RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC 2,0 mg/0,03 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa bianca rivestita con film (compressa attiva) contiene:
Etinilestradiolo 0,03 mg
Dienogest 2,0 mg

Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato (60,90 mg).
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Le compresse verdi rivestite con film (compresse placebo) non contengono principi attivi.

Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato (55,50 mg)
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compresse attive: compresse bianche, rotonde, rivestite con film. Circa 5,0 mm di diametro.
Compresse placebo: compresse verdi, rotonde, rivestite con film. Circa 5,0 mm di diametro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Contraccezione orale.
- Trattamento dell'acne moderata nelle donne che decidono di usare un contraccettivo orale dopo che adeguati trattamenti topici o antibiotici orali non hanno dato risultati.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

4.2.1 Posologia e modo di somministrazione

Una compressa di DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC al giorno per 28 giorni consecutivi.
Le compresse devono essere assunte approssimativamente alla stessa ora ogni giorno, se necessario con un po' di liquido.

Le compresse devono essere assunte seguendo l'ordine indicato sul blister fino a quando il blister non è finito.
Ogni confezione successiva deve essere iniziata il giorno dopo l'ultima compressa del blister precedente. L'emorragia da sospensione inizia di solito al 2°-3° giorno dopo l'inizio delle compresse verdi placebo (ultima fila) e può non essere terminata prima che si inizi il blister successivo.

4.2.2 Inizio dell'assunzione di DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC

- Nessun uso di contraccettivi ormonali nel mese precedente:

Al primo giorno del ciclo (primo giorno di mestruazione) si inizia con l'assunzione. Se assunto correttamente, la contraccezione inizia il primo giorno di assunzione.

Se la assunzione inizia fra il giorno 2 e il giorno 5, deve essere utilizzato in aggiunta un metodo contraccettivo non ormonale (metodo di barriera) durante i primi 7 giorni di assunzione della compressa.

- Passaggio da un altro metodo contraccettivo combinato alla contraccezione ormonale (contraccettivo orale combinato, anello vaginale, cerotto transdermico):

A seconda del tipo di contraccezione orale combinata precedentemente utilizzata, l'assunzione di DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC deve iniziare o il giorno dopo il consueto intervallo senza compresse, a seguito dell'uso dell'ultima compressa attiva, o il giorno dopo l'assunzione dell'ultima compressa placebo del contraccettivo orale combinato completata in precedenza. Se è stato precedentemente usato un anello vaginale o un cerotto transdermico, l'assunzione di DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC deve iniziare il giorno dopo il consueto intervallo senza anello o senza cerotto.

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

Se la donna sta assumendo la pillola a base di solo progestinico, il passaggio può essere effettuato in qualsiasi giorno; il passaggio da un impianto o un dispositivo intrauterino deve avvenire il giorno della loro rimozione; il passaggio da un contraccettivo iniettabile deve avvenire il giorno in cui si sarebbe dovuta eseguire la successiva iniezione. In ogni caso, è necessario l'uso di un metodo contraccettivo non ormonale aggiuntivo (metodo di barriera) durante i primi 7 giorni di assunzione di DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC.

- Dopo un aborto avvenuto al primo trimestre si può iniziare immediatamente l'assunzione di DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC. In questo caso non è richiesta alcuna misura contraccettiva aggiuntiva.

- Dopo un parto o dopo un aborto avvenuto nel secondo trimestre (per l'uso durante l'allattamento vedere il paragrafo 4.6).

Poiché il rischio di eventi tromboembolici è aumentato nell'immediato periodo *post partum*, le donne non devono iniziare l'assunzione di contraccettivi orali per almeno 21-28 giorni dopo il parto nel caso di donne che non stanno allattando o dopo un aborto nel secondo trimestre. Durante i primi 7 giorni di assunzione della compressa, deve essere usato un metodo aggiuntivo di contraccezione non ormonale (metodo di barriera). Se c'è già stato un rapporto sessuale, si deve escludere la possibilità di una gravidanza prima che abbia inizio l'assunzione del medicinale o, in alternativa, la donna deve attendere fino al suo primo ciclo mestruale.

4.2.3 Durata del trattamento

DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC può essere utilizzato come metodo contraccettivo ormonale per tutto il tempo che si desidera e se non ci sono rischi per la salute (relativamente agli esami di controllo periodici vedere il paragrafo 4.4.6).

Generalmente un miglioramento apparente dell'acne si verifica dopo almeno tre mesi di trattamento e un ulteriore miglioramento è stato riportato dopo sei mesi di trattamento. Le donne devono essere valutate 3-6 mesi dopo l'inizio del trattamento e periodicamente, in seguito, per riesaminare la necessità di continuare la terapia.

4.2.4 Gestione delle compresse dimenticate

L'efficacia contraccettiva di DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC può essere diminuita, se non viene assunto regolarmente.
Se l'assunzione viene dimenticata una volta, ma effettuata **entro 12 ore** dall'ora di assunzione abituale, l'efficacia contraccettiva non è compromessa. Tutte le compresse successive devono essere assunte alla solita ora.
Se la compressa viene assunta **più di 12 ore** dopo l'ora di assunzione abituale, l'efficacia contraccettiva può non essere più garantita. La probabilità di una gravidanza aumenta quanto più la compressa dimenticata è vicina alle compresse verdi placebo.

Se, dopo aver dimenticato la dose, la consueta emorragia da sospensione non ha luogo, si deve escludere una gravidanza prima di iniziare l'utilizzazione di un nuovo blister.
Nel caso di mancata assunzione di compresse si devono osservare le due regole seguenti:

1. L'assunzione della compressa attiva non deve essere interrotta per più di 7 giorni.

2.E' necessaria l'assunzione regolare di compresse attive per almeno 7 giorni per sopprimere adeguatamente l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio.

In caso di mancata assunzione di compresse ci si comporta come segue:

La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata appena possibile, anche se ciò significa assumere due compresse in un giorno. Le compresse successive devono quindi essere assunte alla solita ora. Inoltre si deve usare un metodo contraccettivo non-ormonale per i 7 giorni successivi.

Se la compressa viene dimenticata solo una volta nella seconda settimana, non è necessario utilizzare metodi contraccettivi aggiuntivi.

Se più di una compressa viene dimenticata si deve utilizzare in aggiunta un metodo contraccettivo non-ormonale fino alla comparsa dell'emorragia da sospensione successiva.

1. Se ci sono meno di 7 giorni fra la compressa dimenticata e l'ultima compressa dell'attuale blister, il blister successivo deve essere iniziato immediatamente. Invece di assumere le compresse verdi di placebo, si inizia ad assumere le compresse dal blister successivo. È molto probabile che la paziente non abbia l'emorragia da sospensione fino alla fine del secondo blister; tuttavia si possono verificare sanguinamento da sospensione e spotting.

2. In alternativa si può interrompere l'assunzione di compresse dall'attuale blister e si può anticipare l'assunzione delle compresse verdi di placebo. Dopo le compresse verdi di placebo fino a 7 giorni, compresi i giorni delle compresse dimenticate, l'assunzione delle compresse può continuare da un blister successivo.

4.2.5 Che cosa fare in caso di vomito o diarrea

In caso di vomito o diarrea grave entro le prime 4 ore dall'assunzione di DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC, i principi attivi possono non venire assorbiti completamente e si devono utilizzare misure contraccettive aggiuntive. Inoltre si adottano le stesse raccomandazioni relative alla gestione delle compresse dimenticate una volta (vedere anche paragrafo 4.2.4). Se si vuole mantenere il consueto schema posologico, le compresse aggiuntive dovranno essere assunte da un altro blister. In caso di disturbi gastrointestinali persistenti o ricorrenti, devono essere utilizzati in aggiunta metodi di contraccezione non ormonali e si deve informare il medico.

4.2.6 Ritardare l'emorragia da sospensione

Per ritardare l'emorragia da sospensione, la donna deve continuare a prendere direttamente le compresse dal blister successivo di DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC; invece di assumere le compresse verdi di placebo, iniziare a prendere le compresse dal blister successivo. L'emorragia da sospensione può essere ritardata fino a quando lo desidera la donna, ma non oltre la fine del secondo blister. Durante questo periodo possono verificarsi metrorragia da sospensione o spotting. Dopo le successive compresse verdi di placebo, l'assunzione di DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC può essere proseguita come di consueto.

4.3 Controindicazioni

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

- 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) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris)
  - Malattia cerebrovascolare – ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio, TIA)
  - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante)
  - Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali
  - Rischio elevato di tromboembolia arteriosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4) o alla presenza di un fattore di rischio grave come:
    - diabete mellito con sintomi vascolari
    - ipertensione grave
    - dislipoproteinemia grave
- Fumatrice (vedere paragrafo 4.4)
- Pancreatite in atto o pregressa se accompagnata da grave ipertrigliceridemia
- Patologia del fegato in atto o pregressa, se la funzione epatica non è tornata alla normalità (inclusa sindrome di Dubin-Johnson

e sindrome di Rotor)
- Tumore epatico in atto o pregresso
- Condizioni maligne note o sospette degli organi genitali (per es. mammella o endometrio)
- Sanguinamento vaginale di natura non accertata.
- Amenorrea di natura non accertata.
- Ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

- È controindicato l'uso concomitante di DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC con medicinali contenenti ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir e dasabuvir, medicinali contenenti glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

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

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

Nel caso di TEV o TEA sospetta o accertata, l'uso del COC deve essere interrotto. In caso venga iniziata una terapia anticoagulante, deve essere adottato un metodo contraccettivo idoneo a causa della teratogenicità associata alla terapia anticoagulante (cumarinici).

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 medicinali che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati a un rischio inferiore di TEV. Altri medicinali come DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC possono avere fino a 1,6 volte questo livello di rischio. 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 DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC, 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).

- Gli studi epidemiologici su donne che usano contraccettivi orali combinati a basse dosi (< 50 µg di etinilestradiolo) hanno evidenziato che un numero di donne compreso tra 6 e 12 su 10.000 svilupperanno una TEV in un anno.

- Si stima che su 10.000 donne che usano un COC a basso dosaggio contenente levonorgestrel, circa 6[1] svilupperanno una TEV in un anno.

- Si stima[2] che su 10.000 donne che usano un COC contenente dienogest e etilnilestradiolo, un numero di donne compreso tra 8 e 11 svilupperanno una TEV in un anno.

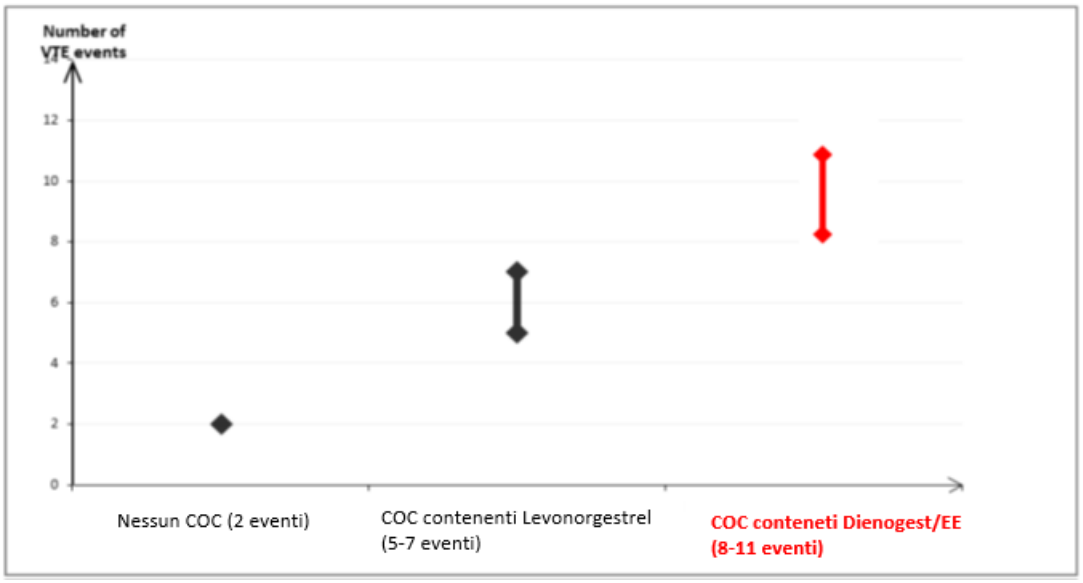
Il numero di TEV all'anno è inferiore al numero previsto nelle donne in gravidanza o nel periodo post-parto.

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

[1] 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.

[2] I dati di una meta-analisi stimano che il rischio di TEV nelle utilizzatrici di dienogest/etinilestradiolo sia leggermente più elevato rispetto alle utilizzatrici di COC contenenti levonorgestrel (rapporto di rischio di 1,57 con rischio compreso tra 1,07 e 2,30)

Numero di eventi di TEV per 10.000 donne in un anno



Molto raramente, nelle pazienti trattate con COC sono stati riportati casi di trombosi in altri vasi sanguigni ad esempio epatici, mesenterici, renali o a livello di vene e arterie della retina.

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).

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

Tabella: Fattori di rischio di TEV

Fattore di rischio	**Commento**
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m²)	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 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 DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC 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 e di respirazione accelerata;
- tosse improvvisa che può essere associata a emottisi;
- dolore acuto al torace;
- stordimento grave o capogiri;
- battito cardiaco accelerato o irregolare.

Alcuni di questi sintomi (come "mancanza di respiro" e "tosse") sono aspecifici e possono essere interpretati erroneamente come eventi più comuni o meno gravi (ad es. infezioni delle vie respiratorie).
Altri segni di occlusione vascolare possono includere: dolore improvviso, gonfiore o colorazione blu pallida di un'estremità.
Se l'occlusione ha luogo nell'occhio i sintomi possono variare da offuscamento indolore della vista fino a perdita della vista.
Talvolta la perdita della vista avviene quasi immediatamente.

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

Fattori di rischio di TEA
Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un incidente cerebrovascolare nelle donne che utilizzano COC aumenta in presenza di fattori di rischio (vedere la tabella). DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC è controindicato se una donna presenta un fattore di rischio grave o più fattori di rischio di TEA che aumentano il suo rischio di trombosi arteriosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna presenta più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in questo caso deve essere considerato il suo rischio totale. Se si ritiene che il rapporto rischi-benefici sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

Tabella: Fattori di rischio di TEA

Fattori di rischio	**Commento**
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni
Fumo	Alle donne deve essere consigliato di non fumare se desiderano usare un COC. Alle donne di età superiore a 35 anni che continuano a fumare deve essere vivamente consigliato l'uso di un metodo contraccettivo diverso.
Ipertensione	
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a30 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.

4.4.1 Motivi per l'immediata interruzione dell'assunzione di DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC (in aggiunta alle controindicazioni elencate al paragrafo 4.3):

- Gravidanza nota o sospetta.
- Primi segni di infiammazione venosa o segni di possibile trombosi (compresa trombosi retinica), embolia e infarto miocardico (vedere paragrafo 4.3).
- Pressione sanguigna costantemente elevata oltre 140/90 mmHg. La ripresa dell'assunzione del contraccettivo orale combinato può essere presa in considerazione non appena i valori della pressione sanguigna siano stati normalizzati con trattamento antiipertensivo.
- Intervento chirurgico programmato (con almeno 4 settimane di anticipo) e/o immobilizzazione prolungata (per es. dopo incidenti). La assunzione non deve essere ripresa prima di 2 settimane dopo la rimobilizzazione completa.
- Primo episodio o peggioramento di emicrania.
- Se il mal di testa si presenta con frequenza, durata o intensità inconsueta, o se compaiono improvvisamente sintomi neurologici focali (possibile primo segno di ictus).
- Forte dolore epigastrico, ingrossamento del fegato o segni di emorragia intraaddominale (possibili indicazioni di tumore al fegato, vedere paragrafo 4.4.3).
- Comparsa di ittero, epatite, prurito generalizzato, colestasi, e valori della funzionalità epatica anormali. In caso di funzione epatica limitata, gli ormoni steroidei vengono metabolizzati meno.
- Diabete mellito acuto.
- Porfiria nuova o ricorrente.

4.4.2 Condizioni/fattori di rischio che richiedono particolare attenzione medica:

- Malattie cardiache o renali, poiché il principio attivo etinilestradiolo può causare ritenzione di liquidi.
- Flebite superficiale, tendenza a varicosi fortemente marcata, problemi di sanguinamento periferico, poiché possono essere associati alla comparsa di trombosi.
- Aumento della pressione sanguigna (a oltre 140/90 mmHg).

- Problemi di lipometabolismo. In pazienti con lipometabolismo, l'etinilestradiolo della proporzione di estrogeni in DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC può causare un notevole aumento di trigliceridi plasmatici e, successivamente, pancreatite e altre complicazioni (vedere anche paragrafo 4.3).
- Anemia falciforme.
- Malattie epatiche pregresse.
- Malattie della colecisti.
- Emicrania.
- Depressione. Si deve chiarire se la depressione è collegata all'uso di DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC. Se necessario, si devono utilizzare altri metodi contraccettivi non-ormonali.
- Ridotta tolleranza al glucosio/diabete mellito. Poiché i contraccettivi orali combinati possono influenzare la resistenza periferica all'insulina e la tolleranza al glucosio, è possibile che cambi la dose necessaria di insulina o di altri farmaci per il diabete.
- Fumare (vedere paragrafo 4.3).
- Epilessia. Se con DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC c'è un aumento degli attacchi epilettici, si deve prendere in considerazione l'uso di altri metodi contraccettivi.
- Corea di Sydenham.
- Malattie intestinali infiammatorie croniche (morbo di Crohn, colite ulcerativa).
- Sindrome emolitico-uremica.
- Fibromioma uterino.
- Otosclerosi.
- Immobilizzazione prolungata (vedere anche il paragrafo 4.4.1).
- Obesità.
- Lupus eritematoso sistemico.
- Donne di età superiore a 40 anni.

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.

4.4.3 Tumori

Seno
Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato un leggero aumento del rischio relativo (RR=1,24) di avere diagnosticato un cancro della mammella nelle donne che usano attualmente contraccettivi orali combinati . L'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione dei contraccettivi orali combinati. Poiché il cancro della mammella è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni, il numero di casi in più di cancro della mammella diagnosticati in donne che usano o che hanno usato recentemente contraccettivi orali combinati è modesto in rapporto al rischio complessivo di cancro della mammella. Non è nota la relazione causale con l'uso di contraccettivi orali combinati.

Cervice
Alcuni studi epidemiologici indicano che l'uso a lungo termine di contraccettivi ormonali da parte di donne con infezione da papillomavirus umano (HPV) è un fattore di rischio per lo sviluppo di carcinoma alla cervice. Tuttavia non è ancora chiaro in che misura questo risultato sia influenzato da altri fattori (per es. differenze nel numero di partner sessuali o uso di metodi contraccettivi meccanici) (vedere anche paragrafo 4.4.6).

Fegato
In rari casi, nelle utilizzatrici di contraccettivo orale combinato sono stati riportati tumori benigni del fegato. Questi tumori hanno portato ad un'emorragia intraaddominale potenzialmente fatale. Se durante l'uso di contraccettivi orali combinati nelle donne si verifica grave dolore epigastrico, epatomegalia o segni di emorragia intraddominale, si deve considerare la presenza di un tumore epatico nell'ambito di una diagnosi differenziale.

Alcuni studi hanno dimostrato un rischio aumentato di sviluppare carcinoma delle cellule epatiche nell'uso a lungo termine di contraccettivi orali combinati; tuttavia, questo tumore è estremamente raro.

Con l'uso dei COC a dosaggio più elevato (50 µg di etinilestradiolo) il rischio di cancro dell'endometrio e dell'ovaio è ridotto. Resta da confermare se ciò si applichi anche ai COC a basso dosaggio.

4.4.4 Altre malattie

Ipertensione

È stata riportata ipertensione in caso di uso di contraccettivi orali combinati, specialmente da donne più anziane e con l'uso a lungo termine. Alcuni studi hanno dimostrato che la frequenza dell'ipertensione aumenta con il contenuto di progestinico. Alle donne con all'anamnesi malattie collegate all'ipertensione o determinate malattie renali si dovrebbe consigliare l'uso di altri

metodi contraccettivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4.1, 4.4.2).

Cloasma

Può occasionalmente verificarsi cloasma, soprattutto nelle donne con storia di cloasma gravidico. Le donne predisposte al cloasma devono evitare la luce solare o i raggi ultravioletti durante il trattamento con contraccettivi orali combinati.

Angioedema ereditario e acquisito

Gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema ereditario e acquisito.

Sanguinamento irregolare

Sono stati osservati sanguinamento da sospensione o spotting nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati, in particolare durante i primi mesi di assunzione. Una valutazione di tali sanguinamenti intermestruali, quindi, è significativa solo dopo che la donna ha assunto le compresse per circa tre mesi. A questo proposito, il tipo e la dose del progestinico possono avere rilevanza. Se le emorragie irregolari persistono o si ripresentano dopo precedenti cicli regolari, devono essere considerate cause non ormonali e, come per tutti i casi di perdite ematiche vaginali, devono essere adottate adeguate misure diagnostiche per escludere malattie maligne e gravidanza. Quando entrambi sono stati esclusi, DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC può essere ripreso o può essere effettuato il passaggio ad un altro contraccettivo ormonale. Sanguinamenti intermestruali possono essere indicativi di una ridotta efficacia contraccettiva (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Alcune donne possono non avere l'emorragia da sospensione durante il periodo di compresse placebo verdi. Se DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC non è stato assunto secondo le istruzioni contenute nel paragrafo 4.2.1 prima della prima emorragia da sospensione assente o se l'emorragia da sospensione è assente per due cicli consecutivi, si deve escludere la gravidanza prima di un ulteriore uso.

In seguito all'interruzione dei contraccettivi ormonali, può essere necessario che passi del tempo prima che i cicli mestruali tornino alla normalità.

4.4.5 Efficacia ridotta

L'efficacia contraccettiva di DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC può essere compromessa

- se le compresse vengono dimenticate (vedere paragrafo 4.2.4),
- in caso di vomito o diarrea (vedere paragrafo 4.2.5),
- se si assumono in concomitanza alcuni altri medicinali (vedere paragrafo 4.5)

Se si assumono in concomitanza i contraccettivi orali combinati e l'erba di San Giovanni (Hypericum perforatum) si raccomanda un metodo contraccettivo non ormonale aggiuntivo (vedere paragrafo 4.5).

4.4.6 Esami/visite mediche

Prima di iniziare o riprendere l'uso di DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC si deve raccogliere un'anamnesi completa (inclusa l'anamnesi familiare). 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). E' importante attirare l'attenzione della donna sulle informazioni relative alla trombosi venosa o arteriosa, incluso il rischio associato a DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC 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.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nota: per identificare potenziali interazioni si devono sempre consultare le informazioni sulla prescrizione dei medicinali assunti in concomitanza.

Effetti di altri medicinali su DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC

Possono verificarsi interazioni 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 mancata 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 induttori enzimatici devono utilizzare temporaneamente un metodo di barriera o un altro metodo di contraccezione in aggiunta ai COC. Il metodo di barriera deve essere usato per tutto il tempo della terapia concomitante e per 28 giorni dopo la sua interruzione.

Se la terapia prosegue dopo la fine delle compresse attive nella confezione di COC, le compresse placebo devono essere scartare e si deve iniziare subito la confezione successiva di COC.

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

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

Medicinali che aumentano la motilità gastrointestinale, ad esempio metoclopramide, possono ridurre le concentrazioni sieriche di DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC.

Sostanze con effetti variabili sulla clearance dei COC
Quando vengono somministrate contemporaneamente a COC, molte combinazioni di inibitori della proteasi dell'HIV e inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa, tra cui combinazioni con inibitori di HCV, possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di estrogeni o progestinici. L'effetto netto di questi cambiamenti può essere clinicamente rilevante in alcuni casi.

Pertanto, devono essere consultate le informazioni sulla prescrizione di medicinali concomitanti contro HIV/HCV per identificare potenziali interazioni e le 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.

I seguenti principi attivi possono aumentare la concentrazione sierica degli steroidi sessuali contenuti in DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC

- Principi attivi che inibiscono la solfatazione di etinilestradiolo nella parete gastrointestinale, per es. acido ascorbico o paracetamolo.
- Atorvastatina (aumento del 20% della AUC dell'etinilestradiolo),
- Principi attivi che inibiscono gli enzimi microsomiali epatici, come antimicotici imidazolici (per es. fluconazolo), indinavir e troleandomicina.

Gli steroidi sessuali contenuti in DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC possono influenzare la metabolizzazione di altri principi attivi

- L'inibizione di enzimi microsomiali epatici porta ad aumento delle concentrazioni sieriche di principi attivi come diazepam (e alcune altre benzodiazepine), ciclosporina, teofillina e glucocorticoidi.

- L'induzione della glucuronizzazione epatica porta a diminuire le concentrazioni sieriche per es. di clofibrato, paracetamolo, morfina, lorazepam (così come altre benzodiazepine) e lamotrigina.

Studi in vitro hanno dimostrato che dienogest in concentrazioni rilevanti non inibisce gli enzimi del citocromo P- 450, così che

qui non ci si attendono effetti farmacologici collaterali.

La necessità di insulina o antidiabetici orali può essere modificata come risultato di un effetto sulla tolleranza al glucosio.

Interazioni farmacodinamiche
Durante gli studi clinici con pazienti trattati per le infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirina, si sono verificati in maniera significativa aumenti delle transaminasi (ALT) superiori a 5 volte il limite superiore della norma (ULN) più frequentemente nelle donne che utilizzavano medicinali contenenti etinilestradiolo come i contraccettivi ormonali combinati (COC). Inoltre, anche nei pazienti trattati con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir sono stati osservati aumenti delle ALT in donne che usavano farmaci contenenti etinilestradiolo come i COC (vedere paragrafo 4.3).

Perciò, le utilizzatrici di DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC devono passare ad un metodo alternativo di contraccezione (per esempio, contraccezione a base di solo progestinico o metodi non ormonali) prima di iniziare una terapia con questi regimi combinati di medicinali. DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC può essere ricominciato 2 settimane dopo la fine del trattamento con questi regimi combinatoi di medicinali.

Interazioni con test di laboratorio

L'uso di contraccettivi orali combinati può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio, compresi parametri biochimici di fegato, tiroide, corteccia surrenale e della funzionalità renale, livelli plasmatici delle proteine di trasporto, per es. globuline legate a corticosteroidi e frazioni lipidi/lipoproteine, parametri del metabolismo dei carboidrati e parametri della coagulazione e della fibrinolisi. La natura e l'entità di tali variazioni sono in parte dipendenti dalla dose di ormoni utilizzata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC non deve essere assunto durante la gravidanza.

La gravidanza deve essere esclusa prima di assumere questo medicinale. Se durante l'assunzione si verifica una gravidanza, il medicinale deve essere immediatamente sospeso.

Studi epidemiologici non hanno evidenziato un aumento del rischio di malformazioni congenite nei bambini nati da madri che assumevano contraccettivi orali combinati prima della gravidanza. Anche la maggioranza degli studi epidemiologici recenti non indica effetti teratogeni se assunti inavvertitamente durante le fasi iniziali della gravidanza. Questi studi non sono stati condotti con DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC.

Sono disponibili dati troppo limitati sull'uso di DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC durante la gravidanza per permettere conclusioni su effetti negativi di DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC sulla gravidanza e sulla salute del feto o del neonato. Finora, non ci sono dati epidemiologici rilevanti.

Studi sugli animali hanno mostrato effetti indesiderati durante la gestazione e l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). Sulla base di questi risultati di studi sugli animali, non possono essere esclusi effetti indesiderati attribuibili agli effetti ormonali dei principi attivi. Tuttavia, l'esperienza generale con i contraccettivi orali combinati durante la gravidanza non ha fornito evidenza di effetti indesiderati
nell'uomo.

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

Allattamento

DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC non deve essere assunto durante l'allattamento, siccome la produzione di latte può essere diminuita e piccole quantità dei principi attivi possono passare nel latte materno. Se possibile si dovrebbero usare metodi contraccettivi non-ormonali fino a quando il bambino è completamente svezzato.

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

DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC non ha effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati
Per gli effetti indesiderati gravi nella paziente vedere paragrafo 4.4.

Descrizione di alcune reazioni avverse

Nelle donne che usano COC 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..

Le frequenze degli eventi avversi con l'uso di DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC per la contraccezione orale e per il trattamento di acne moderata in studi clinici (N = 4.942), sono riassunte nella tabella seguente.

La frequenza dei possibili effetti indesiderati elencati sotto viene definita come:

Molto comune (≥1/10), Comune (da ≥1/100 a <1/10), Non comune (da ≥1/1000 a <1/100), Raro (da ≥1/10.000 a <1/1000), Molto raro (<1/10.000)
Non nota (non può essere definita sulla base dai dati disponibili)

Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA v.12.0)	**Comune**	**Non comune**	**Raro**	**Non nota**
Infezioni ed infestazioni		Vaginiti/ vulvovaginiti, candidosi vaginali o segnali di infezioni fungine vulvo-vaginali	Salpingo-ooforite, infezioni del tratto urinario, cistite, mastite, cervicite, infezioni fungine chiamate candidosi, herpes labiale, influenza, bronchite, sinusite, infezioni del tratto respiratorio superiore, infezioni virali	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Leiomioma uterino, lipoma del seno	
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	Esacerbazione dei sintomi dell'angioedema ereditario e acquisito.
Patologie endocrine			Virilismo	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento dell'appetito	Anoressia	
Disturbi psichiatrici		Umore depresso	Depressione, disturbi mentali, insonnia, disturbi del sonno, aggressività	Cambiamenti d'umore, diminuzione del desiderio sessuale, aumento del desiderio sessuale
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Emicranie, capogiro	Ictus ischemico, disturbi cerebrovascolari, distonia	
Patologie dell'occhio			Occhi secchi, irritazione agli occhi, oscillopsia, compromissione della vista	Intolleranza alle lenti a contatto
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Improvvisa perdita dell'udito, tinnito, vertigine,	

			deficit dell'udito	
Patologie cardiache			Disturbi cardiovascolari, tachicardia[1]	
Patologie vascolari		Ipertensione, ipotensione	Tromboflebiti, TEV o TEA /emboli a polmonare, ipertensione diastolica, ipotensione ortostatica, vampate di calore, vene varicose, disturbi venosi, dolore alle vene	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Asma, iperventilazione	
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale[2], nausea, vomito, diarrea	Gastrite, enterite, dispepsia	
Patologia della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne, alopecia, eruzione cutanea[3], prurito[4]	Dermatite allergica, dermatite atopica/eczema, eczema, psoriasi, iperidrosi, cloasma, alterazioni della pigmentazione/iperpigmentazione, seborrea, forfora, irsutismo, pelle a buccia d'arancia, nevo cutaneo	Orticaria, eritema nodoso, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Dolore alla schiena, patologie muscoloscheletriche, mialgia, dolore alle estremità	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Mastodinia [5]	Sanguinamento mestruale irregolare[6], metrorragia[7], aumento del volume mammario[8], edema mammario, dismenorrea, secrezione vaginale, cisti ovariche, dolore pelvico	Displasia cervicale, cisti annessiali, dolore degli annessi, cisti al seno, mastopatia fibrocistica, dispareunia, galattorrea, alterazioni mestruali	Secrezioni mammarie
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia[9]	Dolore toracico, edema periferico, infiammazione, piressia, irritabilità	Ritenzione di liquidi
Esami diagnostici		Cambiamenti del peso[10]	Aumento dei trigliceridi del sangue, ipercolesterolemia	
Patologie congenite, familiari e genetiche			Manifestazioni di mammella accessoria asintomatica	

[1] compreso aumento della frequenza cardiaca
[2] compreso il dolore nella parte superiore e parte inferiore dell'addome, disturbi addominali, flatulenza
[3] compreso esantema maculare
[4] compreso prurito generalizzato
[5] compreso sintomi al seno e dolorabilità mammaria
[6] compresi menorragia, ipomenorrea, oligomenorrea e amenorrea
[7] compreso sanguinamento vaginale e metrorragia
[8] tra cui gonfiore del seno/turgore
[9] tra cui astenia e malessere

[10] tra cui l'aumento di peso, perdita e fluttuazioni

Per descrivere un determinato effetto indesiderato, sono stati elencati i termini MedDRA (versione 12.0) più adatti a ciascun caso. Sinonimi o malattie correlate non sono elencate, ma devono essere prese in considerazione.

I seguenti effetti indesiderati gravi sono stati rilevati in donne che usavano COC, discussi nel paragrafo 4.4:

- Malattie tromboemboliche venose
- Malattie tromboemboliche arteriose
- Eventi cerebrovascolari
- Ipertensione
- Ipertrigliceridemia
- Modifica della tolleranza al glucosio o carico che influenza la resistenza periferica all'insulina
- Tumori epatici (benigni e maligni)
- Disfunzioni epatiche
- Cloasma
- In donne con angioedema ereditario da estrogeno esogeni, scatenamento o intensificazione dei sintomi di angioedema.
- Comparsa o peggioramento di malattie, per cui non è chiarita la loro relazione con l'uso di COC, sono: ittero e/o prurito in collegamento con colestasi; formazione di calcoli biliari; porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitico-uremica, corea di Sydenham, herpes gestazionale, otosclerosi correlata con perdita di udito, morbo di Crohn, colite ulcerosa, cancro cervicale

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

I sintomi di un sovradosaggio con i contraccettivi orali combinati in adulti e bambini possono comprendere: nausea, vomito, tensione del seno, vertigini, mal di stomaco, sonnolenza/affaticamento; può verificarsi sanguinamento vaginale in donne e ragazze. Non esiste alcun antidoto specifico. Il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Progestinici ed estrogeni, combinazioni fisse – Dienogest ed etinilestradiolo
Codice ATC: G03AA16

DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC è un efficace composto antiandrogeno per la contraccezione orale contenente l'estrogeno etinilestradiolo e il progestinico dienogest.

Meccanismo di azione
L'effetto contraccettivo di DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC si basa sull'interazione di diversi fattori, tra cui i più importanti sono considerati l'inibizione dell'ovulazione e i cambiamenti delle secrezioni vaginali.

L'effetto antiandrogeno della combinazione di etinilestradiolo e dienogest si basa, fra l'altro, sulla riduzione della concentrazione di androgeni nel siero. In uno studio multicentrico con etinilestradiolo e dienogest si sono potuti dimostrare un miglioramento essenziale nei sintomi da acne da leggera a moderata e un effetto favorevole sulla seborrea.

Etinilestradiolo

L'etinilestradiolo è un potente estrogeno sintetico efficace per via orale. Come l'estradiolo naturale, l'etinilestradiolo ha un effetto proliferativo sull'epitelio degli organi genitali femminili. Stimola la produzione del muco cervicale, riducendone la viscosità e aumentandone la fibrosità. L'etinilestradiolo stimola la crescita dei dotti galattofori e inibisce l'allattamento. L'etinilestradiolo stimola la ritenzione di liquidi extracellulari. L'etinilestradiolo influenza i parametri del metabolismo glucidico e lipidico, l'emostasi, il sistema renina-angiotensina-aldosterone e proteine di legame sieriche.

Dienogest

Il dienogest è un derivato del 19 nortestosterone con affinità in vitro per il recettore del progesterone inferiore da 10 a 30 volte rispetto agli altri progestinici sintetici. I dati in vivo in animali hanno mostrato un forte effetto progestinico ed un effetto antiandrogeno. Il dienogest in vivo non ha significativi effetti androgenici, mineralcorticoidi o glucocorticoidi.

La dose di solo dienogest inibente l'ovulazione è stata definita in 1 mg/d.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

- Etinilestradiolo

Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale, l'etinilestradiolo è rapidamente e completamente assorbito. Il picco delle concentrazioni sieriche di circa 67 pg/ml viene raggiunto dopo circa 1,5-4 ore dopo l'assunzione di una compressa di DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC.
Durante l'assorbimento e l'effetto di primo passaggio nel fegato, l'etinilestradiolo è ampiamente metabolizzato, portando ad una biodisponibilità orale media di circa il 44%.

Distribuzione

L'etinilestradiolo è ampiamente (circa il 98%), ma non specificamente legato all'albumina sierica e induce un aumento delle concentrazioni sieriche di globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). La distribuzione assoluta del volume di etinilestradiolo è 2,8-8,6 l/kg.

Biotrasformazione

L'etinilestradiolo è eliminato dalla coniugazione pre-sistemica nella mucosa dell'intestino tenue e nel fegato. L'etinilestradiolo è metabolizzato principalmente dall'ossidrilazione aromatica, per cui si formano vari metaboliti; idrossilati e metilati, che sono rilevabili nel siero come metaboliti liberi o in forma coniugata con glucuronidi o solfati. L'etinilestradiolo è soggetto a circolazione enteroepatica.

Eliminazione

I livelli sierici di etinilestradiolo diminuiscono in due fasi, che sono caratterizzate da un'emivita di circa 1 ora e 10-20 ore. L'etinilestradiolo non è escreto in forma immodificata. I metaboliti sono escreti con le urine e nella bile con un rapporto di 4: 6. L'emivita di escrezione dei metaboliti è di circa 1 giorno.

Condizioni allo stato stazionario

Le condizioni allo stato stazionario vengono raggiunte durante la seconda meta del ciclo terapeutico ed i livelli sierici di etinilestradiolo si accumulano secondo un fattore di circa 2.

- Dienogest

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale, il dienogest è rapidamente e quasi completamente assorbito. Il picco delle concentrazioni sieriche di 51 ng/ml viene raggiunto dopo circa 2,5 ore a seguito di una singola dose di DIENOGEST E ETINILESTRADIOLO DOC. E' stata rilevata una biodisponibilità assoluta di circa il 96% in combinazione con l'etinilestradiolo.

Distribuzione

Il dienogest è legato all'albumina sierica e non si lega a SHBG o alla globulina legante i corticosteroidi (CBG). Circa il 10%

del totale delle concentrazioni plasmatiche di sostanza attiva sono disponibili come steroide libero. Il 90% è legato non specificamente all'albumina. Per il dienogest, il volume apparente di distribuzione varia tra 37 e 45 litri.

Biotrasformazione

Mediante ossidrilazione e coniugazione, il dienogest è in gran parte degradato a metaboliti che endocrinologicamente sono essenzialmente inattivi. Poichè l'eliminazione plasmatica di questi metaboliti è molto rapida, nel plasma umano non è stato trovato alcun metabolita significativo. La clearance totale (Cl/F) dopo una singola somministrazione è di 3,6 l/h.

Eliminazione

I livelli sierici del dienogest diminuiscono con un'emivita di circa 9 ore. Solo quantità trascurabili di dienogest sono escrete per via renale in forma immodificata. Dopo somministrazione orale di 0,1 mg di dienogest per kg di peso corporeo, il rapporto di escrezione urinaria-fecale è di 3,2. Circa l'86% della dose somministrata viene eliminata in 6 giorni, con la frazione maggiore, vale a dire il 42%, escreta principalmente attraverso le urine nelle prime 24 ore.

Condizioni allo stato stazionario

La farmacocinetica del dienogest non è influenzata dal livello di SHBG. Con la somministrazione giornaliera, i livelli sierici di principio attivo aumentano di circa 1,5 volte e si stabilizzano dopo 4 giorni di somministrazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo di tossicità dell'***etinilestradiolo*** è ben noto.

A causa di una marcata differenza di specie, i risultati sperimentali con estrogeni in animali hanno solo un valore predittivo limitato per l'uso umano.

Negli animali da laboratorio, l'etinilestradiolo ha mostrato già a dosi relativamente basse un effetto embrioletale; sono state osservate malformazioni del tratto urogenitale e femminilizzazione dei feti maschi.

Studi di tossicità riproduttiva con ***dienogest*** hanno mostrato gli effetti progestinici tipici, come l'aumento di perdite pre- e post-impianto, allungamento della gestazione e un aumento della mortalità neonatale della prole. Dopo alte dosi di dienogest in gravidanza avanzata e durante l'allattamento, la fertilità della prole è stata influenzata.

Nei dati preclinici sulla tossicità riuniti in studi convenzionali di tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità e cancerogenicità non mostrano particolari rischi per le persone, ad eccezione delle informazioni già presentate in altre sezioni di questo RCP, e in generale si applicano per l'assunzione di composti contraccettivi orali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- Compresse attive rivestite con film (bianche):
Nucleo della compressa
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Amido di mais
Povidone K-30

Film di rivestimento
Ipromellosa 2910
Macrogol 400
Titanio diossido (E171)

- Compresse placebo rivestite con film (verdi):
Nucleo della compressa
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Amido di mais
Povidone K-30
Silice colloidale anidra

Film di rivestimento
Ipromellosa 2910

Triacetina
Polisorbato 80
Titanio diossido (E171)
FD & C Blue 2 pigmento di alluminio
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30 ºC.
Tenere il blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Blister in PVC/PVDC/Alluminio.
Confezioni: un blister da 21+7 compresse rivestite con film e 3 blister da 21+7 compresse rivestite con film. I blister possono essere contenuti in un porta-blister.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC GENERICI Srl
Via Filippo Turati 40
20121 Milano
Italia

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

AIC n. 048315030 - 2 mg/0,03 mg – 28 compresse in blister PVC-PVDC/Al
AIC n. 048315042 - 2 mg/0,03 mg – 3×28 compresse in blister PVC-PVDC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Settembre 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Dicembre 2022