

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

PILLOLA CONTRACCETTIVA

MICROGYNON

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE -

MICROGYNON 0,125 mg + 0.05mg compresse rivestite

02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA -

Ogni compressa rivestita contiene 0,125 mg di levonorgestrel e 0,05 mg di etinilestradiolo.

Compresse rivestite.

04.0 INFORMAZIONI CLINICHE -

04.1 Indicazioni terapeutiche -

Prevenzione del concepimento.

04.2 Posologia e modo di somministrazione -

Modalità di assunzione

Le compresse devono essere prese seguendo l'ordine indicato sulla confezione, ogni giorno alla stessa ora, se necessario con un po' di liquido; la posologia è di una compressa al giorno per 21 giorni consecutivi. Ciascuna confezione successiva deve essere iniziata dopo un intervallo di 7 giorni libero da pillola, durante il quale si verifica di solito una emorragia da sospensione. Questa inizia in genere 2-3 giorni dopo l'ultima compressa e può anche non essere terminata prima dell'inizio della confezione successiva.

Modalità di inizio del trattamento

Nessun trattamento contraccettivo ormonale nel mese precedente

L'assunzione delle compresse deve iniziare il primo giorno del ciclo mestruale naturale (cioè il primo giorno della mestruazione). E' possibile iniziare anche tra il secondo e quinto giorno del ciclo

ma, in questo caso, durante il primo ciclo si raccomanda di impiegare anche un metodo di barriera nei primi sette giorni di assunzione delle compresse.

Passaggio da un altro contraccettivo orale di tipo combinato

La prima compressa deve essere assunta preferibilmente il giorno dopo l'ultima compressa attiva del precedente contraccettivo o al più tardi il giorno dopo il consueto intervallo libero da pillola o il giorno dopo l'ultima compressa di placebo del precedente contraccettivo.

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

La donna può cambiare in qualsiasi momento se proviene dalla minipillola, e deve cominciare l'assunzione di Microgynon il giorno successivo. Nel caso di un impianto, l'assunzione di Microgynon deve cominciare nello stesso giorno nel quale l'impianto viene rimosso o, nel caso di un iniettabile, nel giorno in cui dovrebbe essere praticata la successiva iniezione. In tutti questi casi la donna deve essere avvertita di usare anche un metodo contraccettivo non ormonale di supporto per i primi sette giorni d'assunzione delle compresse.

Dopo un aborto al primo trimestre

E' possibile iniziare immediatamente senza bisogno di ulteriori misure contraccettive.

Dopo un parto o un aborto al secondo trimestre

Poiché il periodo immediatamente successivo al parto è associato ad un aumentato rischio di tromboembolismo, l'assunzione di contraccettivi orali combinati non deve cominciare prima del 21°-28° giorno dopo il parto o dopo un aborto al secondo trimestre. La donna deve essere avvertita di utilizzare anche un metodo contraccettivo non ormonale di supporto nei primi sette giorni d'assunzione delle compresse. Tuttavia, se nel frattempo si fossero avuti rapporti sessuali, prima di iniziare effettivamente l'assunzione del contraccettivo orale combinato, si deve escludere una gravidanza o si deve attendere la comparsa della prima mestruazione.

Per le donne che allattano si veda il paragrafo 4.6.

Assunzione irregolare

La sicurezza contraccettiva può diminuire se si dimenticano delle compresse in particolare se la dimenticanza si verifica durante i primi giorni del ciclo di trattamento.

Se il ritardo nell'assunzione di una qualunque compressa è inferiore alle 12 ore, la protezione contraccettiva non risulta ridotta. La compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo e le compresse successive secondo il ritmo consueto.

Se il ritardo nell'assunzione di una qualunque compressa è superiore alle 12 ore, la protezione contraccettiva non è più assicurata.

Di conseguenza nella pratica quotidiana possono essere dati i seguenti suggerimenti.

Prima settimana

L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Le altre compresse devono essere prese secondo il ritmo consueto. Inoltre, nei successivi 7 giorni deve essere impiegato un metodo di barriera, come ad esempio un profilattico. Se durante la settimana precedente, si sono avuti rapporti sessuali, si deve prendere in considerazione la possibilità che si sia instaurata una gravidanza. Maggiore è il numero di compresse dimenticate e più ravvicinato è l'intervallo libero da pillola, maggiore è il rischio di gravidanza.

Seconda settimana

L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Le altre compresse devono essere prese secondo il ritmo consueto. Non è necessario impiegare alcun metodo contraccettivo aggiuntivo, a condizione che, nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata, le compresse siano state assunte correttamente; tuttavia, in caso contrario o se le compresse dimenticate sono più di una, si deve raccomandare l'impiego di precauzioni aggiuntive per 7 giorni.

Terza settimana

Considerata l'imminenza dell'intervallo libero da pillola, il rischio di ridotta affidabilità contraccettiva è maggiore. Tuttavia, modificando lo schema di assunzione della pillola si può ancora prevenire la riduzione della protezione contraccettiva. Adottando una delle due seguenti opzioni non vi è pertanto necessità di usare metodi contraccettivi aggiuntivi purché nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata tutte le compresse siano state prese correttamente. In caso contrario si deve raccomandare di seguire la prima delle due opzioni e di usare anche precauzioni aggiuntive nei successivi 7 giorni.

1. L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Le altre compresse devono essere prese secondo il ritmo consueto. La confezione successiva deve essere iniziata subito dopo aver terminato la precedente, cioè senza osservare intervallo libero da pillola tra le due confezioni. In questo caso è improbabile che si verifichi emorragia da sospensione prima della fine della seconda confezione; tuttavia, durante l'assunzione delle compresse, possono presentarsi spotting o emorragia da rottura.

2. Si può anche raccomandare di sospendere l'assunzione delle compresse della confezione in corso. Si deve allora osservare un intervallo libero da pillola che duri fino a 7 giorni, compresi quelli nei quali sono state dimenticate compresse, e poi proseguire con una nuova confezione.

Qualora siano state dimenticate compresse e, nel primo regolare intervallo libero da pillola non si presenti emorragia da sospensione, bisogna considerare l'eventualità di una gravidanza in atto.

Raccomandazioni in caso di vomito e/o diarrea

Se entro 3-4 ore dall'assunzione della compressa si verifica vomito e/o diarrea, l'assorbimento può non essere completo. In questo caso si prendano in considerazione, se necessario, le raccomandazioni illustrate nella sezione 4.2.3. Se non si vuole modificare il consueto schema posologico, si deve prendere una o più compresse extra da una nuova confezione.

04.3 Controindicazioni -

I contraccettivi orali di tipo combinato non devono essere usati nei seguenti casi:

ipersensibilità nei confronti di uno qualunque dei componenti del contraccettivo orale;

incidenti tromboembolici arteriosi o patologia tromboembolica arteriosa in anamnesi (in particolare infarto miocardico, accidente cerebrovascolare);

incidenti tromboembolici venosi o patologia tromboembolica venosa in anamnesi (trombosi venosa profonda, embolia polmonare), con o senza fattori scatenanti;

prodromi, in atto o pregressi, di una trombosi (per esempio, attacco ischemico transitorio, angina pectoris);

disturbi cardiovascolari: ipertensione, patologia coronarica, valvulopatia, disturbi del ritmo che possono originare trombi;

diabete complicato da micro- o macroangiopatia;

patologia oftalmica di origine vascolare;

grave malattia epatica, in atto o pregressa, fino a quando i valori della funzionalità epatica non sono tornati alla norma;

tumori epatici, in atto o pregressi, benigni o maligni;

patologie maligne, accertate o sospette, degli organi genitali o delle mammelle, se ormonodipendenti;

emorragia vaginale di natura non accertata;

gravidanza accertata o sospetta;

associazione con Ritonavir.

La presenza di uno di più fattori di rischio di trombosi venosa o arteriosa può costituire una controindicazione all'uso (vedere il paragrafo "Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego").

Qualora durante l'impiego del contraccettivo orale compaia per la prima volta una qualunque di queste condizioni, l'assunzione del preparato deve essere immediatamente interrotta.

04.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso -

Precauzioni d'impiego

Esame medico

Prima di iniziare o di ricominciare la somministrazione di un contraccettivo orale combinato si deve raccogliere una completa anamnesi medica e si deve effettuare un esame fisico, secondo quanto indicato alle voci “Controindicazioni” (paragrafo 4.3) e “Avvertenze” (sezione 4.4.2); l’esame deve essere ripetuto, durante l’impiego dei contraccettivi orali combinati, almeno una volta l’anno. E’ importante anche che sia effettuata periodicamente una valutazione medica perché controindicazioni (per esempio un attacco ischemico transitorio, ecc.) o fattori di rischio (per esempio un’anamnesi familiare di trombosi venosa o arteriosa) possono comparire per la prima volta durante l’impiego di un contraccettivo orale combinato. La frequenza ed il tipo di queste valutazioni debbono essere adattati individualmente alla paziente ma debbono in genere rivolgere particolare attenzione alla pressione arteriosa, alle mammelle, all’addome e alla pelvi, compresi citologia cervicale e i relativi esami di laboratorio.

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

Avvertenze

Il fumo di sigarette aumenta il rischio di gravi effetti collaterali cardiovascolari associati all’utilizzo di contraccettivi orali combinati. Tale rischio aumenta con l’età e con il numero di sigarette fumate (15 o più sigarette al giorno), ed è più marcato nelle donne con più di 35 anni d’età. Le donne che utilizzano contraccettivi orali combinati devono essere fermamente avvertite di non fumare.

Rischio di malattia tromboembolica arteriosa e venosa

Prima di prescrivere contraccettivi orali combinati, è necessario effettuare una ricerca sistematica sulla presenza di fattori di rischio di malattia tromboembolica arteriosa e venosa e prendere in considerazione le controindicazioni e le precauzioni per l’uso.

La terapia deve essere interrotta se si presentano sintomi premonitori di imminenti complicazioni: cefalee intense insolite, disturbi visivi, pressione arteriosa elevata, segni clinici di flebite ed embolia polmonare.

Rischio di tromboembolismo venoso (TEV)

L’uso di qualsiasi contraccettivo orale di tipo combinato comporta un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso. L’eccesso di rischio è massimo durante il primo anno di assunzione in una donna che inizi ad assumere un contraccettivo orale combinato per la prima volta. Questo rischio aumentato è comunque inferiore rispetto al rischio di TEV associato con la gravidanza che è stimato in 60 casi per 100.000 gravidanze. La TEV risulta fatale nell’1-2% dei casi.

Microgynon comporta un maggiore rischio di TEV rispetto a contraccettivi orali combinati contenenti una dose inferiore di etinilestradiolo.

“ Molto raramente, nelle donne che assumono un contraccettivo orale combinato è stata riportata trombosi a carico di altri distretti vascolari, ad esempio arteria o vena epatica, mesenterica, renale o retinica. Non vi è consenso sul fatto che la comparsa di questi eventi sia associata all’impiego di contraccettivi orali combinati.

“ Sintomi di trombosi venosa o arteriosa possono comprendere: dolore e/o gonfiore ad una gamba; improvviso forte dolore al petto, che si irradia o meno al braccio sinistro; improvvisa

mancanza di respiro; tosse che inizia improvvisamente; mal di testa inusuale, forte, prolungato; improvvisa perdita parziale o completa della visione; diplopia; difficoltà di parola o afasia; vertigini; collasso con o senza crisi epilettica focale; debolezza o marcato intorpidimento che colpisce improvvisamente un lato o una parte del corpo; disturbi motori; addome acuto.

Il rischio di tromboembolia (venosa e/o arteriosa) aumenta con:

- età;
 - abitudine al fumo;
 - anamnesi familiare positiva (cioè tromboembolia arteriosa o venosa anche in un fratello o genitore in età relativamente giovane). Se vi è il sospetto di una predisposizione ereditaria, si deve suggerire alla donna di consultare lo specialista prima di decidere di usare qualunque contraccettivo orale combinato;
 - obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m^2);
 - dislipoproteinemia;
 - ipertensione;
 - vizio valvolare cardiaco;
 - fibrillazione atriale;
 - immobilizzazione prolungata, importanti interventi chirurgici, qualunque operazione alle gambe o grave trauma. In queste circostanze è raccomandabile sospendere l'assunzione del contraccettivo orale combinato (in caso di chirurgia elettiva, almeno 4 settimane prima dell'intervento) e riprenderla non prima che siano trascorse 2 settimane dalla rimobilizzazione completa.
- .. Non vi è consenso sul possibile ruolo di vene varicose e tromboflebite superficiale nella tromboembolia venosa.
- .. Si deve tenere in considerazione l'aumentato rischio di tromboembolia durante il puerperio (per informazioni vedere paragrafo 4.6 "Gravidanza e allattamento").
- .. Altre condizioni mediche che sono state associate ad eventi avversi di tipo circolatorio comprendono diabete mellito, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremico-emolitica, malattia infiammatoria cronica dell'intestino (morbo di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.
- .. Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'uso di un contraccettivo orale combinato (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può essere motivo per interrompere immediatamente l'assunzione del contraccettivo orale combinato.
- .. Fattori biochimici che possono essere indicativi di predisposizione ereditaria o acquisita a trombosi venosa o arteriosa comprendono resistenza alla Proteina C Attivata, iperomocisteinemia, deficit di antitrombina III, deficit di proteina C, deficit di proteina S, anticorpi antifosfolipidici (anticorpi anticardiopina, lupus anticoagulante).

Nel considerare il rapporto rischio/beneficio, il medico deve tenere presente che l'adeguato trattamento di una condizione clinica può ridurre il rischio associato di trombosi, e che il rischio associato a gravidanza è più elevato di quello associato all'impiego di contraccettivi orali combinati.

Tumori

Carcinoma degli organi riproduttivi e della mammella

In alcuni studi epidemiologici è stato riportato - nelle donne in trattamento a lungo termine con contraccettivi orali combinati - un aumentato rischio di cancro della cervice; tuttavia continua a non esservi consenso su quanto questo risultato sia attribuibile ad effetti confondenti dovuti al comportamento sessuale e ad altri fattori quali papilloma virus umano (HPV).

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che usano attualmente contraccettivi orali combinati hanno un rischio relativo (RR = 1.24) lievemente aumentato di avere diagnosticato un cancro della mammella e che l'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione del trattamento. Dal momento che nelle donne al di sotto dei 40 anni il cancro mammario è evento raro, il numero di casi in più di cancro mammario diagnosticati nelle donne che assumono o hanno assunto di recente un contraccettivo orale combinato è basso rispetto al rischio di cancro mammario che si corre durante l'intera vita di una donna. Questi studi non forniscono alcuna prova di questo rapporto causale. Il rischio aumentato osservato può essere dovuto ad una più precoce diagnosi di cancro mammario nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici degli stessi o ad una combinazione di entrambi i fattori. Il cancro mammario diagnosticato nelle utilizzatrici di contraccettivo orale tende ad essere clinicamente meno avanzato rispetto a quello diagnosticato nelle donne che non hanno mai usato un contraccettivo orale.

Neoplasia epatica

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

Altre condizioni

Funzionalità epatica

Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere l'interruzione del trattamento con il contraccettivo orale combinato finché i markers della funzionalità epatica non siano tornati alla norma. La ricomparsa di ittero colestatico già manifestatosi in gravidanza o durante precedente trattamento con steroidi sessuali richiede l'interruzione del contraccettivo orale combinato.

Lesioni oculari

Durante l'utilizzo di contraccettivi orali combinati sono stati riportati casi di trombosi alla retina. Se si verifica una non spiegabile parziale o completa perdita della vista, l'insorgenza di proptosi o

diplopia, papilledema o lesioni vascolari della retina, l'uso del contraccettivo orale combinato deve essere interrotto e deve essere valutata immediatamente la causa.

Cefalea

La comparsa o l'esacerbazione di emicrania o lo sviluppo di cefalea con la caratteristica che è ricorrente, persistente e di grave entità, costituiscono situazioni che richiedono l'interruzione del contraccettivo orale combinato e la valutazione della causa.

Effetti sul metabolismo dei lipidi e dei carboidrati

Benché i contraccettivi orali combinati possano influenzare la resistenza periferica all'insulina e la tolleranza al glucosio, non vi è prova della necessità di un aggiustamento del regime terapeutico nelle pazienti diabetiche che usano contraccettivi orali combinati. Tuttavia durante l'assunzione del contraccettivo orale combinato le pazienti diabetiche debbono essere attentamente seguite.

Donne con ipertrigliceridemia o storia familiare di questa condizione possono presentare un aumentato rischio di pancreatite qualora assumano contraccettivi orali combinati.

Livelli dei Folati

I livelli sierici dei folati possono essere diminuiti dalla terapia contraccettiva orale combinata. Questo potrebbe avere un'importanza clinica se la donna inizierà una gravidanza poco tempo dopo l'interruzione del contraccettivo orale combinato.

Ritenzione dei liquidi

I contraccettivi orali combinati devono essere prescritti con cautela alle donne le cui condizioni mediche potrebbero essere aggravate dalla ritenzione dei liquidi.

Pressione sanguigna

L'uso dei contraccettivi orali è controindicato in donne con storia di ipertensione o con malattie correlate all'ipertensione o malattie renali. Benché in molte donne che assumono contraccettivi orali combinati sia stato riscontrato un lieve innalzamento della pressione sanguigna, un aumento clinicamente rilevante è evento raro. Non è stata stabilita una relazione tra impiego di contraccettivi orali combinati ed ipertensione. Tuttavia, se durante l'uso di un contraccettivo orale combinato si verifica ipertensione clinicamente significativa, per prudenza il medico deve far sospendere l'assunzione del contraccettivo orale combinato e trattare l'ipertensione.

Patologie dell'intestino

Associati all'impiego di contraccettivo orale combinato sono stati riportati morbo di Crohn e colite ulcerosa.

Disturbi della sfera emotiva

Le donne che durante l'assunzione dei contraccettivi orali combinati, diventano significativamente depresse devono interrompere il trattamento ed utilizzare un metodo contraccettivo alternativo per

determinare se tale sintomo è farmaco-correlato. Donne con storia di depressione devono essere tenute sotto stretto controllo e il trattamento deve essere sospeso se si presenta una depressione grave.

Sanguinamenti irregolari

Durante l'assunzione di qualunque contraccettivo orale combinato possono verificarsi sanguinamenti vaginali irregolari (spotting o emorragia da rottura), soprattutto nei primi mesi di trattamento. Pertanto, la valutazione di un qualunque sanguinamento vaginale irregolare ha significato solo dopo una fase di assestamento di circa 3 cicli di trattamento.

Se le emorragie irregolari persistono o si manifestano dopo cicli precedentemente regolari, si deve prendere in considerazione una eziologia non ormonale e, per escludere malignità o una gravidanza, debbono essere attuate misure diagnostiche adeguate, che possono comprendere un raschiamento.

In alcune donne può non presentarsi emorragia da sospensione durante l'intervallo libero da pillola. Se il contraccettivo orale combinato è stato assunto secondo quanto descritto al paragrafo 4.2 è improbabile che si sia instaurata una gravidanza. Tuttavia, se prima della mancata emorragia da sospensione il contraccettivo orale combinato non è stato assunto correttamente o se le emorragie da sospensione non verificatesi sono due, prima di continuare a prendere il contraccettivo orale combinato si deve escludere una gravidanza.

Durante l'assunzione di contraccettivi orali combinati può comparire occasionalmente cloasma, soprattutto nelle donne con storia di cloasma gravidico; le pazienti con tendenza al cloasma debbono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette.

Sia durante la gravidanza che durante l'assunzione di contraccettivi orali combinati è stata riportata comparsa o aggravamento delle condizioni di seguito elencate; tuttavia non vi è prova conclusiva per quanto attiene la correlazione tra dette condizioni ed i contraccettivi orali combinati: ittero e/o prurito da colestasi; formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremico-emolitica, corea di Sydenham, herpes gestationis, perdita dell'udito da otosclerosi.

Riduzione o perdita dell'efficacia

L'efficacia dei contraccettivi orali combinati può diminuire in caso si dimentichi di assumere compresse (sezione 4.2.3), in caso di vomito e/o diarrea (sezione 4.2.4) o di assunzione contemporanea di altri medicinali (sezione 4.5.1).

Preparazioni a base di hypericum perforatum non dovrebbero essere assunte in contemporanea con medicinali contenenti contraccettivi orali, digossina, teofillina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina a causa del rischio di un decremento dei livelli plasmatici e di diminuzione dell'efficacia terapeutica di contraccettivi orali, digossina, teofillina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina (vedi Sez. 4.5 Interazioni).

04.5 Interazioni -

Interazioni

L'interazione con altri farmaci che determina un aumento della clearance degli ormoni sessuali può portare ad emorragia da rottura o ridurre l'efficacia del contraccettivo orale.

Associazioni controindicate

Ritonavir: rischio di riduzione dell'efficacia del metodo contraccettivo a causa della riduzione dei livelli plasmatici di estrogeno.

Associazioni sconsigliate

- Induttori enzimatici: anticonvulsivanti (fenobarbitale, fenitoina, primidone, carbamazepina), rifabutina, rifampicina, griseofulvina: rischio di riduzione dell'efficacia della contraccezione a causa di un aumentato metabolismo epatico durante il trattamento e per il ciclo successivo alla sospensione del trattamento.

Modafinil: rischio di riduzione dell'efficacia contraccettiva durante il trattamento e per il ciclo successivo alla sospensione del trattamento.

Associazioni da valutare

- Alcuni agenti antibiotici (per esempio ampicillina, tetraciclina): rischio di riduzione nell'efficacia contraccettiva per riduzione della circolazione enteroepatica degli estrogeni.

Le donne sottoposte a trattamenti a breve termine con uno o più farmaci appartenenti ad una qualunque delle summenzionate classi debbono temporaneamente adottare, oltre al contraccettivo orale combinato, un metodo di barriera, per tutta la durata di assunzione contemporanea del farmaco e nei 7 giorni successivi alla sospensione della terapia. Nel caso di trattamento con rifampicina, insieme al contraccettivo orale combinato, deve essere usato un metodo di barriera per tutto il tempo di assunzione della rifampicina e nei 28 giorni successivi alla sospensione della terapia. Se la somministrazione del farmaco concomitante prosegue anche dopo la fine di una confezione di contraccettivo orale combinato, la successiva confezione dello stesso dovrà essere iniziata senza osservare il consueto intervallo libero da pillola.

In caso di trattamento a lungo termine con induttori degli enzimi epatici, viene raccomandato di aumentare la dose di steroidi contraccettivi. Se un dosaggio elevato di contraccettivo orale non è indicato o sembra insoddisfacente o inaffidabile, per esempio in caso di irregolarità del ciclo, si deve raccomandare l'impiego di un altro metodo contraccettivo.

Flunarizina: rischio di galattorrea a causa dell'aumentata sensibilità del tessuto mammario alla prolattina dovuta all'azione della flunarizina.

Preparazioni a base di *hypericum perforatum* non dovrebbero essere somministrate contemporaneamente a contraccettivi orali, in quanto si potrebbe avere una perdita dell'efficacia anticoncezionale. Sono state riportate gravidanze indesiderate e ripresa del ciclo mestruale. Ciò a seguito dell'induzione degli enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci da parte delle preparazioni a base di *hypericum perforatum*. L'effetto di induzione può persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con prodotti a base di *hypericum perforatum*.

Esami di laboratorio

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

04.6 Gravidanza e allattamento -

Gravidanza

Il prodotto non è indicato durante la gravidanza.

Finora, nell'uso clinico, e diversamente dal dietilstilbestrolo, i risultati di numerosi studi epidemiologici consentono di considerare ridotto il rischio di malformazioni con estrogeni somministrati all'inizio della gravidanza, da soli o in associazione.

Inoltre, i rischi relativi alla differenziazione sessuale del feto (in particolare femminile), che sono stati descritti con i primi progestinici altamente androgenomimetici, non possono essere estrapolati ai più recenti progestinici (come quello impiegato in questa specialità medicinale), che sono marcatamente meno, o per nulla, androgenomimetici.

Di conseguenza la scoperta di una gravidanza in una paziente che assume un'associazione estroprogestinica non giustifica l'aborto.

Allattamento

L'allattamento al seno può essere influenzato dai contraccettivi orali combinati, in quanto essi possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. L'uso dei contraccettivi orali combinati deve perciò essere sconsigliato fino al termine dell'allattamento. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte ma non vi è prova che ciò danneggi la salute del bambino.

04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine -

Non sono stati osservati effetti.

04.8 Effetti indesiderati -

Vi è un incrementato rischio di tromboembolia venosa (TEV) per tutte le donne che usino un contraccettivo orale combinato. Per informazioni sulle differenze di rischio tra i contraccettivi orali combinati, vedi paragrafo 4.4.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati nelle donne che utilizzano contraccettivi orali combinati:

Complicanze relativamente rare che però richiedono la sospensione del trattamento:

incidenti tromboembolici arteriosi (in particolare infarto miocardico, accidente cerebrovascolare);

incidenti tromboembolici venosi (flebite, embolia polmonare);

ipertensione, coronaropatia;

iperlipidemia (ipertrigliceridemia e/o ipercolesterolemia);

mastodinia grave, mastopatia benigna;

cefalee intense e insolite, emicrania, vertigini, alterazioni della vista;

esacerbazione dell'epilessia;

adenoma epatico, ittero colestatico;

cloasma.

Complicanze più comuni che non richiedono in genere la sospensione del trattamento, ma per le quali si può considerare l'uso di un'associazione contraccettiva orale alternativa:

nausea, cefalee leggere, aumento di peso, irritabilità, pesantezza alle gambe;

tensione al seno, emorragie intermestruali, variazioni nella secrezione vaginale, oligomenorrea, amenorrea, alterazioni della libido;

irritazione oculare con l'uso delle lenti a contatto.

Raramente:

disturbi cutanei (acne, seborrea, ipertricosi, rash, eritema nodoso, eritema multiforme);

umore depresso;

vomito;

reazioni di ipersensibilità.

Altri effetti indesiderati: litiasi biliare, ritenzione di fluidi.

Effetti alla sospensione del trattamento: amenorrea post-trattamento.

Quando si interrompe il trattamento si può osservare amenorrea con assenza di ovulazione (che insorge più frequentemente in donne con precedenti irregolarità del ciclo). In genere si risolve spontaneamente. Se si protraesse, prima di ogni ulteriore prescrizione sono consigliabili indagini sulla possibilità di disturbi ipofisari.

04.9 Sovradosaggio -

Non sono stati riportati effetti negativi gravi dovuti a sovradosaggio.

In questa circostanza possono presentarsi sintomi quali nausea, vomito e, nelle donne, emorragia da privazione.

Non vi sono antidoti ed un ulteriore eventuale trattamento deve essere sintomatico.

05.0 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE -

05.1 Proprietà farmacodinamiche -

L'effetto contraccettivo di Microgynon si basa sull'interazione di diversi fattori, i più importanti dei quali si ritiene siano l'inibizione dell'ovulazione e le modificazioni del muco cervicale.

05.2 Proprietà farmacocinetiche -

Levonorgestrel

Il levonorgestrel, somministrato per os viene rapidamente assorbito. Conseguentemente all'ingestione di 0.125 mg di levonorgestrel associato a 0.05 mg di etinilestradiolo, i massimi livelli serici di circa 2.5 ng/ml sono raggiunti dopo 1 ora.

Successivamente le quote seriche di levonorgestrel decrescono in due fasi, caratterizzate da un'emivita rispettivamente di 0.5 ore e circa 20 ore. Per il levonorgestrel è stata determinata una clearance metabolica serica di circa 1.5 ml/min/kg.

Il levonorgestrel non è escreto come tale ma come metaboliti. I metaboliti del levonorgestrel sono escreti in circa uguali proporzioni con urine e feci.

La biotrasformazione segue le note vie metaboliche degli steroidi. Non sono noti metaboliti attivi farmacologicamente.

Il levonorgestrel è legato alle albumine seriche ed alla SHBG. Solamente circa l'1.5% della concentrazione serica del farmaco è presente in forma libera, mentre circa il 65% è specificatamente legato alla SHBG.

Le relative quote (libere, legate all'albumina, legate alla SHBG) dipendono dalle concentrazioni seriche di SHBG.

Conseguentemente all'induzione della proteina legante, la parte legata alla SHBG incrementa mentre si riduce la parte legata all'albumina.

A seguito di ripetute somministrazioni giornaliere, la concentrazione serica di levonorgestrel aumenta di un fattore di circa 2. Condizioni di equilibrio vengono raggiunte nella seconda metà di un ciclo di trattamento.

La farmacocinetica del levonorgestrel è influenzata dai livelli serici di SHBG. Sotto trattamento con Microgynon si osserva un incremento dei livelli serici di SHBG che induce un concomitante incremento della capacità specifica di legame e conseguentemente un incremento dei livelli serici di levonorgestrel.

Dopo 1-3 cicli di trattamento non ci si deve attendere alcun ulteriore aumento dei livelli serici di levonorgestrel, poiché l'induzione di SHBG non aumenta più.

La biodisponibilità assoluta del levonorgestrel è stata determinata di circa il 100% della dose somministrata.

Circa lo 0.1% della dose materna può essere trasferita al neonato con l'allattamento.

Etinilestradiolo

L'etinilestradiolo somministrato per os viene rapidamente e completamente assorbito. A seguito dell'ingestione di 0.125 mg di levonorgestrel associati a 0.05 mg di etinilestradiolo, i massimi livelli serici del farmaco sono stati di 150 pg/ml in 1-2 ore. Successivamente i livelli serici di etinilestradiolo decrementano secondo due fasi caratterizzate da un'emivita rispettivamente di 1-2 ore e circa 20 ore.

A causa dei limiti delle procedure analitiche questi indici possono essere calcolati solamente somministrando elevate dosi. Per l'etinilestradiolo è stato determinato un volume apparente di distribuzione di circa 5 l/kg ed una clearance metabolica serica di circa 5 ml/min/kg.

L'etinilestradiolo si lega in modo elevato ma non specifico con l'albumina serica. Circa 2% dei livelli di farmaco sono presenti in forma libera. Durante i processi di assorbimento e di primo passaggio epatico l'etinilestradiolo viene metabolizzato con una conseguente variabile ridotta biodisponibilità dopo somministrazione orale.

Il farmaco non è escreto in forma immodificata. I metaboliti dell'etinilestradiolo sono escreti a livello urinario e biliare con un rapporto di 4:6 on un'emivita di circa un giorno.

In base all'emivita della fase di distribuzione terminale dal siero e all'assunzione giornaliera i livelli serici di equilibrio vengono raggiunti dopo 3-4 giorni e sono superiori di circa il 30-40% se confrontati con quelli derivanti da una dose singola. La biodisponibilità assoluta dell'etinilestradiolo è legata a considerevoli variazioni interindividuali. A seguito della somministrazione orale il valore medio di biodisponibilità si è rivelato di circa il 40% o 60% della dose somministrata.

Durante l'allattamento lo 0.02% della dose materna giornaliera può essere trasferita con il latte al neonato.

La disponibilità sistemica dell'etinilestradiolo può essere influenzata in entrambe le direzioni da altri farmaci. Comunque non sussiste interazione con elevate dosi di vitamina C. Durante l'uso continuato l'etinilestradiolo induce la sintesi epatica delle SHBG e CBG. Il grado dell'induzione della SHBG dipende dalla struttura chimica e dalla dose dei progestinici associati.

05.3 Dati preclinici di sicurezza -

Gli studi di tossicità animale per la valutazione del rischio nell'uomo sono stati eseguiti sia su ciascun componente del preparato, l'etinilestradiolo e il levonorgestrel, sia sulla loro associazione.

Gli studi di tossicità acuta non evidenziano alcun rischio di effetti avversi acuti in caso di assunzione accidentale di multipli della dose contraccettiva giornaliera.

Negli studi di tollerabilità sistemica dopo somministrazione ripetuta, non si osservano effetti che possano essere indicativi di rischi imprevisti per l'uomo.

Gli studi di tossicità a lungo termine con dosi ripetute per la valutazione di una possibile attività oncogenica non rivelano potenzialità tumorigena nel caso di uso terapeutico del preparato nell'uomo. Si deve comunque tenere presente che gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di alcuni tessuti e tumori ormonodipendenti.

Gli studi di embriotossicità e teratogenicità sull'etinilestradiolo e la valutazione nell'animale degli effetti dell'associazione sulla fertilità, lo sviluppo fetale, l'allattamento e il comportamento riproduttivo della prole non offrono indicazioni di rischio di effetti avversi nell'uomo a seguito dell'uso appropriato del prodotto. In caso di uso accidentale del preparato dopo l'inizio di una gravidanza, il trattamento deve essere immediatamente interrotto.

Gli studi in vivo e in vitro eseguiti con l'etinilestradiolo e il levonorgestrel non presentano indicazioni di potenziali effetti mutageni.

06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE -

06.1 Eccipienti -

Lattosio, amido di mais, polivinilpirrolidone 25.000, talco, magnesio stearato, saccarosio, polivinilpirrolidone 700.000, polietilenglicole 6.000, calcio carbonato, glicerolo 85%, titanio diossido, ossido di ferro giallo, estere etilenglicolico dell'acido montanico (cera E).

06.2 Incompatibilità -

Non pertinente.

06.3 Periodo di validità -

Cinque anni.

06.4 Speciali precauzioni per la conservazione -

Non conservare al di sopra di 25°C.

06.5 Natura e contenuto della confezione -

Blister termoformati, costituiti da una pellicola di polivinilcloruro e un foglio di alluminio sigillati per termosaldatura.

Confezione calendario contenente 21 compresse rivestite.

06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione -

Nessuna

07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLO'IMMISSIONE IN COMMERCIO -

Schering AG - Berlino - Germania

Rappresentante in Italia:

Schering SpA - Via Mancinelli 11 - 20131 Milano

08.0 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO -

AIC n. 023646019

10.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE -

17.07.1978/6.2000