena se ne ricorda, e continuare ad assumere le compresse rimanenti come al solito.

Se si assume qualsiasi compressa con più di 12 ore di ritardo, la protezione contraccettiva potrebbe essere ridotta. La gestione delle compresse dimenticate può essere guidata dalle due seguenti regole.

1. L'assunzione delle compresse non deve essere mai interrotta per più di 7 giorni.
2. Sono necessari 7 giorni di assunzione ininterrotta delle compresse per ottenere una soppressione adeguata dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio. Pertanto, si possono dare i seguenti consigli per la pratica quotidiana:

Prima settimana

La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò significa che deve assumere 2 compresse contemporaneamente. Successivamente, deve continuare ad assumere le compresse all'orario consueto. Contemporaneamente, deve utilizzare un metodo barriera, ad esempio un preservativo, per i 7 giorni successivi. Se ha avuto un rapporto sessuale nei 7 giorni precedenti, la donna deve prendere in considerazione la possibilità di una gravidanza. Maggiore è il numero di compresse dimenticate e più vicine sono all'intervallo consueto senza compresse, maggiore è il rischio di gravidanza.

Seconda settimana

La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò significa che deve assumere 2 compresse contemporaneamente. Successivamente, deve continuare ad assumere le compresse all'orario consueto. Non è necessario impiegare alcun metodo contraccettivo supplementare, a condizione che, nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata, le compresse siano state assunte correttamente. Tuttavia, se così non fosse, o se le compresse dimenticate sono più di una, la donna deve utilizzare un metodo barriera, ad esempio un preservativo, per i 7 giorni successivi.

Terza settimana

Il rischio di protezione ridotta è elevato a causa dell'imminente intervallo senza compresse. Tuttavia, regolando lo schema di assunzione delle compresse, è ancora possibile prevenire la riduzione della protezione contraccettiva. Adottando una delle due opzioni seguenti, non è pertanto necessario prendere misure contraccettive supplementari, purché nei 7 giorni precedenti alla prima compressa dimenticata tutte le compresse siano state assunte correttamente. In caso contrario, la donna deve essere informata di seguire la prima di queste due opzioni e di utilizzare contemporaneamente un metodo barriera, ad esempio un preservativo, per i 7 giorni successivi.

1. La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò significa che deve assumere 2 compresse contemporaneamente. Successivamente, deve continuare ad assumere le compresse all'orario consueto. Deve iniziare il blister successivo non appena venga terminato quello in corso, ovvero senza intervallo tra i blister. La donna probabilmente non avrà le mestruazioni fino alla fine del

secondo blister, ma potrebbe avere perdite o emorragia da interruzione nei giorni di assunzione delle compresse.

2. Alla donna si può anche raccomandare di interrompere l'assunzione delle compresse del blister in corso. In tal caso, dovrà attendere un intervallo di 7 giorni senza compresse, compresi i giorni delle compresse dimenticate, e in seguito continuare con il blister successivo.

Se la donna dimentica le compresse e successivamente non ha le mestruazioni nel primo periodo normale senza compresse deve prendere in considerazione la possibilità di essere incinta.

Raccomandazioni in caso di disturbi gastrointestinali

In caso di gravi disturbi gastrointestinali (ad esempio vomito o diarrea), l'assorbimento potrebbe non essere completo e devono essere adottate misure contraccettive supplementari. Se entro 3-4 ore dall'assunzione della compressa si verifica vomito, deve essere assunta una nuova compressa (sostitutiva) non appena possibile. La nuova compressa deve essere assunta, se possibile, entro 12 ore dall'orario consueto di assunzione delle compresse. Se sono trascorse più di 12 ore, si applica la raccomandazione relativa alle compresse dimenticate, riportata al paragrafo 4.2 "Gestione delle compresse dimenticate", se applicabile. Se la donna non desidera modificare lo schema abituale di assunzione delle compresse, deve assumere la(e) compressa(e) necessaria(e) da un'altra confezione.

Come posticipare una emorragia da interruzione

Per posticipare un ciclo, la donna deve continuare con un altro blister di Ciclomex saltando l'intervallo senza compresse. L'assunzione delle compresse può essere prolungata per quanto desiderato fino alla fine della seconda confezione. Durante questo periodo di tempo, è possibile che la donna manifesti metrorraggia da interruzione o perdite. Dopo il consueto intervallo di 7 giorni senza compresse, si riprende regolarmente l'assunzione di Ciclomex.

Per spostare il ciclo mestruale in modo che abbia inizio un giorno della settimana diverso da quello consueto, si può raccomandare alla donna di abbreviare il successivo intervallo senza compresse di quanti giorni desidera. Più breve è l'intervallo, maggiore è il rischio che non si verifichi l'emorragia da interruzione e si manifestino poi metrorraggia da interruzione e perdite durante l'uso della confezione successiva (come quando si posticipa un ciclo).

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere utilizzati nelle seguenti condizioni.

- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)
 - Tromboembolia venosa – TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o pregressa (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP])
 - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia venosa, come resistenza alla proteina C attivata (incluso fattore V di Leiden), carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S
 - Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4)
 - Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4)
- Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)
 - Tromboembolia arteriosa – tromboembolia arteriosa in corso o pregressa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris)
 - Malattia cerebrovascolare – ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio, TIA)
 - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiopina, lupus anticoagulante).
 - Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali.

- Rischio elevato di tromboembolia arteriosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4) o alla presenza di un fattore di rischio grave come:
 - diabete mellito con sintomi vascolari
 - ipertensione grave
 - dislipoproteinemia grave
 - Pancreatite o anamnesi di pancreatite se associata a ipertrigliceridemia grave
- Neoplasie note o sospette influenzate da steroidi sessuali (ad esempio degli organi genitali o delle mammelle)
- Presenza o anamnesi di epatopatia grave, finché i valori di funzione epatica non sono tornati nella norma
- Presenza o anamnesi di tumori epatici benigni o maligni
- Sanguinamento vaginale non diagnosticato
- Impersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze

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

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

In caso di TEV o TEA sospetta o confermata l'uso di COC deve essere interrotto. Nel caso venga iniziata una terapia anticoagulante si deve iniziare una adeguata contraccezione alternativa a causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarinici).

Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

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

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

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

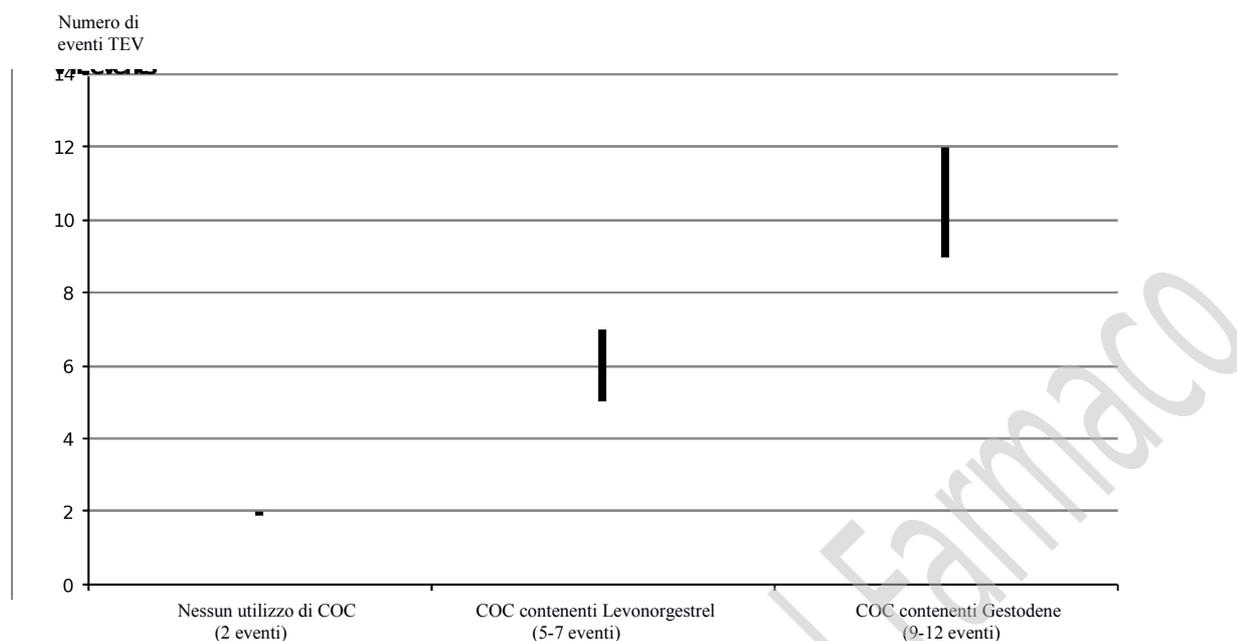
In entrambi i casi, il numero di TEV all'anno è inferiore al numero previsto in gravidanza o nel periodo post-parto.

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

¹ Queste incidenze sono state stimate dalla totalità dei dati degli studi epidemiologici, usando i rischi relativi per i diversi prodotti rispetto ai COC contenenti levonorgestrel.

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

Numero di eventi di TEV 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 o retiniche.

Fattori di rischio di TEV

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

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

Tabella: Fattori di rischio di TEV

Fattore di rischio	Commento
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.

Fattore di rischio	Commento
Immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore Nota: l'immobilizzazione temporanea, inclusi i viaggi in aereo di durata >4 ore, può anche essere un fattore di rischio di TEV, specialmente in donne con altri fattori di rischio	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso del cerotto/della pillola/dell'anello (in caso di interventi elettivi almeno quattro settimane prima) e non riavviarlo fino a due settimane dopo la ripresa completa della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro metodo contraccettivo. Se Ciclomex 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 "Gravidanza e allattamento" vedere paragrafo 4.6).

Sintomi di TEV (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare)

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

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

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

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere:

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

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

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

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

Rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)

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

Fattori di rischio di TEA

Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un incidente cerebrovascolare nelle donne che utilizzano COC aumenta in presenza di fattori di rischio (vedere la tabella). Ciclomex è controindicato se una donna presenta un fattore di rischio grave o più fattori di rischio di TEA che aumentano il suo rischio di trombosi arteriosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna presenta più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in questo caso deve essere considerato il suo rischio totale. Se si ritiene che il rapporto 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 (IMC) superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante nelle donne con altri fattori di rischio
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC
Emicrania	Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'uso di COC (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può rappresentare un motivo di interruzione immediata
Altre condizioni mediche associate ad eventi vascolari avversi	Diabete mellito, iperomocisteinemia, valvulopatia e fibrillazione atriale, dislipoproteinemia e lupus eritematoso sistemico.

Sintomi di TEA

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

I sintomi di incidente cerebrovascolare possono includere:

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

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

I sintomi di infarto miocardico (IM) possono includere:

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

Tumori:

Cancro al collo dell'utero

Alcuni studi epidemiologici riportano un aumento del rischio di cancro al collo dell'utero in donne che usano contraccettivi orali combinati a lungo termine, ma non è ancora chiaro su quanto questo risultato possa essere influenzato dal comportamento sessuale e da altri fattori, come il papilloma virus umano (HPV).

Cancro alla mammella

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha mostrato un lieve aumento del rischio relativo (RR=1,24) di carcinoma mammario tra le donne che stanno utilizzando contraccettivi orali combinati. Questo aumento del rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione del contraccettivo orale combinato. Poiché il carcinoma mammario è raro tra le donne di età inferiore ai 40 anni, il maggior numero di diagnosi di carcinoma mammario tra chi sta utilizzando o ha utilizzato di recente contraccettivi orali combinati è esiguo rispetto al rischio globale di carcinoma mammario.

Questi studi non forniscono evidenze per un rapporto causa-effetto. Il pattern osservato di aumento del rischio potrebbe essere dovuto a una diagnosi più precoce di carcinoma mammario in chi fa uso di contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici dei contraccettivi orali combinati o a un insieme di entrambi i fattori. I carcinomi mammari diagnosticati in chi fa uso di contraccettivi orali combinati tendono a essere clinicamente meno avanzati rispetto a quelli diagnosticati in donne che non hanno mai utilizzato questi contraccettivi.

Tumori al fegato

In casi rari, sono stati riferiti tumori benigni e maligni del fegato in chi fa uso di contraccettivi orali combinati. In casi isolati, questi tumori hanno causato emorragie intra-addominali potenzialmente letali. Se una donna che assume un contraccettivo orale combinato dovesse presentare grave dolore addominale nella parte alta dell'addome, ingrossamento epatico o segni indicativi di emorragia intra-addominale, nella diagnosi differenziale deve essere presa in considerazione la possibilità di un tumore epatico.

Altre condizioni

Le donne con ipertrigliceridemia, o anamnesi familiare di questo disturbo, possono essere a maggior rischio di pancreatite quando assumono contraccettivi orali combinati.

In caso di insufficienza epatica acuta o cronica the use of Ciclomex deve essere interrotto fino a quando i test della funzionalità epatica sono tornati normali. Gli ormoni steroidei possono essere poco metabolizzati in pazienti con funzionalità epatica compromessa.

Sebbene siano stati riscontrati lievi aumenti della pressione arteriosa in molte donne che assumono contraccettivi orali combinati, gli aumenti clinicamente rilevanti sono rari. Se durante l'uso di un contraccettivo orale combinato si verifica ipertensione clinica persistente, si deve far sospendere l'assunzione del contraccettivo e trattare l'ipertensione. Se considerato opportuno, l'uso del contraccettivo orale combinato può essere ripreso se la terapia antipertensiva permette di raggiungere valori di normotensione.

Durante la gravidanza e l'uso di contraccettivi orali combinati sono stati riferiti la comparsa o il peggioramento delle seguenti condizioni, ma l'evidenza di correlazione con i contraccettivi orali combinati non è conclusiva: ittero e/o prurito correlato a colestasi, formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus

eritematoso sistemico, sindrome emolitico-uremica, corea di Sydenham, herpes gestationis, perdita di udito legata a otosclerosi.

I contraccettivi orali combinati possono influenzare la resistenza periferica all'insulina e la tolleranza al glucosio. Pertanto le donne diabetiche devono essere monitorate attentamente durante l'uso di contraccettivi orali combinati.

Durante l'uso di contraccettivi orali combinati è stato riferito il peggioramento della depressione endogena, dell'epilessia (vedere paragrafo 4.5 Interazioni), del morbo di Crohn e della colite ulcerosa.

Può manifestarsi cloasma, specialmente nelle donne con anamnesi di cloasma gravidico. Durante l'assunzione di contraccettivi orali combinati, le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette.

Preparati a base di erbe contenenti Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) non devono essere usati mentre si assume Ciclomex a causa del rischio di una riduzione delle concentrazioni plasmatiche e una riduzione degli effetti clinici di Ciclomex (vedere paragrafo 4.5).

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

Esami/Visite mediche

Prima di iniziare o riprendere l'uso di Ciclomex si deve raccogliere un'anamnesi completa (inclusa l'anamnesi familiare) e si deve escludere una gravidanza. Si deve misurare la pressione arteriosa ed eseguire un esame clinico, guidato dalle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dalle avvertenze (vedere paragrafo 4.4). È importante attirare l'attenzione della donna sulle informazioni relative alla trombosi venosa e arteriosa, incluso il rischio associato a Ciclomex rispetto ad altri COC, i sintomi di TEV e TEA, i fattori di rischio noti e cosa fare in caso di sospetta trombosi.

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

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

Riduzione dell'efficacia

L'efficacia dei contraccettivi orali combinati può essere ridotta in caso di mancata assunzione delle compresse, di disturbi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.2) o di assunzione concomitante di altri farmaci (vedere paragrafo 4.5).

Riduzione del controllo del ciclo mestruale

Con tutti i contraccettivi orali combinati possono manifestarsi sanguinamenti irregolari (perdite o metrorragia da interruzione), in particolare durante i primi mesi di utilizzo. La valutazione di qualsiasi sanguinamento irregolare è pertanto significativa solo dopo un intervallo di adattamento di circa tre cicli.

Se le irregolarità di sanguinamento persistono o si manifestano dopo cicli precedentemente regolari, vanno prese in considerazione cause non ormonali e sono indicate misure diagnostiche adeguate per escludere la presenza di forme maligne o di uno stato di gravidanza. Queste misure possono comprendere il raschiamento.

In alcune donne, durante l'intervallo senza compresse potrebbe non manifestarsi l'emorragia da interruzione. Se il contraccettivo orale combinato è stato assunto rispettando le istruzioni riportate nel paragrafo 4.2, è improbabile che sia in corso una gravidanza. Tuttavia, se il contraccettivo orale combinato non è stato assunto rispettando queste istruzioni precedentemente alla prima mancata emorragia da interruzione o in caso in cui le emorragie da interruzione non verificatisi siano due, è necessario escludere lo stato di gravidanza prima di continuare l'assunzione del contraccettivo orale combinato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nota: occorre consultare le informazioni di prescrizione dei farmaci concomitanti per individuare possibili interazioni.

Effetti di altri medicinali su Ciclomex

Possono verificarsi interazioni con farmaci induttori degli enzimi microsomiali che possono portare ad un aumento della clearance degli ormoni sessuali e a metrorragia da interruzione e/o fallimento della contraccezione.

Gestione

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

Trattamento a breve termine

Le donne in trattamento con farmaci ad induzione enzimatica devono utilizzare temporaneamente un metodo barriera o un altro metodo contraccettivo in aggiunta al contraccettivo orale combinato. Il metodo barriera deve essere usato per tutto il periodo della terapia farmacologica concomitante e per 28 giorni dopo la sua interruzione.

Se la terapia farmacologica si protrae oltre la fine delle compresse nella confezione di contraccettivo orale combinato, si deve iniziare la confezione successiva di contraccettivo orale combinato subito dopo la precedente, senza il consueto intervallo senza compresse.

Trattamento a lungo termine

Per le donne in trattamento a lungo termine con sostanze attive che inducono gli enzimi si consiglia un altro metodo contraccettivo affidabile non ormonale.

Sostanze che aumentano la clearance dei contraccettivi orali combinati (diminuita efficacia dei contraccettivi orali combinati per induzione enzimatica), ad esempio:

Barbiturici, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifampicina e i farmaci anti-HIV ritonavir, nevirapina e efavirenz e possibilmente anche felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato e i prodotti contenenti erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

In letteratura sono state riportate le seguenti interazioni:

Sostanze con effetti variabili sulla clearance dei contraccettivi orali combinati

Se somministrate contemporaneamente ai contraccettivi orali combinati, molte combinazioni degli inibitori della proteasi del HIV e inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, comprese le combinazioni con inibitori di HCV, possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di estrogeni o progestinici. In alcuni casi l'effetto netto di queste variazioni può essere clinicamente rilevante.

Per questo si devono consultare le informazioni di prescrizione di farmaci HIV/HCV concomitanti per identificare ogni possibile interazione e ogni raccomandazione correlata. In caso di dubbio, le donne in terapia con inibitori della proteasi o con inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa devono usare un contraccettivo barriera aggiuntivo.

Effetti di Ciclomex su altri medicinali

I contraccettivi orali combinati possono alterare il metabolismo di altri farmaci. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono aumentare (ad esempio ciclosporina) o diminuire (ad esempio lamotrigina).

Analisi di laboratorio

L'uso di contraccettivi steroidei può influenzare i risultati di determinate analisi di laboratorio, tra cui i parametri biochimici della funzionalità epatica, tiroidea, surrenale e renale, i livelli plasmatici di proteine (vettore), ad es. globulina di legame per i corticosteroidi e frazioni di lipidi/lipoproteine, i parametri del metabolismo dei carboidrati e i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni rientrano in genere nell'intervallo dei valori normali di laboratorio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Ciclomex non è indicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Se la gravidanza si instaura durante il trattamento con Ciclomex, occorre interromperne immediatamente l'assunzione.

Approfonditi studi epidemiologici non hanno rilevato né un aumento del rischio di difetti congeniti nei bambini nati da donne che hanno utilizzato contraccettivi orali combinati prima della gravidanza, né effetti teratogeni con l'assunzione non intenzionale di contraccettivi orali combinati durante la gravidanza.

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

Allattamento

I contraccettivi steroidei possono influenzare l'allattamento al seno, in quanto possono ridurre la quantità del latte materno e modificarne la composizione. Piccole quantità di contraccettivi steroidei e/o dei loro metaboliti sono stati identificati nel latte di madri durante l'allattamento e sono state riportate alcune reazioni avverse sul bambino, inclusa itterizia e ingrossamento delle mammelle. L'uso di contraccettivi steroidei deve pertanto essere sconsigliato fino al completo svezzamento del bambino.

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

Gestodene/etinilestradiolo non ha o ha effetti trascurabili sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Descrizione di alcune reazioni avverse

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

Gli effetti indesiderati riportati più comunemente (> 1/10) sono sanguinamento irregolare, nausea, aumento ponderale, sensibilità mammaria e cefalea. Si verificano di solito all'inizio della terapia e sono transitori.

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 < 1.000)	Molto raro ($< 1/10.000$)
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Nervosismo			Corea
Patologie dell'occhio	Irritazione oculare con lenti a contatto Disturbi visivi			
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Otosclerosi	
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito	Colelitiasi	Pancreatite

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 < 1.000)	Molto raro ($< 1/10.000$)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Acne		Cloasma	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iperlipidemia		
Patologie vascolari	Emicrania	Iperensione	Tromboembolia venosa Disturbi tromboembolici arteriosi	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Aumento ponderale Ritenzione di fluidi			
Disturbi del sistema immunitario			Lupus eritematoso	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Sanguinamento irregolare Amenorrea Ipomenorrea Sensibilità mammaria		Cambiamenti nella secrezione vaginale	
Disturbi psichiatrici	Cambiamenti nella libido Depressione Irritabilità			

I seguenti effetti indesiderati gravi sono stati riportati in donne che usavano contraccettivi orali combinati, vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

- Tromboembolia venosa, ovvero trombosi venosa profonda a gambe o pelvi ed embolia polmonare.
- Disturbi tromboembolici arteriosi
- Tumori epatici
- Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo: cloasma.

La frequenza della diagnosi di carcinoma mammario è aumentata molto lievemente in chi utilizza contraccettivi orali combinati. Poiché il carcinoma mammario è raro tra le donne di età inferiore ai 40 anni, questo maggior numero è esiguo rispetto al rischio globale di carcinoma mammario. Il rapporto causa-effetto con l'uso di contraccettivi orali combinati non è noto. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafi 4.3. e 4.4.

Interazioni

Emorragia da interruzione e/o mancanza di efficacia contraccettiva possono essere il risultato di interazioni di altri farmaci (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/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati effetti dannosi seri a seguito di sovradosaggio. I sintomi che possono presentarsi in collegamento al sovradosaggio sono: nausea, vomito e sanguinamento vaginale. Non vi sono antidoti e l'ulteriore trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETA FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: contraccettivi ormonali per uso sistemico, associazioni fisse di progestinici ed estrogeni. Codice ATC: G03 AA10

L'indice di Pearl globale (gravidezze dovute ad errore del metodo + gravidezze dovute ad errore della paziente) per etinilestradiolo/gestodene 20/75 µg è 0,31 (limite superiore intervallo di confidenza al 95%: 0,59). L'indice di Pearl per errore del metodo è 0,16 (limite superiore intervallo di confidenza al 95%: 0,36).

L'effetto contraccettivo dei contraccettivi orali combinati si basa sull'interazione di diversi fattori, i più importanti dei quali sono l'inibizione dell'ovulazione e le alterazioni dell'endometrio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gestodene

Assorbimento

Dopo somministrazione orale il gestodene viene assorbito rapidamente e completamente. Dopo la somministrazione di una dose singola la massima concentrazione plasmatica di 4 ng/ml viene raggiunta in circa un'ora. La biodisponibilità è di circa il 99%.

Distribuzione

Gestodene si lega all'albumina sierica e alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). Solo l'1-2% delle concentrazioni plasmatiche totali di gestodene è presente come steroide libero, il 50-70% è specificamente legato a SHBG. L'aumento di SHBG indotto dall'etinilestradiolo influenza la distribuzione nelle proteine plasmatiche, causando un aumento della frazione legata a SHBG e una diminuzione della frazione legata all'albumina. Il volume apparente di distribuzione del gestodene è 0,7 l/kg.

Biotrasformazione

Il gestodene viene metabolizzato completamente seguendo la via nota del metabolismo degli steroidi. Il tasso di clearance metabolica dal siero è di 0,8 ml/min/kg. Non è stata rilevata interazione con l'etinilestradiolo co-somministrato.

Eliminazione

I livelli sierici di gestodene diminuiscono in due fasi. La fase di eliminazione finale è caratterizzata da un'emivita di 12 – 15 ore.

Gestodene non viene escreto immodificato. I suoi metaboliti vengono eliminati in urina e bile con un rapporto di 6:4.

L'emivita dell'escrezione dei metaboliti è di circa 1 giorno.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

La farmacocinetica del gestodene viene influenzata dai livelli plasmatici di SHBG, che vengono aumentati di tre volte dall'etinilestradiolo. A seguito di ingestione quotidiana, i livelli plasmatici di gestodene aumentano fino a circa quattro volte il valore della dose singola, raggiungendo condizioni di stato stazionario entro la seconda metà del ciclo di trattamento.

Etinilestradiolo

Assorbimento

L'etinilestradiolo assunto oralmente viene assorbito rapidamente e completamente. Il picco delle concentrazioni sieriche di circa 80 pg/ml viene raggiunto entro 1-2 ore. La biodisponibilità completa, risultante dalla coniugazione presistemica e dal metabolismo di primo passaggio, è di circa il 60%.

Distribuzione

Durante l'allattamento lo 0,02% della dose giornaliera materna passa nel latte materno.

L'etinilestradiolo si lega prevalentemente in modo non specifico all'albumina (circa il 98,5%), e induce un aumento delle concentrazioni sieriche di SHBG. E' stato determinato un volume apparente di distribuzione di circa 5 l/kg.

Biotrasformazione

L'etinilestradiolo è soggetto a coniugazione pre-sistemica a livello sia delle mucose dell'intestino tenue sia del fegato. L'etinilestradiolo viene metabolizzato principalmente dall'idrossilazione aromatica, ma si forma un'ampia varietà di metaboliti idrossilati e metilati, che sono presenti come metaboliti liberi e come coniugati con glucuronidi e solfato. Il tasso di clearance metabolica è circa 5 ml/min/kg.

Eliminazione

I livelli sierici di etinilestradiolo diminuiscono in due fasi, l'ultima con un'emivita di 24 ore.

L'etinilestradiolo immodificato non viene escreto, ma i suoi metaboliti vengono escreti con un rapporto urinario/biliare di 4:6. L'emivita dell'escrezione dei metaboliti è di circa 1 giorno.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Le condizioni di stato stazionario si raggiungono dopo 3-4 giorni e i livelli plasmatici dell'etinilestradiolo sono il 30-40% più elevati rispetto a dopo la somministrazione di una dose singola.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'etinilestradiolo e il gestodene non sono genotossici. Studi di carcinogenesi con l'etinilestradiolo da solo o in associazione con diversi progestinici non indicano alcun particolare rischio cancerogeno per le donne quando usato secondo le indicazioni per la contraccezione. Tuttavia si deve notare che gli ormoni sessuali possono accelerare lo sviluppo di alcuni tessuti e tumori ormone-dipendenti.

Studi di tossicità riproduttiva sulla fertilità, sviluppo del feto e capacità riproduttiva con l'etinilestradiolo da solo o in associazione con progestinici non hanno rivelato effetti indesiderati nell'uomo, quando somministrati come raccomandato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Povidone K-30

Magnesio stearato

Polacrilin potassio.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare il blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister trasparente di PVC/PVdC-Al da chiaro a leggermente opaco.

Confezioni:

1 x 21 compresse

3 x 21 compresse

6 x 21 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessun requisito particolare.

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. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

045130010 - "0,075 mg + 0,02 mg compresse" 1x21 compresse in blister AL/PVC/PVDC

045130022 - "0,075 mg + 0,02 mg compresse" 3x21 compresse in blister AL/PVC/PVDC

045130034 - "0,075 mg + 0,02 mg compresse" 6x21 compresse in blister AL/PVC/PVDC

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO