

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BRILADONA TRIFASE

Norgestimato 0,180 mg / Etinilestradiolo 0,035 mg compresse rivestite con film

Norgestimato 0,215 mg / Etinilestradiolo 0,035 mg compresse rivestite con film

Norgestimato 0,250 mg / Etinilestradiolo 0,035 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Norgestimato 0,180 mg

Etinilestradiolo 0,035 mg

Per le compresse bianche.

Norgestimato 0,215 mg

Etinilestradiolo 0,035 mg

Per le compresse azzurre.

Norgestimato 0,250 mg

Etinilestradiolo 0,035 mg

Per le compresse blu.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Comprese bianche rivestite con film: ogni compressa contiene 56,525 mg di lattosio monoidrato.

Comprese azzurre rivestite con film: ogni compressa contiene 56,490 mg di lattosio monoidrato e tartrazina lacca di alluminio (E 102).

Comprese blu rivestite con film: ogni compressa contiene 56,455 mg di lattosio monoidrato e giallo tramonto FCF lacca di alluminio (E 110).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film.

7 compresse bianche, 7 compresse azzurre, 7 compresse blu con un diametro di circa 5 mm e uno spessore di circa 2,5 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccezione orale per donne con acne da leggera a moderata. Questo trattamento contraccettivo non sostituisce un trattamento specifico per l'acne, se necessario.

La decisione di prescrivere BRILADONA TRIFASE 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 BRILADONA TRIFASE 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: orale.

Posologia

Come prendere BRILADONA TRIFASE

Si deve assumere regolarmente una compressa al giorno rigorosamente alla stessa ora (all'ora che è meno probabile che venga dimenticata) per 21 giorni consecutivi con un intervallo di 7 giorni senza compresse fra due blister.

Al primo giorno di utilizzo del blister, la paziente deve applicare l'etichetta del corrispondente giorno della settimana e prendere la compressa numero 1. I giorni successivi, prenderà le compresse approssimativamente alla stessa ora, in ordine cronologico, fino al giorno 21.

Ogni blister successivo deve essere iniziato dopo un intervallo di 7 giorni senza compresse, durante il quale ha luogo di solito un'emorragia da interruzione. Questa inizia di solito al 2°-3° giorno dopo l'assunzione dell'ultima compressa.

Il blister successivo deve essere iniziato al giorno 8, anche se l'emorragia da interruzione continua. Il blister successivo deve essere iniziato sempre allo stesso giorno della settimana.

Modo di somministrazione

Come iniziare BRILADONA TRIFASE

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

L'assunzione deve iniziare il primo giorno del ciclo naturale (cioè il primo giorno di mestruazione).

È possibile iniziare fra il 2° e il 5° giorno, ma in questo caso si consiglia di utilizzare in aggiunta un metodo barriera durante i primi 7 giorni del primo ciclo di assunzione.

- Passaggio da un metodo contraccettivo orale combinato, anello vaginale o cerotto transdermico:

La donna deve iniziare l'assunzione di BRILADONA TRIFASE preferibilmente il giorno dopo l'assunzione dell'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente i principi attivi) 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 di BRILADONA TRIFASE 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 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 dal giorno 21 al giorno 28 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 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 un contraccettivo orale combinato o la donna deve attendere fino al suo primo ciclo mestruale.

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

Dimenticanza di assumere una o più compresse

Se l'utilizzatrice ha un ritardo **inferiore a 12 ore** nell'assunzione della compressa, l'efficacia contraccettiva non è ridotta. 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 della compressa dimenticata può essere guidata dalle seguenti due regole di base:

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

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

- **Settimana 1 (Giorno 1-7)**

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. In aggiunta, deve essere utilizzato un metodo 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 all'intervallo senza compresse, tanto più elevato sarà il rischio di una gravidanza.

- **Settimana 2 (Giorno 8-14)**

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 (Giorno 15-21)**

Il rischio che l'affidabilità sia ridotta è imminente in quanto si avvicina l'intervallo di 7 giorni senza compresse. 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 anche precauzioni aggiuntive per i successivi 7 giorni.

1. La donna 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. Il blister successivo deve essere iniziato appena viene terminato il blister in uso, cioè non si deve lasciare l'intervallo fra i blister. È improbabile che la donna abbia un'emorragia da sospensione fino al termine delle compresse del secondo blister, ma potrebbero verificarsi macchie di sangue (spotting) o sanguinamento da interruzione nei giorni di assunzione delle compresse.

2. La donna deve essere anche informata di sospendere l'assunzione delle compresse dal blister in uso. Deve avere un intervallo senza compresse fino a 7 giorni, inclusi i giorni in cui ha dimenticato le compresse, e in seguito continuare con il successivo blister.

Se la donna ha dimenticato di prendere più compresse e, successivamente, non si presenta un'emorragia da sospensione nel primo intervallo senza compresse, deve essere considerata l'eventualità di una gravidanza.

Come cambiare il giorno della mestruazione o ritardare l'emorragia da interruzione

Per ritardare le mestruazioni, la donna deve continuare con un altro blister di BRILADONA TRIFASE senza l'intervallo senza compresse. Il ritardo può essere protratto 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 BRILADONA TRIFASE viene quindi ripresa dopo la fase di intervallo di 7 giorni senza compresse.

Se la donna vuole spostare il giorno di inizio delle mestruazioni a un altro giorno della settimana, deve essere consigliata di accorciare il periodo senza compresse 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 metrorraggia da interruzione e macchie di sangue (spotting) durante la confezione successiva (come quando si ritardano le mestruazioni).

Consigli in caso di disturbi gastrointestinali

In caso di gravi disturbi gastro-intestinali (per esempio vomito o diarrea), l'assorbimento del principio attivo può non essere completo e devono essere prese misure contraccettive aggiuntive. Se si verifica vomito o diarrea grave 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 "Dimenticanza di assumere una o più compresse", se applicabile. 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.

Anziani:

L'uso di questo prodotto non è indicato nelle donne in post-menopausa.

Bambine:

BRILADONA TRIFASE è controindicato in ragazze che non hanno ancora raggiunto la pubertà – prima del menarca.

Modo di somministrazione

Per somministrazione orale.

Se necessario, le compresse possono essere assunte con un po' di liquido.

4.3 Controindicazioni

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

Se una di queste condizioni si presenta per la prima volta durante l'assunzione di COC, l'assunzione deve essere interrotta immediatamente.

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV):
 - Tromboembolia venosa - TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o pregressa (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 [IM]) 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 arteriosa 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 note o sospette degli organi genitali o delle mammelle, se influenzate da steroidi sessuali
- Iperplasia dell'endometrio
- Sanguinamento vaginale di natura non accertata
- Ittero colestatico della gravidanza o ittero con uso precedente della pillola
- Malattia cardiaca valvolare con complicanze
- Pancreatite o pancreatite pregressa se associata a ipertrigliceridemia grave
- Gravidanza nota o sospetta (vedere paragrafo 4.6).

È controindicato l'uso contemporaneo di BRILADONA TRIFASE con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir o medicinali contenenti glecaprevir/pibrentasvir (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

BRILADONA TRIFASE è controindicato in ragazze che non hanno ancora raggiunto la pubertà – prima del menarca.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze speciali

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

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

Aumento delle transaminasi

Nel corso di studi clinici condotti su pazienti trattate per infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, la comparsa di aumenti delle transaminasi (ALT) superiori di 5 volte rispetto al limite della norma (ULN) si sono verificate con maggiore frequenza in donne che usavano farmaci contenenti etinilestradiolo come i contraccettivi ormonali combinati (COC).

Inoltre, anche in pazienti trattate con glecaprevir/pibrentasvir, è stato osservato un aumento dei valori di ALT nelle donne che utilizzano medicinali contenenti etinilestradiolo come i COC (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Esami medici /visite mediche

Prima di iniziare o riprendere l'uso di BRILADONA TRIFASE, 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 BRILADONA TRIFASE 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.

- **Disturbi circolatori**

Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) determina un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso. **I prodotti che contengono levonorgestrel, norgestimato (compreso BRILADONA TRIFASE) o noretisterone sono associati a un rischio inferiore di TEV. La decisione di usare BRILADONA TRIFASE deve essere presa solo dopo aver discusso con la donna per assicurarsi che essa comprenda il rischio di TEV con BRILADONA TRIFASE, 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 di seguito).

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

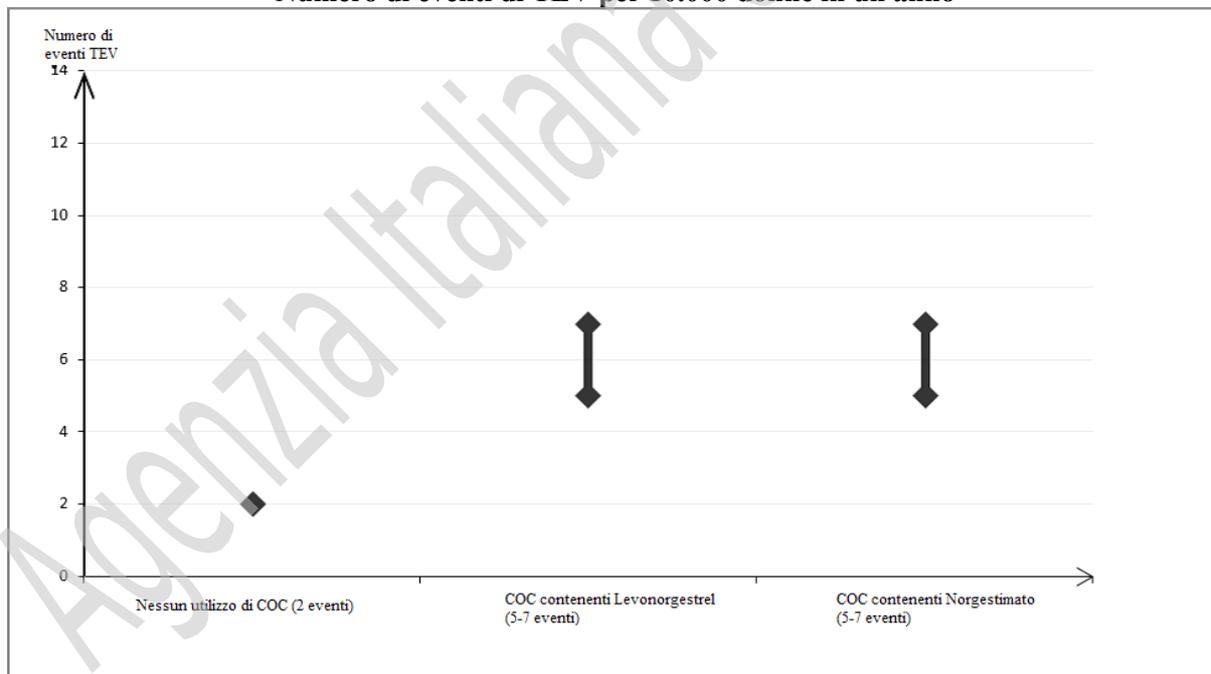
Le attuali evidenze suggeriscono che il rischio di TEV con COC contenenti norgestimato è simile al rischio dei COC contenenti levonorgestrel.

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.

¹. *Punto medio dell'intervallo 5-7 per 10,000 donne/anno basato su un rischio relativo per COC contenenti levonorgestrel rispetto al non uso di circa 2,3 – 3,6.*

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

BRILADONA TRIFASE è controindicato se una donna presenta diversi fattori di rischio che la pongono ad alto 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/rischio sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

Tabella: Fattori di rischio di TEV

Fattore di rischio	Commenti
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 BRILADONA TRIFASE 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 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, incidente cerebrovascolare). 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). BRILADONA TRIFASE è controindicato se una donna presenta un fattore di rischio grave o più fattori di rischio di TEA che la pongono a un maggiore rischio di trombosi arteriosa (vedere paragrafo 4.3).

Se la 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	Commenti
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 quando si usano 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 medico 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 e stomaco;
- sensazione di pienezza, indigestione o soffocamento;
- sudorazione, nausea, vomito o capogiri;
- estrema debolezza, ansia o mancanza di respiro;
- battiti cardiaci accelerati o irregolari.

Adenoma epatico

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.

Cancro al seno

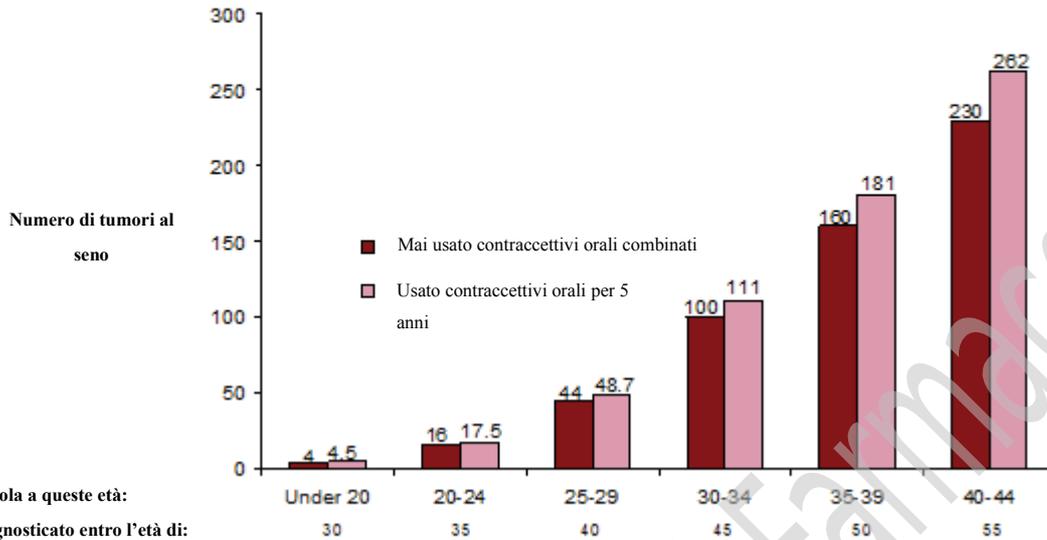
Dati di una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha mostrato un leggero aumento del rischio relativo (RR = 1,24; intervallo di confidenza (CI) 1,15 – 1,30) di cancro al seno nelle donne che attualmente stanno usando contraccettivi orali combinati. Il rischio aumentato può essere dovuto ad una diagnosi precoce di carcinoma mammario nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici dei contraccettivi orali combinati o a una combinazione di entrambi. I carcinomi mammari diagnosticati nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati o in donne che hanno usato contraccettivi orali combinati negli ultimi 10 anni, sono più localizzati rispetto a quelli diagnosticati nelle donne che non hanno mai utilizzato tali medicinali.

Il cancro al seno è raro tra le donne sotto 40 anni di età che assumano o meno contraccettivi orali combinati. Mentre questo rischio di fondo aumenta con l'età, l'incremento di diagnosi di cancro al seno in utilizzatrici attuali e recenti di contraccettivi orali combinati è piccolo in relazione al rischio globale di cancro al seno (vedere grafico di seguito).

Il fattore di rischio più importante per il cancro al seno nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati è l'età a cui le donne interrompono l'assunzione di contraccettivi orali combinati; maggiore è l'età, maggiori sono le diagnosi di cancro al seno. La durata dell'uso è meno importante e l'aumento del rischio scompare gradualmente nel corso di 10 anni dopo l'interruzione dell'uso di contraccettivi orali combinati, al punto che dopo 10 anni sembra non esserci aumento.

Il possibile aumento del rischio di cancro al seno dovrebbe essere discusso con l'utilizzatrice e ponderato contro i benefici di contraccettivi orali combinati tenendo conto dell'evidenza che essi offrono una protezione sostanziale contro il rischio di sviluppare alcuni altri tumori (ad esempio, cancro ovarico e dell'endometrio).

Stima del numero cumulativo di tumori al seno per 10.000 donne diagnosticato in 5 anni di utilizzo e fino a 10 anni dopo la sospensione di contraccettivi orali combinati, rispetto al numero di tumori al seno diagnosticato in 10.000 donne che non avevano mai usato contraccettivi orali combinati.



Preso la pillola a queste età:

Cancro diagnosticato entro l'età di:

Cancro della cervice

In alcuni studi epidemiologici è stato segnalato, nelle utilizzatrici a lungo termine di contraccettivi orali combinati (> 5 anni), 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).

Altri tumori

Con l'uso di contraccettivi orali combinati a più alto dosaggio (50 µg etinilestradiolo) il rischio di cancro dell'endometrio e alle ovaie è ridotto. Se questo valga anche per contraccettivi orali combinati a basso dosaggio resta da confermare.

Sanguinamento irregolare

Con l'assunzione di tutti i contraccettivi orali può verificarsi sanguinamento da sospensione, macchie di sangue e/o assenza di flusso, specialmente durante i primi tre mesi di utilizzo.

Se le irregolarità di sanguinamento persistono oltre i tre cicli o avvengono dopo cicli precedentemente regolari, devono essere prese in considerazione cause non ormonali e adeguati test diagnostici sono indicati per escludere un'eventuale neoplasia o gravidanza. Questi test possono includere il curettage.

In alcune donne l'emorragia da sospensione può non avvenire durante la fase dell'intervallo senza compresse. 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.

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 e durante 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 gestazionale e perdita dell'udito correlata ad otosclerosi.

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

I disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono necessitare 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 nelle pazienti diabetiche 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.

È stato segnalato il peggioramento 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.

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

Eccipienti con effetti noti:

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

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

Inoltre, le compresse rivestite con film azzurre e blu contengono tartrazina lacca di alluminio (E102) e giallo tramonto FCF lacca di alluminio (E 110). Possono causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Riduzione potenziale dell'efficacia contraccettiva associata alla co-somministrazione di altri medicinali:

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

Effetti di altri medicinali su BRILADONA TRIFASE

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 sanguinamento da sospensione 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 barriera o un altro metodo di contraccezione in aggiunta ai contraccettivi orali combinati. Il metodo 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 nel blister di contraccettivi orali combinati, deve essere iniziato subito il blister di contraccettivi orali combinati successivo senza il consueto intervallo libero da compresse.

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 contraccettivi orali combinati (diminuita efficacia dei contraccettivi orali combinati 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 contraccettivi orali combinati:

Quando vengono somministrate contemporaneamente a contraccettivi orali combinati, 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 contraccettivi orali combinati (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 BRILADONA TRIFASE su altri medicinali

I contraccettivi orali combinati 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 farmacodinamiche:

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

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

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.

Le concentrazioni sieriche di acido folico possono essere ridotte dai contraccettivi orali combinati. Se una donna rimane incinta rapidamente dopo aver interrotto i contraccettivi orali combinati, questo è clinicamente importante.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Se durante l'assunzione di BRILADONA TRIFASE si verifica una gravidanza, il medicinale deve essere immediatamente sospeso. Approfonditi studi epidemiologici non hanno rilevato né un aumento del rischio di difetti alla nascita nei bambini nati da donne che hanno usato contraccettivi orali combinati contenenti etinilestradiolo prima della gravidanza, né un effetto teratogeno quando contraccettivi orali combinati contenenti etinilestradiolo sono stati presi inavvertitamente durante le prime fasi della gravidanza.

Il maggior rischio di TEV nel periodo dopo il parto deve essere preso in considerazione quando viene ripresa l'assunzione di BRILADONA TRIFASE (vedere paragrafi 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 durante l'uso di contraccettivi orali combinati. Queste quantità possono influire sul bambino.

Fertilità

BRILADONA TRIFASE è indicato per la prevenzione della gravidanza. Per informazioni sul ritorno alla fertilità, vedere paragrafo 5.1.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Un rischio aumentato di eventi trombotici e tromboembolici arteriosi e venosi, compreso infarto miocardico, ictus, attacchi ischemici transitori, trombosi venosa ed embolia polmonare sono stati osservati in donne che usano COC. Questi sono discussi più dettagliatamente nel paragrafo 4.4.

Nella tabella seguente vengono visualizzati tutte le reazioni avverse che sono state segnalate con l'utilizzo di BRILADONA TRIFASE nelle sperimentazioni cliniche o da esperienze post-marketing con compresse di norgestimato ed etinilestradiolo.

Le frequenze attribuite agli effetti indesiderati sono state stabilite sulla base di una valutazione delle incidenze osservate in 6 studi clinici che hanno coinvolto 4.826 donne e 49.800 cicli. La frequenza degli effetti indesiderati segnalati solo dopo la commercializzazione non è nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le categorie di frequenze visualizzate utilizzano la seguente convenzione: molto comune (> 1/10); comune (> 1/100 a < 1/10); non comune (> 1/1000 a < 1/100); raro (> 1/10000 a < 1/1000); molto raro (< 1/10000); e frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (da ≥1/100 a < 1/10)	Non comune (da ≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raro (da ≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Molto raro (< 1/10000)	Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni e infestazioni		Infezioni del tratto urinario, infezioni vaginali				
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)				Cisti al seno		Adenomi epatici ² , cancro al seno ² , neoplasia benigna al seno ² , iperplasia focale nodulare ² , fibroadenoma al seno ²
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità				Esacerbazione dei sintomi di angioedema ereditario e acquisito.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ritenzione di fluidi	Aumento e diminuzione dell'appetito, variazioni del peso	Disturbi dell'appetito		Dislipidemia ¹
Disturbi psichiatrici		Alterazioni dell'umore, depressione, nervosismo, insonnia	Ansia, disturbi del desiderio sessuale			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Emicrania, Capogiri	Sincope, parestesia			Convulsione ¹
Patologie dell'occhio			Compromissione della visione, occhio secco			Intolleranza alle lenti a contatto ¹ , trombosi vascolare retinica

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	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 $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10000$)	Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Vertigini		
Patologie cardiache			Palpitazioni	Tachicardia		
Patologie vascolari			Trombosi ² , ipertensione, vampate di calore	Tromboembolismo venoso, Tromboembolismo arterioso ² compreso ictus, trombosi dei vasi sanguigni, infarto miocardico, trombosi venosa profonda, embolismo polmonare		Sindrome di Budd-Chiari ^{1,8}
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea			
Patologie gastrointestinali	Disturbi gastrointestinali ^{3,4} , vomito ⁵ , diarrea ⁵ , nausea ⁴	Dolore gastrointestinale, dolore addominale, distensione addominale, costipazione, flatulenza		Pancreatite		
Patologie epatobiliari				Epatite ²		
Patologia della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne, eruzione cutanea	Alopecia, irsutismo, orticaria, prurito, eritema, decolorazione della pelle	Iperidrosi, reazione di fotosensibilità		Angioedema ¹ , eritema nodoso ¹ , sudorazioni notturne ¹
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari, dolore alle estremità, mal di schiena ⁶	Mialgia			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della	Dismenorrea ⁴ , metrorragia ⁴ , emorragia	Amenorrea ⁴ , secrezione genitale, dolore mammario	Secrezioni mammarie, Aumento del volume	Secrezione vaginale		Soppressione della lattazione ¹

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	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 $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10000$)	Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
mammella	da sospensione anormale ⁴		mammario, ciste ovarica, secchezza vulvovaginale, displasia cervicale ²			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore al petto, edema, condizioni asteniche ⁷				
Esami diagnostici		Aumento del peso	Diminuzione del peso			

1 Queste reazioni avverse post-marketing non erano state osservate negli studi clinici. Pertanto, sulla base dei dati disponibili, l'effettivo impatto di questi effetti non può essere definito.

2 Vedere il paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.

3 Riportate come nausea o vomito.

4 Incidenza di reazioni avverse riportata per ciclo; categoria di frequenza basata sulla più alta incidenza combinata nel ciclo di trattamento 1.

5 Incidenza di reazioni avverse riportata per ciclo; categoria di frequenza basata sulla più alta incidenza combinata nel ciclo di trattamento 12.

6 Questi valori calcolati dell'incidenza possono essere leggermente più alti rispetto alla incidenza effettiva, poichè più di un'informazione di un evento riportato nello stesso studio è codificata in base alla terminologia MedDRA "Dorsalgia". È possibile che lo stesso soggetto abbia riportato più di un'informazione di un evento e che pertanto questo sia stato contato più di una volta nel termine "Dorsalgia".

7 Termine di livello superiore; categoria di frequenza basata sull'incidenza del termine preferito più comune fra i sintomi astenici di livello più elevato dai dati aggregati degli studi clinici, vale a dire affaticamento.

8 Compresa trombosi della vena epatica.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Le seguenti reazioni avverse gravi sono state riportate in donne che utilizzano COC e vengono discusse nel paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego:

- Disturbi tromboembolici venosi;
- Disturbi tromboembolici arteriosi;
- Ipertensione;
- Tumori epatici;
- Presenza o peggioramento di condizioni per le quali l'associazione con i COC non è conclusiva: Morbo di Crohn, colite ulcerosa, epilessia, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistemico, herpes gestazionale, corea di Sydenham, sindrome emolitico-uremica, ittero colestatico;
- Cloasma;
- Disturbi acuti o cronici della funzionalità epatica possono richiedere l'interruzione dell'uso del COC fino a quando i marker della funzionalità epatica non tornano alla normalità;
- In donne con angioedema ereditario gli estrogeni esogeni possono indurre o peggiorare i sintomi di angioedema.

La frequenza di diagnosi di tumore al seno è leggermente aumentata nelle donne che utilizzano COC. 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 COC. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafi 4.3. e 4.4.

Interazioni

Un'emorragia da sospensione e/o un fallimento della contraccezione possono essere il risultato di interazioni di altri medicinali (induttori enzimatici) con i contraccettivi orali (vedere paragrafi 4.3. e 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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono segnalazioni di effetti indesiderati gravi da sovradosaggio. I sintomi che possono verificarsi sono: nausea, vomito e sanguinamento vaginale. Non ci sono antidoti specifici e il trattamento dovrà essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: progestinici ed estrogeni per somministrazione sequenziale, codice ATC: G03AB09.

Estroprogestinico combinato trifasico minidose.

Norgestimato è un progestinico di terza generazione appartenente alla classe terapeutica dei gonani.

Meccanismo d'azione

BRILADONA TRIFASE agisce inibendo le gonadotropine mediante l'azione estrogenica e progestinica di etinilestradiolo e norgestimato. Il meccanismo d'azione principale è l'inibizione dell'ovulazione. Anche i cambiamenti nel muco cervicale, nella motilità delle tube di Falloppio e dell'endometrio possono contribuire all'efficacia del prodotto.

Effetti farmacodinamici

Studi di legame dell'SHBG (globulina legante l'ormone sessuale) e studi sull'animale e sull'uomo hanno mostrato che norgestimato e norelgestromina, il maggiore metabolita sierico del norgestimato dopo somministrazione orale, hanno un'elevata attività progestazionale con androgenicità intrinseca minima, che riflette l'azione selettiva di BRILADONA TRIFASE. Il norgestimato in combinazione con etinilestradiolo non contrasta l'aumento di SHBG indotto da estrogeni, risultando in più bassi livelli di testosterone libero nel siero in confronto al dato di partenza.

Efficacia e sicurezza clinica

L'indice Pearl di questo estroprogestinico (numero di gravidanze per 100 donne/anno) varia fra 0 e 0,77 (48.598 cicli). L'indice Pearl tiene in considerazione tutte le gravidanze avvenute nel corso degli studi, comprese le gravidanze nelle donne che non hanno assunto le compresse correttamente (ad es., assunzioni dimenticate).

BRILADONA TRIFASE è stata testata verso placebo in 2 studi clinici randomizzati in doppio cieco in donne con acne da leggera a moderata. BRILADONA TRIFASE non è stata testata contro altri trattamenti ormonali anti-acne.

Sulla base di studi *in vitro* su linee cellulari umane trasfettate che esprimono il recettore degli androgeni, sono state dimostrate le seguenti proprietà, sebbene non siano state studiate *in vivo*:

- norgestimato e deacetil-norgestimato presentano inibizione competitiva con androgeni per il legame del recettore (su cellule di cancro prostatico PALM: PC3 Androgeno Luciferasi MMTV);
- norgestimato e deacetil-norgestimato riducono il trasferimento cito-nucleare di complessi androgeno-recettore di androgeni (su cellule COS7 di mammifero);
- norgestimato e deacetil-norgestimato a basse concentrazioni inibiscono settimanalmente l'attività trascrizionale della luciferasi indotta da androgeni (su cellule umane di cancro prostatico PALM).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

NORGESTIMATO

Assorbimento:

Norgestimato viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale. A seguito di somministrazione singola o multipla (a tre cicli) di BRILADONA TRIFASE, le concentrazioni sieriche di norgestimato rimangono sotto il limite di quantificazione del titolo (0,1 ng/ml), i metaboliti del norgestimato, norelgestromina e norgestrel, si trovano in concentrazioni misurabili in circolo, raggiungendo i massimi livelli sierici circa 1,5 ore dopo la somministrazione. L'aumento di C_{max} e AUC per norelgestromina è proporzionale alla dose dopo somministrazione di 0,180 a 0,250 mg di norgestimato.

Distribuzione:

Norelgestromina e Norgestrel sono altamente legati (> 97%) alle proteine del siero. La norelgestromina è legata all'albumina ma non alla SHBG, mentre il norgestrel è legato principalmente all'SHBG e in misura molto minore all'albumina.

Studi hanno dimostrato che la mancanza di legame di norelgestromina alla SHBG è unica rispetto ad altri progestinici nei contraccettivi orali e svolge un ruolo chiave nel potenziare la sua attività biologica. Al contrario, il norgestrel formato dal norgestimato è in gran parte legato alla SHBG, che limita la sua attività biologica.

Di contro, il norgestrel formato dal norgestimato è ampiamente legato all'SHBG, e questo limita la sua attività biologica. Questi risultati, insieme con la selettività della norelgestromina per il recettore del progesterone, indica che questo metabolita può spiegare il profilo clinico unico del norgestimato.

Biotrasformazione:

Norgestimato viene rapidamente metabolizzato dai meccanismi di primo passaggio (intestinale e / o epatico) a norelgestromina (picco delle concentrazioni sieriche osservate entro 2 ore) e norgestrel, entrambi i quali sono progestinici farmacologicamente attivi.

Eliminazione:

Sia il 17-desacetil-norgestimato, sia il norgestrel, e l'etinilestradiolo, sono successivamente metabolizzati e i loro metaboliti vengono eliminati per via renale e fecale. I valori di emivita di eliminazione allo *steady state* sono stati di 10-15 ore per etinilestradiolo, 24,9 ore per 17-desacetil-norgestimato e 45 ore per norgestrel. In seguito alla somministrazione di ^{14}C -norgestimato, il 47% della radioattività somministrata è stata eliminata nelle urine e il 37% nelle feci.

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche:

In seguito alla somministrazione di 0,250 mg di norgestimato / 0,035 mg di etinilestradiolo, l'AUC_{0-24h} medio allo stato stazionario, sulla base dei livelli sierici non legati a SHBG, era 18,1 h ng / ml per 17-desacetil-norgestimato e 3,64 h ng / ml per norgestrel. L'AUC di norgestrel dopo somministrazione di 0,250 mg di norgestimato / 0,035 mg di etinilestradiolo, corrisponde all'esposizione dopo una dose di levonorgestrel di circa 30 microgrammi in combinazione con l'etinilestradiolo.

ETINILESTRADIOLO

Assorbimento:

L'etinilestradiolo somministrato per via orale viene assorbito rapidamente. Le concentrazioni sieriche di etinilestradiolo sono misurabili entro 0,5 ore dalla somministrazione, raggiungendo i livelli massimi entro 1-2 ore dopo l'assunzione.

Distribuzione:

L'etinilestradiolo è ampiamente (circa 98%) ma non specificamente legato all'albumina sierica.

Biotrasformazione:

L'etinilestradiolo è metabolizzato a vari metaboliti idrossilati e ai loro glucuronidi o solfati coniugati.

Eliminazione:

L'etinilestradiolo viene successivamente metabolizzato e i metaboliti vengono eliminati per via renale e fecale. I valori di emivita di eliminazione allo stato stazionario sono da 10 a 15 ore per l'etinilestradiolo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati pre-clinici non indicano rischi specifici per l'uomo quando il prodotto viene utilizzato secondo la posologia indicata. Questa conclusione è basata su studi di tossicità a dose ripetuta convenzionali, studi di genotossicità, studi di cancerogenicità e studi di tossicità riproduttiva. Tuttavia, bisogna ricordare che gli steroidi sessuali possono favorire la crescita di alcuni tessuti e tumori dipendenti dall'ormone.

Studi di valutazione del rischio ambientale hanno mostrato che norgestimato ed etinilestradiolo possono costituire un rischio per l'ambiente acquatico (vedere paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse bianche:

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato

Sistema di rivestimento:

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol

Agenzia Italiana del Farmaco

Compresse azzurre:

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato

Sistema di rivestimento:

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Indigotina, carminio d'indaco lacca di alluminio (E132)
Blu brillante FCF lacca di alluminio (E133)
Tartrazina lacca di alluminio (E102)

Compresse blu:

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato

Sistema di rivestimento:

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Indigotina, carminio d'indaco lacca di alluminio (E132)
Blu brillante FCF lacca di alluminio (E133)
Giallo tramonto FCF lacca di alluminio (E110)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
Tenere il blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

21 compresse rivestite con film (7 compresse bianche, 7 compresse azzurre, 7 compresse blu) per blister (PVC-PE-PVDC/Alluminio).
Confezioni da 1, 3, 6 blister.

È 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. Questo medicinale può costituire un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Exeltis Italia S.r.l.
Via Lombardia, 2/a
20068 Peschiera Borromeo (MI)
Italia

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

049473010 - "0,180 MG/0,035 MG + 0,215 MG/0,035 MG + 0,250 MG/0,035 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 7 COMPRESSE DA 0,180 MG/0,035 MG + 7 COMPRESSE DA 0,215 MG/0,035 MG + 7 COMPRESSE DA 0,250 MG/0,035 MG IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
049473022 - "0,180 MG/0,035 MG + 0,215 MG/0,035 MG + 0,250 MG/0,035 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 21 COMPRESSE DA 0,180 MG/0,035 MG + 21 COMPRESSE DA 0,215 MG/0,035 MG + 21 COMPRESSE DA 0,250 MG/0,035 MG IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
049473034 - "0,180 MG/0,035 MG + 0,215 MG/0,035 MG + 0,250 MG/0,035 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 42 COMPRESSE DA 0,180 MG/0,035 MG + 42 COMPRESSE DA 0,215 MG/0,035 MG + 42 COMPRESSE DA 0,250 MG/0,035 MG IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO