

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Arianna 60 microgrammi / 15 microgrammi compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Gestodene: 60 microgrammi

Etinilestradiolo: 15 microgrammi

Per una compressa rivestita con film giallo-pallido (compressa attiva).

Eccipiente con effetto noto: lattosio

Le compresse rivestite con film bianche non contengono alcun principio attivo (placebo).

Eccipiente con effetto noto: lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

La compressa attiva è di colore giallo-pallido, rotonda con facce convesse.

La compressa di placebo è bianca, rotonda con facce convesse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccezione ormonale orale.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Assumere con regolarità e senza interruzione una compressa al giorno, alla stessa ora, per 28 giorni consecutivi (una compressa giallo-pallido attiva nei primi 24 giorni e una compressa bianca inattiva nei 4 giorni seguenti), senza alcun intervallo tra una confezione e l'altra. Il sanguinamento da sospensione inizia normalmente 2-3 giorni dopo l'assunzione dell'ultima compressa attiva e può persistere anche oltre l'inizio della nuova confezione.

Come iniziare Arianna

- Nessun trattamento contraccettivo ormonale nel mese precedente:
Assumere la prima compressa il 1° giorno di mestruazione.
- Passaggio da un altro contraccettivo orale combinato :

La donna deve cominciare Arianna il giorno dopo l'ultima compressa attiva del suo precedente contraccettivo orale combinato.

- Passaggio da un metodo a base di solo progestinico (minipillola, iniezione, impianto):
Si può passare ad Arianna in qualsiasi momento se si utilizza la minipillola, cominciando il giorno successivo. In caso di un impianto, l'assunzione di Arianna deve cominciare nel giorno di rimozione dell'impianto o, nel caso di un prodotto iniettabile, nel giorno in cui dovrebbe essere praticata l'iniezione successiva. In tutti questi casi la donna deve essere avvertita di usare anche un metodo contraccettivo non ormonale per i primi 7 giorni d'assunzione delle compresse.
- Dopo un aborto nel primo trimestre:
La donna può iniziare Arianna immediatamente. Non sono necessarie ulteriori misure contraccettive.
- Dopo un parto o un aborto nel secondo trimestre:
Poiché il periodo immediatamente successivo al parto è associato a 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 nel secondo trimestre. La donna deve essere avvertita di utilizzare anche un metodo contraccettivo non ormonale nei primi 7 giorni di assunzione delle compresse. Tuttavia, se nel frattempo si sono avuti rapporti sessuali, prima di iniziare 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, vedere paragrafo 4.6.

Dimenticanza di una o più compresse

La sicurezza contraccettiva può diminuire se si dimentica di assumere le compresse giallo-pallido, in particolare se la dimenticanza si verifica durante i primi giorni della confezione.

- Se ci si accorge di aver dimenticato di assumere una compressa giallo-pallido entro 12 ore dall'ora consueta, è necessario prenderla immediatamente e proseguire il trattamento normalmente, assumendo la compressa successiva alla solita ora.
- Se ci si accorge di aver dimenticato di assumere una compressa giallo-pallido quando sono trascorse più di 12 ore dall'ora consueta, la protezione contraccettiva non è più assicurata. L'ultima compressa dimenticata deve essere assunta immediatamente, anche se ciò può significare assumere due compresse nello stesso giorno, e il trattamento contraccettivo orale continuato fino alla fine della confezione calendario, ricorrendo nello stesso tempo anche a un metodo contraccettivo non ormonale (preservativo, spermicidi, ecc.) per i 7 giorni successivi. Se il periodo di 7 giorni in cui è richiesto un metodo contraccettivo supplementare va al di là dell'ultima compressa attiva della confezione in uso, occorrerà iniziare la nuova confezione il giorno successivo a quello dell'assunzione dell'ultima compressa attiva della confezione in uso, eliminando tutte le compresse inattive. È improbabile che compaia sanguinamento da sospensione prima che si inizi ad assumere le compresse placebo della seconda confezione, ma possono verificarsi spotting o sanguinamento da rottura. Se alla fine della seconda confezione non si presenta un

sanguinamento da interruzione del contraccettivo, è necessario escludere la possibilità di una gravidanza prima di riprendere ad assumere le compresse.

Errori nell'assunzione di una o più compresse bianche non hanno conseguenze, sempre che l'intervallo tra l'ultima compressa giallo-pallido della confezione in uso e la prima compressa giallo-pallido della confezione successiva non sia superiore a 4 giorni.

In caso di insorgenza di disturbi gastrointestinali:

L'insorgenza di disturbi digestivi intercorrenti, come vomito entro quattro ore dall'assunzione della compressa o grave diarrea, può rendere temporaneamente inefficace il metodo, a causa di un ridotto assorbimento ormonale. Tali evenienze devono essere affrontate nello stesso modo della dimenticanza della compressa da meno di 12 ore. Le compresse supplementari devono essere prese da una confezione di riserva. Se questi episodi si ripetono per parecchi giorni, si deve ricorrere a un metodo contraccettivo non ormonale supplementare (preservativo, spermicida, ecc.) fino all'inizio della confezione successiva.

Popolazione pediatrica

I dati disponibili sull'uso nelle adolescenti al di sotto i 18 anni sono limitati

Popolazione anziana

Arianna non è indicata dopo la menopausa.

Pazienti con compromissione epatica

Arianna è controindicato in donne con malattie epatiche gravi. Vedere paragrafo "Controindicazioni".

Pazienti con compromissione renale

Arianna non è stato specificatamente studiato nelle pazienti con funzionalità renale compromessa

Modo di somministrazione

Uso orale

4.3 Controindicazioni

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

- ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- coronaropatia
- valvulopatia
- disturbi del ritmo trombogenici
- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)
 - o Tromboembolia venosa – TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o pregressa (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP])
 - o 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
 - o Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4)

- o Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4)
 - Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)
 - o Tromboembolia arteriosa – tromboembolia arteriosa in corso o pregressa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris)
 - o Malattia cerebrovascolare – ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio (transient ischaemic attack, TIA))
 - o Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante)
 - o Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali
 - o 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
 - carcinoma mammario accertato o presunto
 - carcinoma dell'endometrio o altra neoplasia estrogeno-dipendente accertata o presunta
 - adenomi o carcinoma epatico, o malattia epatica in fase attiva, finché i test della funzione epatica non siano ritornati alla normalità
 - sanguinamento genitale di natura non accertata
- E' controindicato l'uso concomitante di Arianna con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

Nel caso in cui fosse presente una delle condizioni o uno dei fattori di rischio menzionati sotto, l'idoneità di Arianna 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 Arianna debba essere interrotto.

Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

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

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

Si stima ¹ che su 10.000 donne che usano un COC contenente gestodene, tra 9 e 12 svilupperanno una TEV in un anno; questo dato si confronta con circa ² 6 donne che usano un COC contenente levonorgestrel.

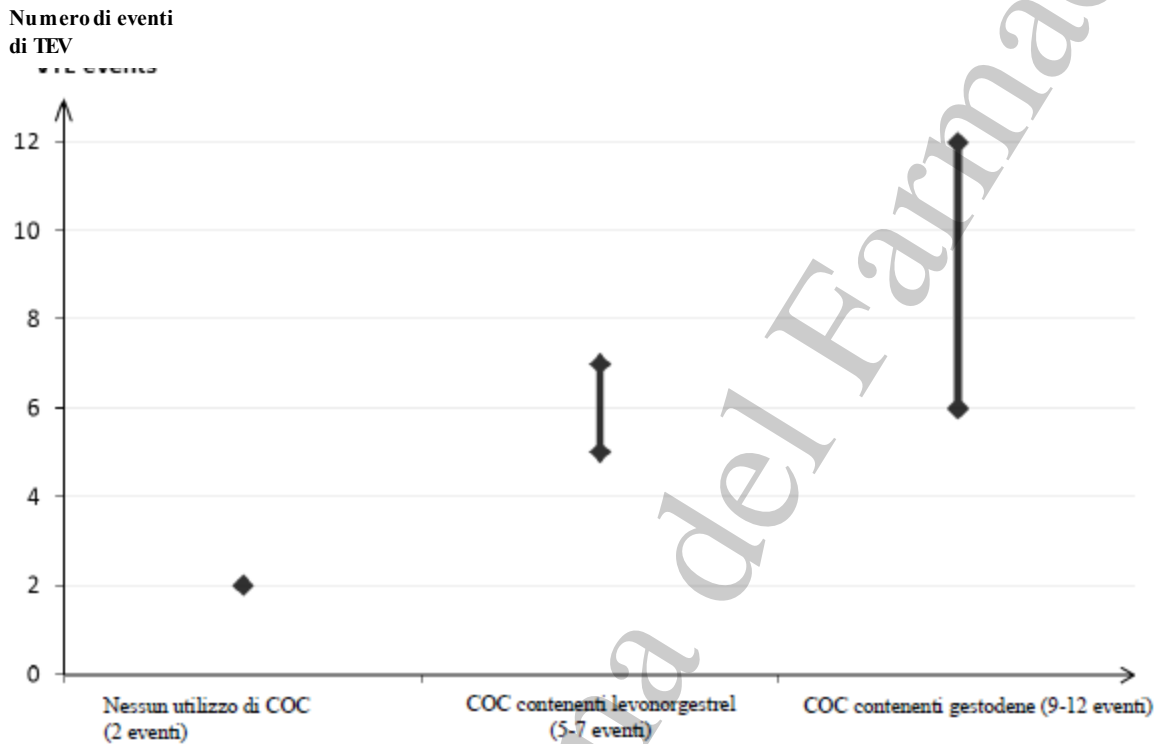
In entrambi i casi, il numero di TEV all'anno è inferiore al numero previsto in gravidanza o nel periodo post-parto.

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

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

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

Numero di eventi di TEV per 10.000 donne in un anno



Molto raramente in donne che usano COC sono stati riportati casi di trombosi in altri vasi sanguigni, ad esempio vene e arterie epatiche, mesenteriche, renali o retiniche.

Fattori di rischio di TEV

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

Arianna 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	Commento
Fattore di rischio	
Obesità (indice di massa corporea (IMC)	Il rischio aumenta considerevolmente

superiore a 30 kg/m ²	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 Arianna 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 tromboosi 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 (tromboosi 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 tromboosi 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 utilizza no COC aumenta in presenza di fattori di rischio (vedere la tabella). Arianna 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

Fattore di rischio	Commento
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni
Fumo	Alle donne deve essere consigliato di non fumare se desiderano usare un COC. Alle donne di età superiore a 35 anni che continuano a fumare deve essere vivamente consigliato l’uso di un metodo contraccettivo diverso.
Iperensione	
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente all’aumentare dell’IMC. Particolarmente importante nelle donne con altri fattori di rischio.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l’assunzione di qualsiasi COC.
Emicrania	Un aumento della frequenza o della gravità dell’emicrania durante l’uso di COC (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può rappresentare un motivo di interruzione immediata.
Altre condizioni mediche associate ad	Diabete mellito, iperomocisteinemia, valvulopatia e

eventi vascolari avversi	fibrillazione atriale, dislipoproteinemia e lupus eritematoso sistemico.
--------------------------	--

Sintomi di TEA

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

I sintomi di incidente cerebrovascolare possono includere:

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

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

I sintomi di infarto miocardico (IM) possono includere:

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

TUMORI GINECOLOGICI

Una meta-analisi dei dati di 54 studi internazionali ha evidenziato un rischio leggermente superiore di diagnosi di cancro del seno tra le utilizzatrici di contraccettivi orali. Tale aumento del rischio non sembra dipendere dalla durata del trattamento. Non è dimostrata l'influenza di fattori di rischio quali la nulliparità o precedenti familiari di cancro del seno.

Questo aumentato rischio è temporaneo e scompare dopo 10 anni dalla sospensione del contraccettivo orale.

È possibile che venga diagnosticato un numero maggiore di tumori del seno nelle donne che assumono contraccettivi orali, per il monitoraggio clinico più regolare cui esse si sottopongono, che comporta un aumento della probabilità di diagnosi precoce.

Poiché il cancro del seno è raro nelle donne sotto i 40 anni di età, il numero eccedente di diagnosi di cancro del seno nelle donne che assumono o hanno assunto di recente contraccettivi orali combinati è piccolo, se rapportato al rischio di cancro mammario durante l'intero arco della vita. I tumori mammari diagnosticati nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati tendono a essere clinicamente meno avanzati rispetto a quelli diagnosticati nelle non utilizzatrici.

Alcuni studi epidemiologici riportano un aumentato rischio di cancro cervicale nelle utilizzatrici a lungo termine di contraccettivi orali combinati. Tuttavia continua a essere motivo di controversia

fino a quale grado tali dati possano essere attribuiti a differenze di comportamento sessuale o ad altri fattori quali il papilloma virus umano (HPV).

I dati pubblicati non compromettono l'uso dei contraccettivi orali, poiché i benefici superano i rischi potenziali.

Inoltre, la contraccezione orale riduce il rischio di cancro ovarico ed endometriale.

NEOPLASIA/MALATTIA EPATICA

Nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati sono stati riportati raramente tumori epatici benigni (per esempio iperplasia nodulare focale, adenomi epatici) e, ancor più raramente, tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragie intraddominali che hanno messo la paziente in pericolo di vita.

Sia durante la gravidanza, sia durante l'uso dei contraccettivi orali combinati, è stata riportata la comparsa di colestasi o un suo peggioramento, ma non ci sono prove conclusive di un'associazione con i contraccettivi orali combinati.

Con l'uso dei contraccettivi orali combinati sono state riportate patologie epatiche ed epatobiliari. Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere l'interruzione del contraccettivo orale combinato fino a che i parametri della funzione epatica non siano ritornati a valori normali.

CEFALEA

La comparsa o l'esacerbazione di emicrania o lo sviluppo di cefalea con caratteristiche insolite, cioè ricorrente, persistente, o intensa, richiede l'interruzione del contraccettivo orale combinato e la valutazione della causa.

IPERTENSIONE

Anche se non comunemente, sono stati riportati aumenti della pressione arteriosa in donne che assumevano contraccettivi orali combinati.

Nelle donne con ipertensione, anamnesi di ipertensione o patologie correlate all'ipertensione (incluse alcune patologie renali) può essere preferibile un altro metodo contraccettivo.

Se in questi casi vengono utilizzati i contraccettivi orali combinati, si raccomanda un attento monitoraggio e l'interruzione del contraccettivo orale combinato in caso di aumento significativo della pressione arteriosa.

ALTRO

- Deve essere adottata cautela in donne con:
 - Disturbi metabolici come il diabete non complicato.
 - Iperlipidemia (ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia). Le donne in trattamento per iperlipidemie devono essere seguite costantemente qualora scelgano di assumere contraccettivi orali combinati. In una modesta percentuale di utilizzatrici di contraccettivi orali combinati si può manifestare ipertrigliceridemia persistente.

- In pazienti con trigliceridemia elevata, l'uso di preparati contenenti estrogeni può essere associato a rari ma marcati aumenti dei trigliceridi plasmatici, che possono provocare una pancreatite.
- Obesità (indice di massa corporea = peso/ altezza² ≥ 30).
- Tumori mammari benigni e distrofia uterina (iperplasia; fibroma).
- Iperprolattinemia con o senza galattorea.
- È necessaria una stretta sorveglianza anche in presenza di condizioni che possono verificarsi o peggiorare in gravidanza o con l'uso di contraccettivi orali combinati ed in pazienti con anamnesi o presenza di: epilessia, emicrania, otosclerosi, asma, anamnesi familiare di patologia vascolare, vene varicose, herpes gestationis, calcoli biliari, lupus eritematoso sistemico, disfunzione cardiaca, renale o epatica, depressione, ipertensione, corea, sindrome emolitico uremica.
- Gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema, in particolare nelle donne con angioedema ereditario.
- In studi clinici, è stata osservata amenorrea non correlata a gravidanza nel 7% dei cicli (nel 24% delle donne per tutta la durata degli studi clinici) e il 3,6% delle donne ha avuto cicli amenorroici consecutivi. Negli studi clinici, solo l'1% delle donne ha interrotto il trattamento a causa dell'amenorrea.
- Quando Arianna è assunto secondo le istruzioni, nell'evenienza di un ciclo amenorroico non vi è ragione per interrompere il trattamento ed eseguire un test di gravidanza. Se Arianna non viene assunto secondo le istruzioni o se si verifica amenorrea dopo un lungo periodo di mestruazioni regolari, deve essere esclusa una gravidanza.
- Alcune donne possono andare incontro ad amenorrea post terapeutica (che può essere accompagnata da anovulazione) o a oligomenorrea, particolarmente se tale condizione era preesistente. Normalmente tali condizioni si risolvono spontaneamente. Se si protraggono, devono essere condotte indagini sulla possibilità di disturbi pituitari prima di ulteriori prescrizioni.
- Con tutti i contraccettivi orali combinati, possono verificarsi sanguinamenti irregolari (spotting e sanguinamento da interruzione del contraccettivo), in particolare durante i primi mesi di trattamento. Quindi, la valutazione di qualsiasi sanguinamento irregolare è significativa solo dopo un intervallo di adattamento di circa tre cicli. Se queste irregolarità persistono o compaiono dopo cicli precedentemente regolari, deve essere esaminata la possibilità di una causa organica e sono indicate misure diagnostiche adeguate per escludere patologie maligne o la gravidanza. Le misure diagnostiche possono includere il raschiamento.

- Sono stati segnalati casi di depressione durante l'uso di contraccettivi orali combinati. Donne con anamnesi di depressione che usano contraccettivi orali combinati devono essere tenute sotto attenta osservazione.
- 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.
-
- Se durante una precedente gravidanza o un precedente utilizzo di contraccettivi orali combinati è insorto melasma/cloasma, evitare l'esposizione ai raggi solari per minimizzare l'esacerbazione di tale condizione.
- La diarrea e/o il vomito possono ridurre l'assorbimento degli ormoni dei contraccettivi orali combinati (vedere paragrafo 4.2).

Questo medicinale non è raccomandato nelle donne con intolleranza al lattosio, poiché contiene lattosio.

Aumento di ALT

Durante gli studi clinici con pazienti in trattamento per infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirin, si sono verificati aumenti delle transaminasi (ALT) più alti di 5 volte il normale limite superiore (ULN) in modo significativamente più frequente in donne che utilizzavano medicinali contenenti etinilestradiolo come contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Esami/visite mediche

Prima di iniziare o riprendere l'uso di Arianna si deve raccogliere un'anamnesi completa (inclusa l'anamnesi familiare) e si deve escludere una gravidanza. Si deve misurare la pressione arteriosa ed eseguire un esame clinico, guidato dalle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dalle avvertenze (vedere paragrafo 4.4). È importante attirare l'attenzione della donna sulle informazioni relative alla trombosi venosa o arteriosa, incluso il rischio associato a Arianna 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nota: devono essere consultate le informazioni relative ai medicinali concomitanti per identificare possibili interazioni.

Le interazioni tra l'etinilestradiolo o il gestodene e altre sostanze possono portare a una diminuzione o a un aumento delle concentrazioni plasmatiche e tissutali di etinilestradiolo o gestodene.

Diminuite concentrazioni sieriche di etinilestradiolo possono causare un aumento dell'incidenza di sanguinamento da rottura, irregolarità mestruali e potrebbero ridurre l'efficacia del contraccettivo orale combinato.

L'induzione enzimatica può essere già osservata dopo qualche giorno di trattamento. L'induzione enzimatica massimale si osserva generalmente entro poche settimane. Dopo l'interruzione della terapia l'induzione enzimatica può persistere per circa 4 settimane.

Non è raccomandato l'uso concomitante di:

- Induttori enzimatici come: anticonvulsivi (fenobarbitale, fenitoina, primidone, carbamazepina, topiramato); rifabutina; rifampicina; griseofulvina e forse l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). Riduzione dell'efficacia contraccettiva a causa di un aumentato metabolismo epatico durante il trattamento e per il ciclo successivo alla sospensione del trattamento. Si dovrà preferire un metodo contraccettivo non ormonale.

Quando sono co-somministrati con i contraccettivi orali combinati, molti inibitori delle proteasi e inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici di HIV/HCV1, possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di estrogeni o progestinici. L'effetto netto di questi cambiamenti in alcuni casi può essere clinicamente rilevante.

Vedere le corrispondenti sezioni degli RCP di ciascuno degli inibitori delle proteasi e degli inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici, di HIV e HCV, per le specifiche raccomandazioni.

Le concentrazioni plasmatiche di estrogeno, di progestinico o di entrambi possono essere aumentate da inibitori forti o moderati del CYP3A4 come antifungini azolici (ad esempio itraconazolo, voriconazolo, fluconazole), macrolidi (ad esempio claritromicina, eritromicina), verapamil, diltiazem e succo di pompelmo.

- E' stato dimostrato che dosi di Etoricoxib da 60 a 120 mg/die aumentano le concentrazioni plasmatiche di etinilestradiolo da 1,4 a 1,6 volte, rispettivamente quando assunte in concomitanza con un contraccettivo ormonale combinato contenente 0,035 mg di etinilestradiolo.

La rilevanza clinica delle potenziali interazioni con inibitori enzimatici non è nota.

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

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

- La troleandomicina può aumentare il rischio di colestasi intraepatica durante la somministrazione concomitante con i contraccettivi orali combinati.

Effetti dei contraccettivi orali su altri medicinali

I contraccettivi orali possono influenzare il metabolismo di alcuni farmaci. Di conseguenza le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono aumentare (es. ciclosporina) o diminuire (es. lamotrigina).

Dati clinici suggeriscono che l'etinilestradiolo inibisce la clearance dei substrati del CYP1A2 portando a un debole (es. teofillina) o moderato (ad es. tizanidina) aumento della loro concentrazione plasmatica.

Occorre consultare i fogli illustrativi dei medicinali assunti contemporaneamente al fine di identificare potenziali interazioni.

- **Interazioni farmacodinamiche**

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

Perciò, le utilizzatrici di Arianna devono passare ad un metodo alternativo di contraccezione (esempio contraccettivo con solo progestinico o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questo regime di associazione. Il trattamento con Arianna può essere ripreso 2 settimane dopo la fine del trattamento con tale regime di associazione.

4.6 Fertilità, 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 molto meno, o per nulla, androgenomimetici.

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

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

Allattamento

L'uso del prodotto in madri che allattano al seno non è consigliato, poiché gli estrogeni e i progestinici passano nel latte materno.

Durante l'allattamento deve essere proposto un diverso metodo contraccettivo.

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

Non rilevante.

4.8 Effetti indesiderati

Nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati:

Per gli eventi avversi gravi nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati vedere quanto riportato al paragrafo 4.4.

Il verificarsi di amenorrea è stato riportato nel 15% delle donne durante la sperimentazione clinica, vedere paragrafo 4.4.

Tra gli eventi avversi riportati con maggior frequenza (maggiore del 10%) durante gli studi di fase III e nella sorveglianza post-marketing nelle utilizzatrici di Arianna, vi sono la cefalea, inclusa l'emicrania, e il sanguinamento da rottura/spotting.

Altre reazioni avverse osservate nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati:

	Comune ≥ 1%, <10%	Non comune ≥ 0,1%, <1%	Raro ≥ 0,01%, <0,1%	Molto raro < 0,01%
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)				Carcinoma epatocellulare e tumori epatici benigni (ad es. iperplasia nodulare focale, adenoma epatico)
Infezioni ed infestazioni	Vaginite, inclusa la candidiasi			
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni anafilattiche/anafilattoidi, inclusi casi molto rari di orticaria, angioedema e reazioni gravi con sintomatologia	Esacerbazione del lupus eritematoso sistemico

			respiratoria e circolatoria	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Modifica dell'appetito (aumento o diminuzione)	Intolleranza al glucosio	Esacerbazione della porfiria
Disturbi psichiatrici	Variazioni dell'umore inclusa la depressione, variazioni della libido			
Patologie del sistema nervoso	Nervosismo, capogiro			Esacerbazione della corea
Patologie dell'occhio			Intolleranza alle lenti a contatto	Neurite ottica, trombosi vascolare retinica
Patologie vascolari			Tromboembolismo venoso (TEV), tromboembolismo arterioso (ATE)	
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, dolore addominale	Crampi addominali, gonfiore		Pancreatite
Patologie epatobiliari			Ittero colestatico	Litiasi biliare e colestasi ¹ , patologie epatiche ed epatobiliari (ad es. epatite, alterazioni della funzione epatica)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Acne	Eruzione cutanea, cloasma (melasma) a volte persistente, irsutismo, alopecia	Eritema nodoso	Eritema multiforme
Patologie renali e urinarie				Sindrome emolitico-uremica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolore al seno, dolorabilità mammaria, ingrossamento			

	del seno, secrezione mammaria, dismenorrea, alterazione del flusso mestruale, modifica dell'ectropion e della secrezione cervicale.			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Ritenzione idrica/edema			
Esami diagnostici	Variazioni di peso (aumento o diminuzione)	Aumento nella pressione arteriosa, cambiamenti dei livelli di lipidi nel siero, compresa l'ipertrigliceridemia		

1 i contraccettivi orali combinati possono peggiorare una litiasi biliare e una colestasi in atto.

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.

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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

I sintomi di un sovradosaggio da contraccettivi orali in adulti e bambini possono includere nausea, vomito, dolorabilità mammaria, capogiro, dolore addominale, sonnolenza/fatica; nelle donne può verificarsi emorragia da sospensione. L'emorragia da sospensione può verificarsi anche nelle ragazze prima del menarca, se assumono accidentalmente il medicinale. Non ci sono antidoti e il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

PROGESTINICI ED ESTROGENI IN ASSOCIAZIONE FISSA

Codice ATC G03AA10 (sistema genitourinario e ormoni sessuali).

Associazione estroprogestinica monofasica. Indice di Pearl non corretto 0,24 (21.521 cicli).

L'efficacia contraccettiva di Arianna nasce da tre meccanismi d'azione complementari:

- inibire l'ovulazione a livello dell'asse ipotalamico-ipofisario;
- rendere le secrezioni cervicali impermeabili alla migrazione degli spermatozoi;
- rendere l'endometrio non idoneo all'annidamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Etinilestradiolo

Assorbimento:

L'etinilestradiolo viene assorbito rapidamente e completamente dopo somministrazione orale. Dopo somministrazione di 15 µg, concentrazioni plasmatiche di picco pari a 30 pg/ml sono raggiunte dopo 1-1,5 ore. L'etinilestradiolo subisce un marcato effetto di primo passaggio, con grandi variazioni interindividuali. La biodisponibilità assoluta è circa del 45%.

Distribuzione:

L'etinilestradiolo ha un volume apparente di distribuzione pari a 15 l/kg ed il legame alle proteine plasmatiche è circa del 98%.

L'etinilestradiolo induce la sintesi epatica della globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) e i corticosteroidi (CBG). Durante trattamento con 15 µg di etinilestradiolo, la concentrazione plasmatica di SHBG aumenta da 86 a circa 200 nmol/l.

Biotrasformazione

L'etinilestradiolo è metabolizzato completamente (clearance plasmatica metabolica all'incirca pari a 10 ml/min/Kg). I metaboliti che si formano vengono escreti nelle urine (40%) e nelle feci (60%).

In vitro, l'etinilestradiolo è un inibitore reversibile del CYP2C19, CYP1A1 e CYP1A2 oltre che un inibitore irreversibile di CYP3A4/5, CYP2C8 e CYP2J2.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione dell'etinilestradiolo è di circa 15 ore. L'etinilestradiolo non è escreti in maniera significativa nella forma immodificata. I metaboliti dell'etinilestradiolo sono escreti in un rapporto urina/bile pari a 4:6.

Condizioni allo stato stazionario:

Condizioni di stato stazionario sono raggiunte nella seconda metà del ciclo di trattamento. Si verifica un accumulo di etinilestradiolo di un fattore variabile da circa 1,4 a 2,1.

Gestodene:

Assorbimento

Il gestodene viene assorbito rapidamente e completamente dopo somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta è circa del 100 %. Dopo assunzione orale di una dose singola di 60 µg di

gestodene, concentrazioni plasmatiche di picco pari a 2 ng/ml sono raggiunte in circa 60 minuti. Le concentrazioni plasmatiche sono fortemente dipendenti dalla concentrazione di SHBG.

Distribuzione:

Il gestodene ha un volume apparente di distribuzione di 1,4 l/kg dopo una dose singola di 60 µg. Esso è legato per il 30% all'albumina plasmatica e per il 50-70% alla SHBG.

Biotrasformazione:

Il gestodene è ampiamente metabolizzato attraverso la via metabolica degli steroidi. La clearance metabolica è di circa 0,8 ml/min/kg dopo una dose singola di 60 µg. I metaboliti inattivi che si formano sono escreti nelle urine (60%) e nelle feci (40%).

Eliminazione:

L'emivita apparente di eliminazione del gestodene è di circa 13 ore. L'emivita è prolungata a 20 ore a seguito della somministrazione concomitante con etinilestradiolo.

Condizioni allo stato stazionario:

Dopo dosi ripetute in associazione con etinilestradiolo la concentrazione plasmatica aumenta approssimativamente di un fattore pari a 2-4.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati effettuati studi tossicologici su tutti i componenti sia singolarmente sia in associazione. Gli studi di tossicità acuta nell'animale non hanno evidenziato rischi di sintomi acuti dovuti a sovradosaggio accidentale.

Gli studi di sicurezza generale con somministrazioni ripetute non hanno evidenziato rischi imprevisti nell'uomo.

Gli studi di cancerogenicità a lungo termine e con dosi ripetute non hanno evidenziato proprietà cancerogene. È tuttavia importante ricordare che gli steroidi sessuali sono in grado di promuovere lo sviluppo di alcuni tessuti in tumori ormonodipendenti.

Gli studi di teratogenicità non hanno rivelato alcun rischio particolare se le associazioni estroprogestiniche sono usate correttamente. È comunque indispensabile sospendere il trattamento immediatamente se assunto per errore all'inizio della gravidanza.

Gli studi di mutagenicità non hanno rivelato alcun potenziale mutageno dell'etinilestradiolo o del gestodene.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compressa giallo-pallido (attiva):

lattosio monoidrato,

cellulosa microcristallina,

magnesio stearato,

polacrilin potassio,

Opadry giallo YS-1-6386-G [ipromellosa, titanio diossido (E171), ferro ossido giallo (E172), ferro ossido rosso (E172)],

macrogol 1450,

cera E (cera montanglicolica).

Compresa bianca (placebo):

lattosio monoidrato,

cellulosa microcristallina,

magnesio stearato,

polacrilin potassio,

Opadry bianco Y-5-18024-A [ipromellosa, idrossipropilcellulosa, titanio diossido (E171), macrogol 400],

macrogol 1500,

cera E (cera montanglicolica).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

34 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

24 compresse giallo-pallido e 4 compresse bianche in confezione calendario (PVC/alluminio)

Confezioni da 1x28, 3x28 e 6x28.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer S.p.A. - Viale Certosa, 130 - 20156 Milano

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

1x28 compresse rivestite con film AIC n 034921015

3x28 compresse rivestite con film AIC n 034921027

6x28 compresse rivestite con film AIC n 034921039

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20.10.2000/24 luglio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO