Innovazione ed efficacia del nuovo COC a rilascio prolungato

Dott.ssa Francesca Manganello
AULSS3 Serenissima – Referente di Branca
Delegato Nazionale AGEO Giovani
Consigliere Direttivo AGEO

Disclaimer

Exeltis

Gedeon Richter

Shionogi

Italfarmaco

Innovazione

innovazióne s. f. [dal lat. tardo *innovatio -onis*]. – **1. a.** L'atto, l'opera di innovare, cioè **di introdurre nuovi sistemi**, nuovi ordinamenti, **nuovi metodi di produzione** e sim.: *la nostra società richiede una profonda i.*, o, al plur., *profonde i.*; *i. politiche*, *sociali*, *economiche*. **b.** In senso concr., ogni novità, mutamento, **trasformazione che modifichi radicalmente o provochi comunque un efficace svecchiamento** in un ordinamento politico o sociale, in un metodo di produzione, in una tecnica, ecc.: *un'i. felice*, *ricca di conseguenze e di risultati*; *le i. sinora introdotte si sono dimostrate insufficienti*; *proporre*, *progettare*, *tentare innovazioni*; *i. tecnologica*; *i. organizzativa* (in un'azienda); *incentivare le i. dei processi produttivi*; anche in particolari meccanismi o prodotti dell'industria: *nell'ultimo modello sono state apportate interessanti innovazioni*.

Innovazione First-in-Class

Contraccettivo Orale Combinato

contenente

Dienogest (DNG) 2 mg/Etinilestradiolo (EE) 0.02 mg

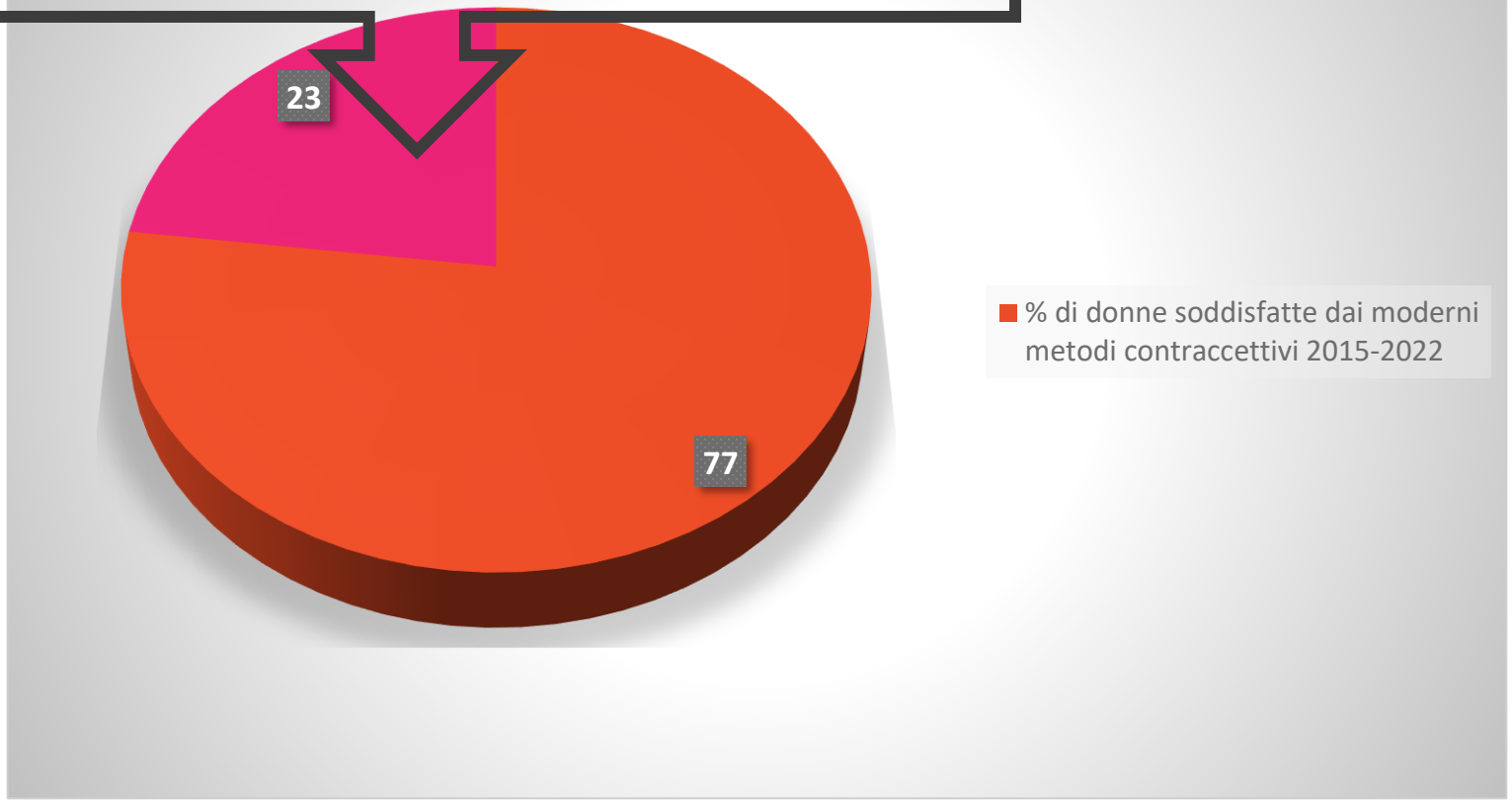
a rilascio prolungato

In regime esteso 24/4

La percentuale di donne la cui pianificazione familiare è **soddisfatta** con l'uso di metodi moderni è **rimasta stabile a livello globale intorno al 77% dal 2015 al 2022**

23%

Delle pazienti che richiedono contraccezione efficacie **non è soddisfatta** dai metodi contraccettivi disponibili



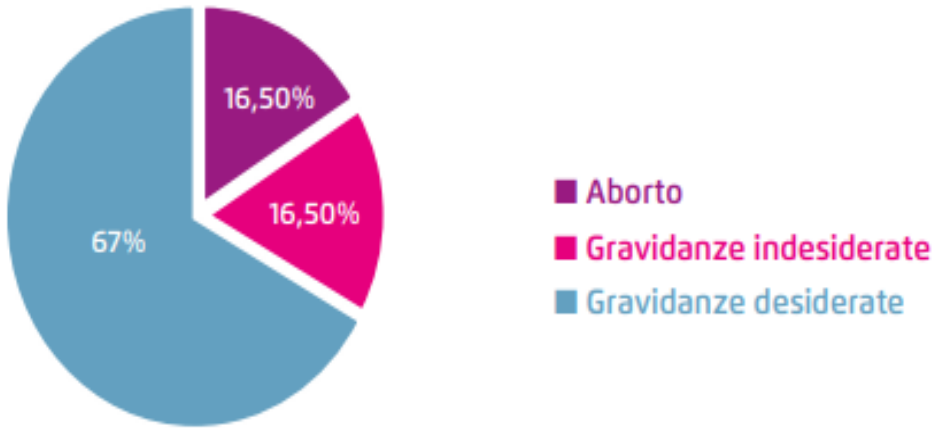
World Health Organization

Family planning/contraception methods (who.int)

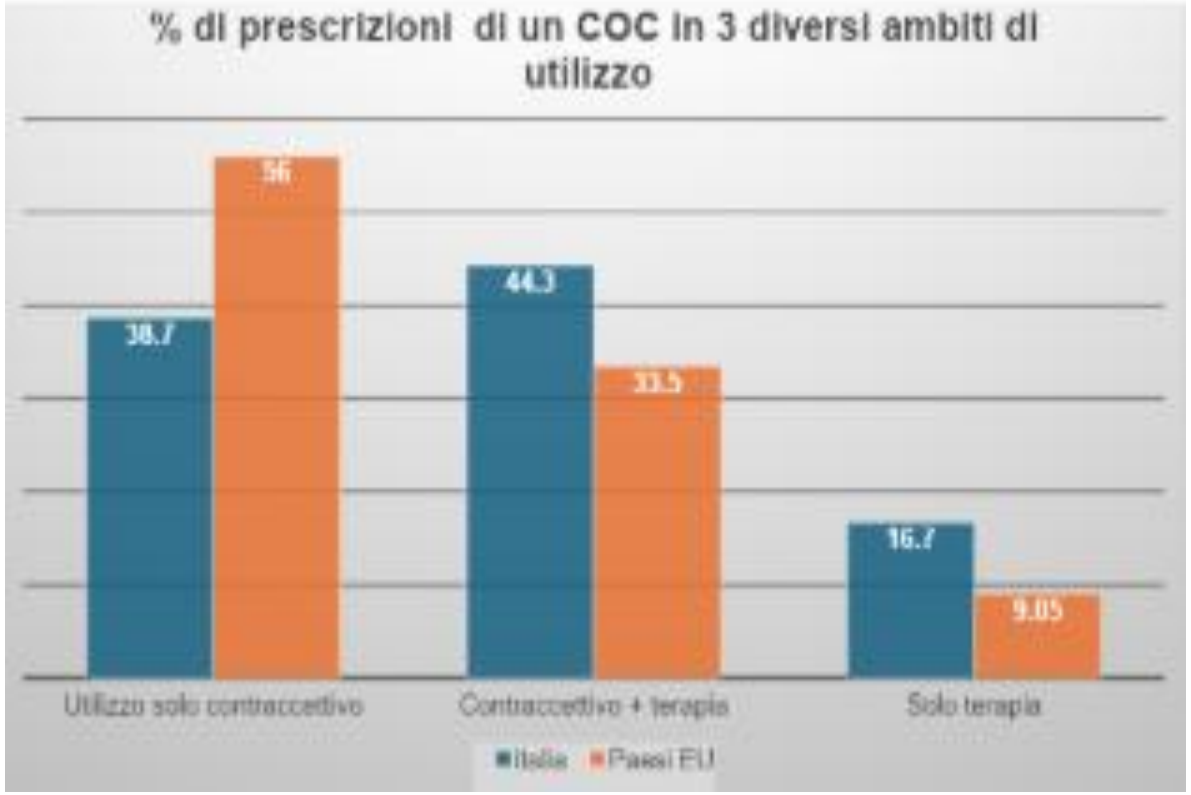
E in Italia?

Le gravidanze indesiderate, ancora oggi, sono frequenti in tutto il mondo. In italia circa un terzo delle gravidanze sono indesiderate e circa la metà di queste esitano in interruzione volontaria (Figura 1).

FIGURA 1 • Gravidanze in Italia



Da Carbone MM et al, rivista di ginecologia consultoriale 2009

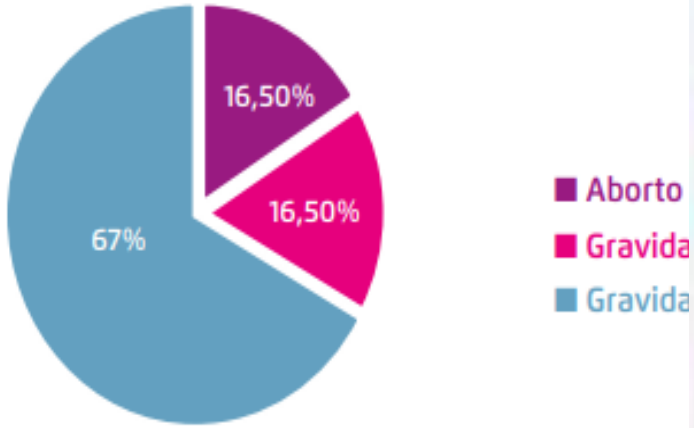


S.I.C.
Società Italiana della Contraccezione

E in Italia?

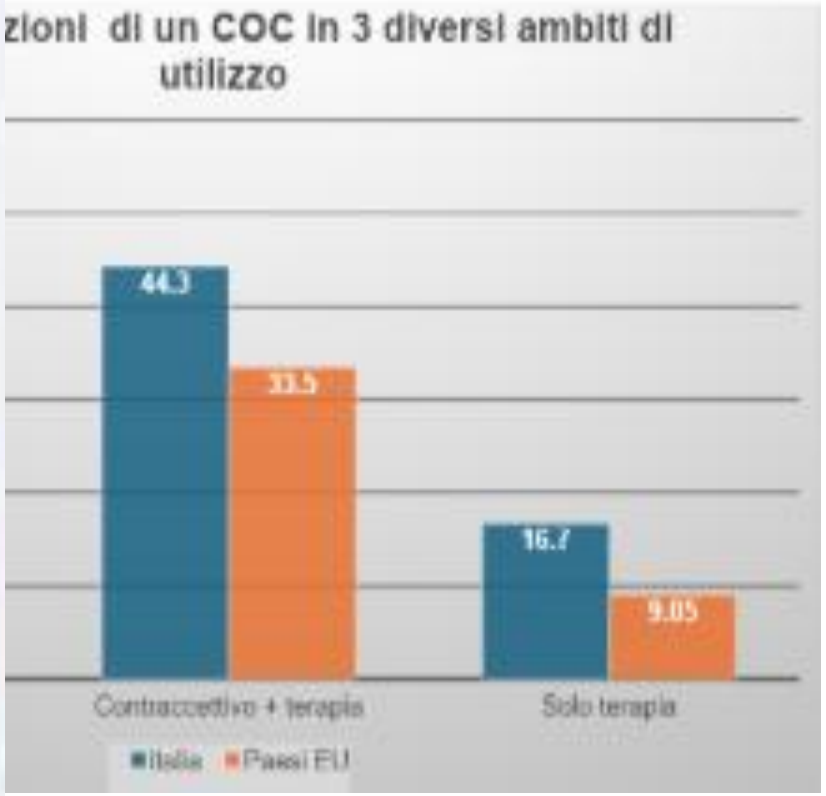
Le gravidanze indesiderate, ancora oggi, sono frequer
In italia circa un terzo delle gravidanze sono indesidera
queste esitano in interruzione volontaria (Figura 1).

FIGURA 1 • Gravidanze in Italia



Da Carbone MM et al, rivista di ginecologia consultoriale 2009

S.I.C.
Società Italiana della Contraccezione



Le opzioni attuali possiedono delle lacune che possono essere colmate con contraccettivi nuovi e innovativi

- *Nonostante i progressi della medicina negli ultimi decenni, persiste un'urgente necessità globale insoddisfatta di ulteriori opzioni contraccettive moderne.*

- ***In molti casi, tale bisogno insoddisfatto è legato a lacune nei prodotti che possono essere colmate***

con contraccettivi nuovi e innovativi

ELSEVIER

Contraception
Volume 138, October 2024, 110518

Contraceptive technology is failing to meet the needs of people in the United States because of underinvestment in new methods ☆, ☆☆

Sarah Cairns-Smith [a], Helen K. Jaffe [a], J. Joseph Speidel [a b]

Show more

+ Add to Mendeley Share Cite

https://doi.org/10.1016/j.contraception.2024.110518

Get rights and content

Biology of Reproduction, 2023, **108(4)**, 519–521
https://doi.org/10.1093/biolre/ioad020
Advance access publication date 13 February 2023
Forum

OXFORD

The urgent need for innovation in contraception

Daniel S. Johnston[1,2,3,*] and Gregory S. Kopf[4,5]

[1]Contraception Research Branch, *Eunice Kennedy Shriver* National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA
[2]Fertility and Infertility Branch, *Eunice Kennedy Shriver* National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA
[3]Gynecologic Health and Disease Branch, *Eunice Kennedy Shriver* National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA
[4]Product Development and Introduction, Global Health and Population, FHI 360, Durham, NC, USA
[5]SACYL Pharmaceuticals, Inc, Wilmington, DE, USA

***Correspondence**: Contraception Research Branch, Fertility and Infertility Branch, Gynecologic Health and Disease Branch, *Eunice Kennedy Shriver* National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, 6710B Rockledge Drive, Room 2432, Bethesda, MD 20817, USA.
Tel: +13013859772; E-mail: Daniel.Johnston@NIH.gov

Abstract

Despite advancements in medicine over the past decades, there exists a significant unmet global need for new and improved contraceptive methods for men and women. The development of innovative contraceptives will be facilitated via advancements in biomedical science, biomedical engineering, and drug development technologies. This article describes the need for new methods, opportunities afforded by advancements in biomedical science, strategies being employed to advance innovative novel methods, value of drug development accelerators and the need for industry involvement to provide men and women worldwide greater reproductive autonomy.

La necessità di contraccettivi innovativi

«Si auspica che l'introduzione di ***nuovi contraccettivi con ulteriori benefici per la salute possa aiutare le donne e le coppie con unmet needs*** *ad ottenere l'accesso*

a una gamma più ampia di contraccettivi che favoriscono una migliore accettabilità»

Published in final edited form as:
Contraception. 2013 March ; 87(3): 319–330. doi:10.1016/j.contraception.2012.08.002.

CONTRACEPTION TECHNOLOGY: PAST, PRESENT AND FUTURE

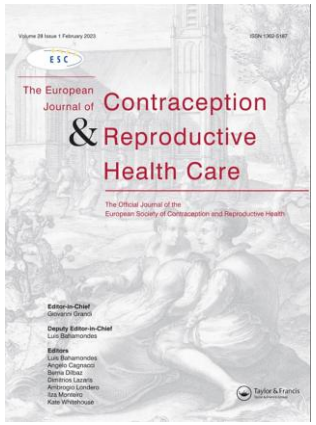
Regine Sitruk-Ware[*], **Anita Nath**[**], and **Daniel R. Mishell Jr**[***]
[*]Population Council, New York, NY, 10065 USA
[**]Tietze fellow from the Population Council, New York, NY, 10065 USA
[***]University of Southern California, Keck School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Los Angeles, 90033 USA

Abstract

Steady progress in contraception research has been achieved over the past 50 years. Hormonal and non-hormonal modern contraceptives have improved women's lives by reducing different health conditions that contributed to considerable morbidity. However the contraceptives available today are not suitable to all users and the need to expand contraceptive choices still exists. Novel products such as new implants, contraceptive vaginal rings, transdermal patches and newer combinations of oral contraceptives have recently been introduced in family planning programs and hormonal contraception is widely used for spacing and limiting births. Concerns over the adverse effects of hormonal contraceptives have led to research and development of new combinations with improved metabolic profile. Recent developments include use of natural compounds such as estradiol (E2) and estradiol valerate (E2V) with the hope to decrease thrombotic risk, in combination with newer progestins derived from the progesterone structure or from spirolactone, in order to avoid the androgenic effects. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators are highly effective in blocking ovulation and preventing follicular rupture and are undergoing investigations in the form of oral pills and in semi long-acting delivery systems. Future developments also include the combination of a contraceptive with an antiretroviral agent for dual contraception and protection against sexually transmitted diseases, to be used before intercourse or on demand, as well as for continuous use in dual-protection rings. Alhough clinical trials of male contraception have reflected promising results, limited involvement of industry in that area of research has decreased the likelihood of having a male method available in the current decade. Development of non-hormonal methods are still at an early stage of research, with the identification of specific targets within the reproductive system in ovaries and testes, as well as interactions between spermatozoa and ova. It is hoped that the introduction of new methods with additional health benefits would help women and couples with unmet needs to obtain access to a wider range of contraceptives with improved acceptability.

Corresponding author: Dr. Regine Sitruk-Ware, Center for Biomedical Research, Population Council, 1230 York Ave., New York


Welcome To
The Future
2 mg/0,02 mg compresse
a rilascio prolungato
In regime esteso 24/4



THE EUROPEAN JOURNAL OF CONTRACEPTION & REPRODUCTIVE HEALTH CARE
2025, VOL. 30, NO. 1, 3–12
https://doi.org/10.1080/13625187.2024.2398433

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

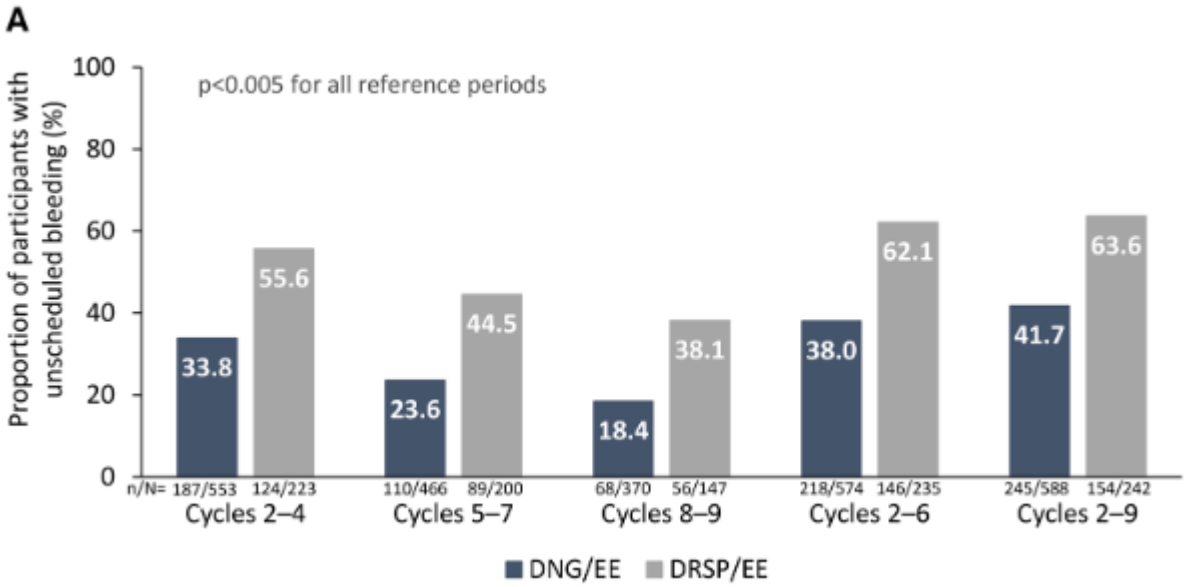
RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS Check for updates

A randomised double-blind trial to determine the bleeding profile of the prolonged-release contraceptive dienogest 2 mg/ethinylestradiol 0.02 mg versus an immediate-release formulation of drospirenone 3 mg/ethinylestradiol 0.02 mg

Kristina Biskupska-Bodova[a,b], Joanna Sójka-Kupny[c], Tamás Nyirády[d], Anne E. Burke[e], Alicyoy Angulo[f] and Pedro Antonio Regidor[g]

[a]Aetas, Private Gynecology Practice, Turcianske Teplice, Slovakia; [b]Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital, Martin, Slovakia; [c]Medicor Medical Center, Bieruń, Poland; [d]Gynecology Private, Hiroslezer Center, Kecskemet, Hungary; [e]Department of Gynecology and Obstetrics, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD, USA; [f]Chemo Group, Exeltis Pharma, Madrid, Spain; [g]Exeltis Healthcare, Ismaning, Germany



- During Cycles 2–6, 50.5% of participants in the prolonged-release group experienced unscheduled bleeding, compared to 72.8% in the immediate-release group
- The prolonged-release pill was well-tolerated
- The prolonged-release pill had a high contraceptive efficacy
- The prolonged-release pill had a low adverse event profile

The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care

ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: www.tandfonline.com/journals/iejc20

The prolonged-release oral formulations: a new era in hormonal contraception technology?

Giovanni Grandi, Vincenzo Bettoli, Vincenzina Bruni, Alessandro Gambera, Rossella E. Nappi & Angelo Cagnacci

To cite this article: Giovanni Grandi, Vincenzo Bettoli, Vincenzina Bruni, Alessandro Gambera, Rossella E. Nappi & Angelo Cagnacci (02 Jan 2025): The prolonged-release oral formulations: a new era in hormonal contraception technology?, The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care, DOI: 10.1080/13625187.2024.2444241

To link to this article: https://doi.org/10.1080/13625187.2024.2444241

https://doi.org/10.1080/13625187.2024.2444241

EDITORIAL

The prolonged-release oral formulations: a new era in hormonal contraception technology?

Combined oral contraceptives (COCs) are one of the most common reversible birth control methods, used by approximately 150 million women globally. However, oral administration of contraceptive steroids is associated with daily peaks of oestrogens and progestins [1]: these fluctuations could probably be associated with lower cycle control, especially if very low dose oestrogens are used [ethinyl-estradiol (EE) <= 0.02 mg)]. The same is not true for the vaginal administration of steroids: vaginal contraceptive rings that continuously deliver low-dose oestrogen and progestin levels appear to have a better cycle control [2].

Dienogest (DNG)/EE COC formulations were first developed in the 1990s and proved to be a reliable oral contraception association. DNG is an estrane-derived progestin that has properties of both 19-norprogestins and progesterone derivatives. It is used in combination with various oestrogens for hormonal contraception and postmenopausal hormonal replacement therapies, and as monotherapy for treating endometriosis. DNG has a robust progestogenic effect on the endometrium and inhibits ovulation in a dose-dependent manner. In the absence of oestrogens, a minimum oral daily dose between 1 and 2 mg [3–5] is necessary to inhibit ovulation. DNG shows a high antiandrogen potency. Additional characteristics of this progestin are the absence of mineralocorticoid or glucocorticoid effects *in vivo*. It binds to albumin with low affinity and has no binding affinity to sex hormone-binding globulin (SHBG). EE is a potent, orally active synthetic oestrogen derived from 17β-estradiol (E2) and it is currently used in most marketed COCs. However, the reduction of EE to doses below 0.03 mg/day is associated with an increased rate of unscheduled bleedings [6].

A first-in-class low-dose prolonged-release COC containing DNG 2 mg and EE 0.02 mg has been recently developed to reduce daily plasma fluctuations of active ingredients. Indeed, it decreases peak values (maximal concentration [Cmax] occurring after 1.5 h) and increases the time length to maximal concentration [Tmax], by few hours. In comparison to the immediate, the prolonged-release formulation guarantees a global similar total exposure to hormones, with a reduced peak intensity.

This prolonged-release characteristic is achieved by using selected excipients in the manufacturing of the tablets (wet granulation). Hydroxypropyl methylcellulose polymer and povidone K-30 are the selected excipients to delay the pharmacokinetic profile. When immersed in aqueous media, i.e. gastrointestinal fluids, the polymer of the hydrophilic matrix hydrates and swells and a gel layer forms around the tablet, that increases in size. After some time, the matrix dissolves or erodes, allowing drug release. The soluble portion of the drug is released by the process of diffusion through the gel layer, while the insoluble portion is released through tablet erosion.

Up to now, COCs with prolonged-release formulation were not available. Recently, the clinical efficacy of this first-in-class low-dose prolonged-release COC containing EE/DNG was shown in two multicentre Phase III European clinical trials. In the pooled analysis of these two studies the Pearl Index calculated in women 18-35 years of age ($n = 12{,}196$ cycles) was 0.2 [95% upper confidence interval (CI) of 0.77].

In a double-blind, double-dummy clinical trial, published on this issue of the Journal [7], it was evaluated the cycle control during the administration of a prolonged-release DNG 2 mg/EE 0.02 mg vs. an immediate-release DRSP 3 mg/EE 0.02 mg formulation, both given in a 24/4-day regimen over nine cycles. DNG 2 mg/EE 0.02 mg demonstrated superior cycle control in terms of a significantly lower proportion of participants with unscheduled bleeding/spotting during cycles 2–6, as well as significantly fewer days of bleeding/spotting in each cycle. Overall, the proportion of participants with scheduled bleeding/spotting or scheduled bleeding for each specific reference period was similar in both groups of treatment. In both treatments the numbers of participants with scheduled bleeding/spotting tended to decrease with time and that of participants with no bleeding/spotting to increase. Moreover, the number of days for cycle with bleeding or spotting also decreased over time, with both treatments. Yet in the DNG/EE group, the reduction from cycle 1 to cycle 9 of the mean number of days with unscheduled bleeding was about three times more pronounced than in the DRSP/EE group. Discontinuation rates due to bleeding was very low in both groups of treatment and the small differences probably due to aleatory randomisation effects.

The prolonged-release formulation of EE/DNG could then represent a significant step forward in oral contraception technology. Despite the low EE dose, the smaller fluctuations in serum levels induced by the prolonged-release EE/DNG formulation can probably lead to an improved cycle control similarly to what observed with the low EE hormonal contraceptive vaginal ring. The intrinsic properties of DNG versus DRSP may also contribute to the control of the cycle. A low proportion of DNG in plasma (9%) is bond to proteins, causing a high bioavailability of the molecule (>90%). This translates into a higher availability of DNG in the endometrium, that with EE, contributes to endometrium stabilisation during the 24 days of use. The 4-day pill free interval then allows the endometrium to shed in a more predictable manner, resulting

GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY
2025, VOL. 41, NO. 1, 2458708
https://doi.org/10.1080/09513590.2025.2458708

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS Check for updates

Effect over coagulation and fibrinolysis parameters of a prolonged release 24 + 4 daily use regime contraceptive formulation containing 2 mg dienogest/0.02 mg ethinylestradiol

Pedro-Antonio Regidor[a], Alicyoy Angulo[b] and Enrico Colli[b]

[a]Exeltis HealthCare, Germany, Ismaning, Germany; [b]Exeltis HealthCare Madrid, Madrid, Spain

ABSTRACT

Background: A prolonged release combined oral contraceptive (COC) pill, containing 2 mg dienogest (DNG)/0.02 mg ethinylestradiol (EE) in a 24 + 4 daily dosing regimen has recently been approved in Europe.
Objective: To determine if this COC impacts coagulation and fibrinolytic factors in comparison to an immediate release COC containing 3 mg drospirenone (DRSP)/0.02 mg EE.
Method: Forty-four patients received the novel product, and forty-seven the comparator (immediate release formulation) during nine complete cycles. Coagulation and fibrinolytic parameters were evaluated: activated protein C resistance ratio, Antithrombin III (AT III), C-reactive protein, Factor VII, Factor VIII, and D-Dimer.
Results: Compared to baseline, at the end of the study both groups displayed significantly higher mean values for AT III: 1.06 mg/mL (standard deviation [SD], 95% CI, 0.98–1.15) for the DNG/EE formulation and 1.04 mg/mL (SD 95% CI, 0.96–1.12) for the comparator ($p = 0.0006$ and $p = 0.0009$, respectively). D-dimer showed a non-significant slight reduction in the DNG/EE group, from 276.62 ng/mL (SD, 95% CI, 228.92–334.26) before treatment to 243.98 ng/mL (SD, 95% CI, 192.45–309.31) ng/mL after treatment. Contrarily, the comparator displayed a non-significant rise in D-dimer values from 246.46 ng/mL (SD, 95% CI, 205.44–295.66) ng/mL to 275.30 ng/mL (SD, 95% CI 219.21–345.75; $p = 0.4520$). All other parameters showed no significant differences before and after the treatment for both groups.
Conclusion: The COC 2 mg DNG/0.02 mg EE was not associated with any meaningful changes in the analyzed coagulation and fibrinolytic parameters indicating that a prolonged release formulation does not impact on these factors.

Clinical trial registry: EudraCT: 2019-0018-77-97

ARTICLE HISTORY
Received 2 December 2024
Revised 18 January 2025
Accepted 21 January 2025
Published online 25 January 2025

KEYWORDS
Coagulation; fibrinolysis; combined oral contraceptive; dienogest; prolonged release

Introduction

Shortly after introducing the first combined oral contraceptives (COC) in the 1950s, the first cases of venous thromboembolism (VTE) associated with the use of COCs were registered [1]. When using a COC, the estrogen compound is the primary cause of the thrombotic risk. Estrogens are also related to other adverse events such as weight gain, bleeding disorders, nausea, and bloating; hence, the estrogen dosage has been continuously reduced since the 1970s. Indeed, the reduced estrogen dosage has resulted in a lower incidence of VTE [2–4].

Changes in the progestin compound of COCs were subsequently introduced to continue efforts at reducing risks. The first COCs contained progestins like lynestrenol and ethynodiol-diacetate, while in the 1970s, levonorgestrel (LNG) and the 1980s, progestins like gestodene and desogestrel were introduced as new compounds. Four studies published in 1995 the European Medicines Agency (EMA) and a Cochrane meta-analysis revealed that the risk of VTE in women using COC with cyproterone acetate or drospirenone is two-fold higher than with COCs containing LNG [9,10]. These studies further confirmed that the use of gestodene or desogestrel was associated with a higher VTE risk than LNG [9,10].

Historically, most available COCs use ethinylestradiol (EE) as an estrogenic compound; in particular, this molecule seems to trigger the occurrence of VTE in women. Progestins administered orally without any estrogen do not increase VTE risk. Combined with EE, progestins with partial androgenic activity, such as LNG, counteract the intense EE-induced stimulation of liver proteins by changing pro-coagulatory, anti-coagulatory, and fibrinolytic factors. EE leads to higher levels of fibrinogens, prothrombin, and coagulation factors VII, VIII, and X, and slightly lower levels of factor V. In contrast, non-androgenic or antian-

Dati sui principali parametri di coagulazione

- The study compared a prolonged release COC to an immediate release COC.
- The study found that both groups had significantly higher mean values for AT III at the end of the study.
- The study concluded that the prolonged release COC was not associated with any meaningful changes in the analyzed coagulation and fibrinolytic parameters.

Dienogest (DNG) 2 mg/Etinilestradiolo (EE) 0.02 mg – rilascio prolungato

Blister con 24 compresse bianche rivestite con film › **2 mg di dienogest e 0,02 mg di EE**

4 compresse verdi rivestite con film › **Placebo**

24 giorni di trattamento attivo
seguiti da
4 giorni senza ormone

1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28

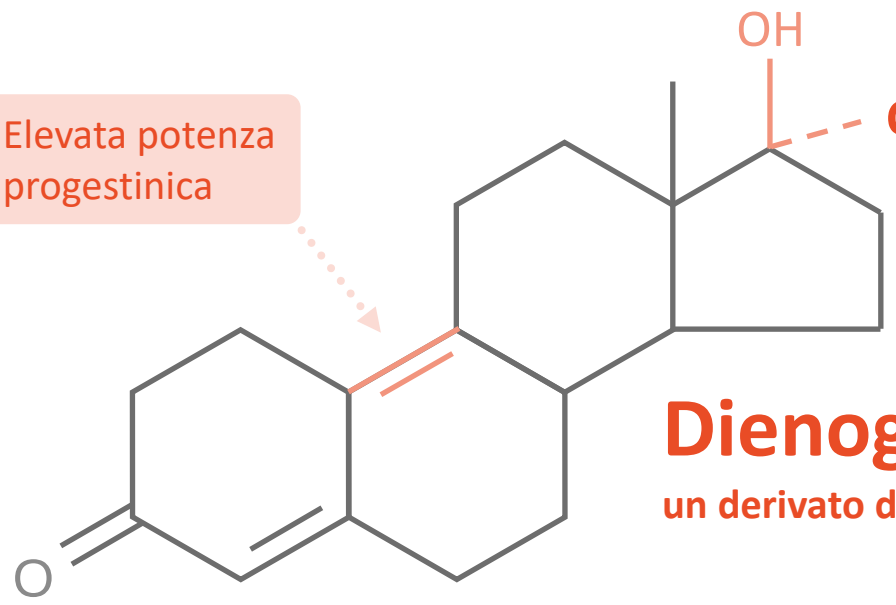
Il regime 24/4 è il primo della sua categoria come contraccettivo orale combinato a rilascio prolungato

RCP Kelzy®

DNG: struttura chimica di un progestinico unico nel suo genere

Cianometile al posto del gruppo etile in posizione 17α

Elevata potenza progestinica



Dienogest:

un derivato del 19-nortestosterone

Unicità:

- Questa particolare struttura chimica gli conferisce le proprietà farmacodinamiche tipiche dei derivati del C-19 nortestosterone e dei derivati del progesterone.
- È noto che l'inibizione irreversibile degli enzimi CYP deriva dagli steroidi etilici attraverso il gruppo etile attivato per ossidazione. Questa mancanza nel Dienogest porta alla sua mancata azione sugli enzimi CYP

Dienogest è l'unico progestinico che combina i benefici dei derivati del 19-nortestosterone e del progesterone

Oettl M. et al. drugs of today. 1995, 31:517-536.

Il primo COC a rilascio prolungato

Sviluppato con l'obiettivo di :
ridurre le fluttuazioni plasmatiche giornaliere dei principi attivi, tipici delle formulazioni a rilascio immediato, **mantenendo un'elevata efficacia contraccettiva e un profilo di sanguinamento favorevole**

Formulazioni a rilascio prolungato: le formulazioni a rilascio prolungato sono formulazioni a rilascio modificato che mostrano una modalità di rilascio più esteso nel tempo rispetto a quello di una forma di dosaggio a rilascio immediato somministrata per la stessa via.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 November 2014
EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

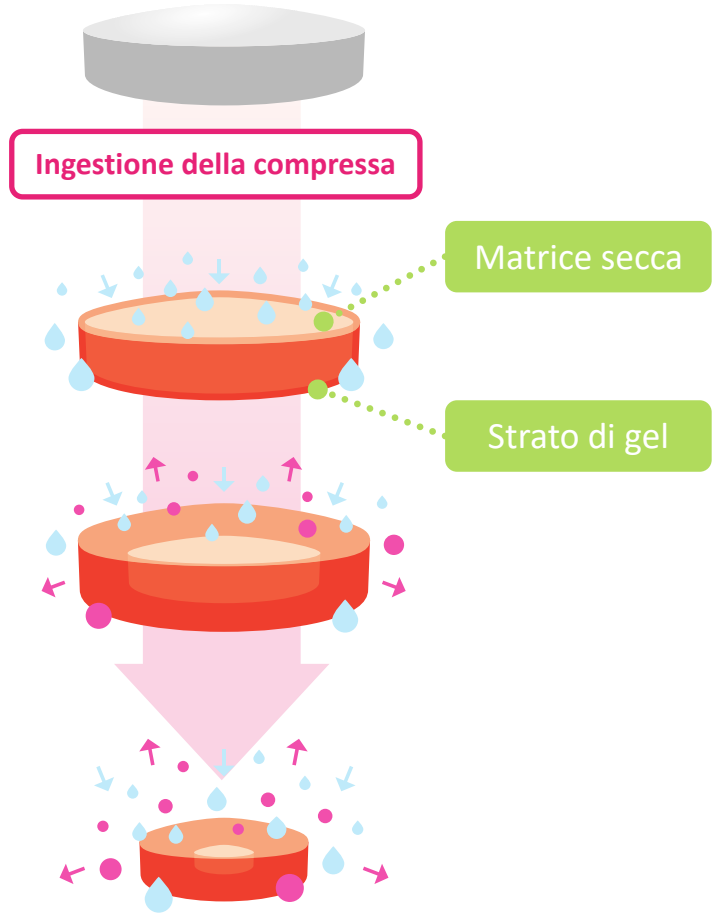
Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms

Formulazione a rilascio prolungato – swelling-controlled drug delivery system

1. La superficie della compressa si bagna quando entra in contatto con i liquidi e inizia a formarsi uno strato di gel superficiale, da cui vengono rilasciati i principi attivi solubili.

2. Man mano che i liquidi penetrano nella matrice polimerica, la struttura si rigonfia determinando un aumento delle dimensioni.

3. Con l'avanzare del processo, si ha una contemporanea erosione della struttura che in seguito determina il rilascio della parte di farmaco insolubile, concentratosi maggiormente nel core della struttura



FASE 1: Il polimero si bagna

FASE 2: idratazione del polimero

FASE 3: formazione di gel

FASE 4: dilatazione del gel

FASE 5: dissoluzione del polimero

Farmaco solubile
Rilasciato principalmente per DIFFUSIONE attraverso lo strato di gel.

Farmaco insolubile
Rilasciato principalmente tramite EROSIONE della compressa.

Modificato da Nokhodchi A, Raja S, Patel P et al. The role of oral controlled release matrix tablets in drug delivery systems. Bioimpacts, 2012;2(4):175–187. doi:10.5681/bi.2012.027

Cosa si intende per rilascio prolungato

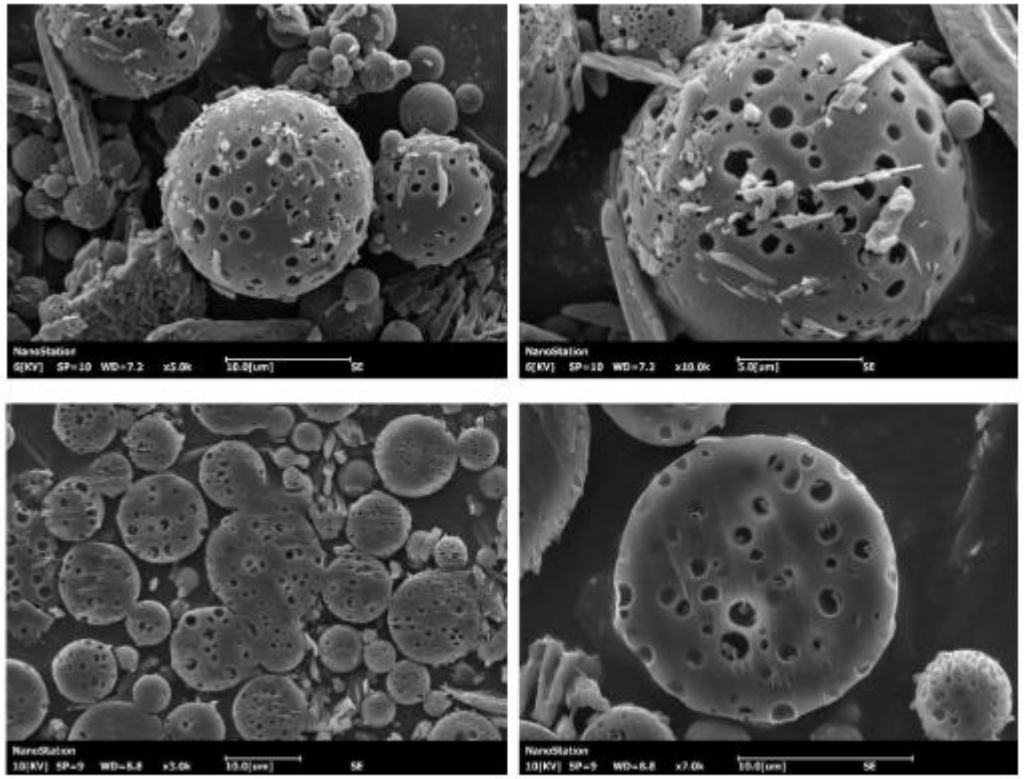


Fig.1 – Morfologia superficiale e sezione trasversale di particelle di farmaci generici

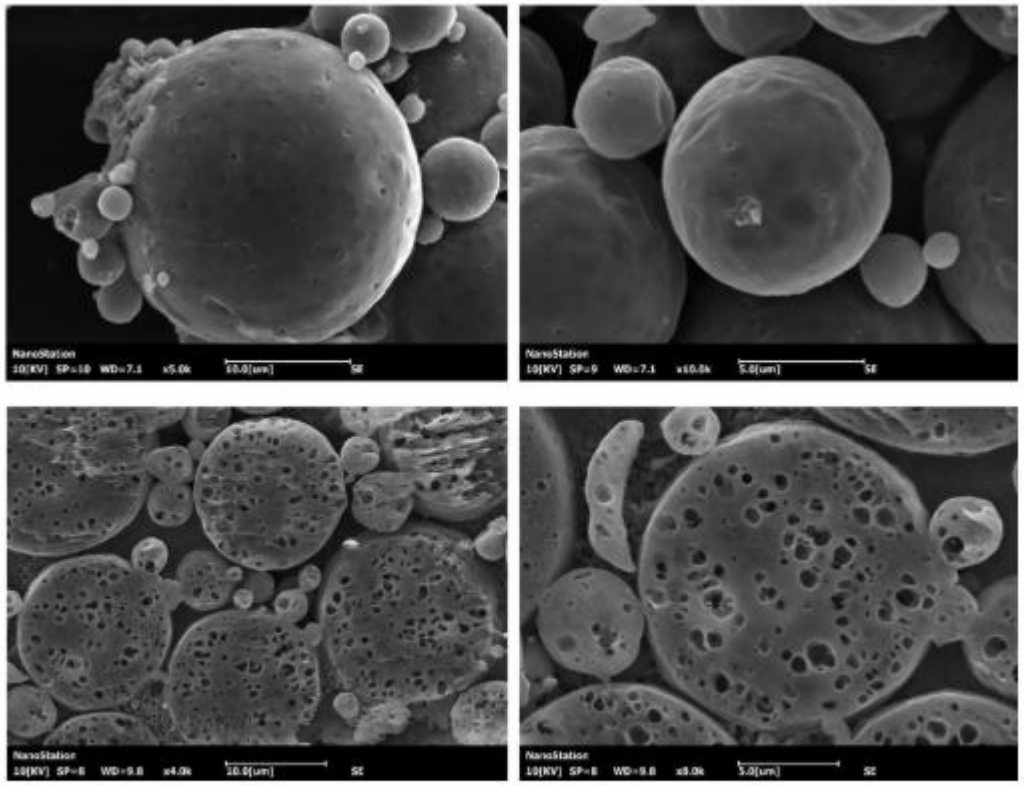
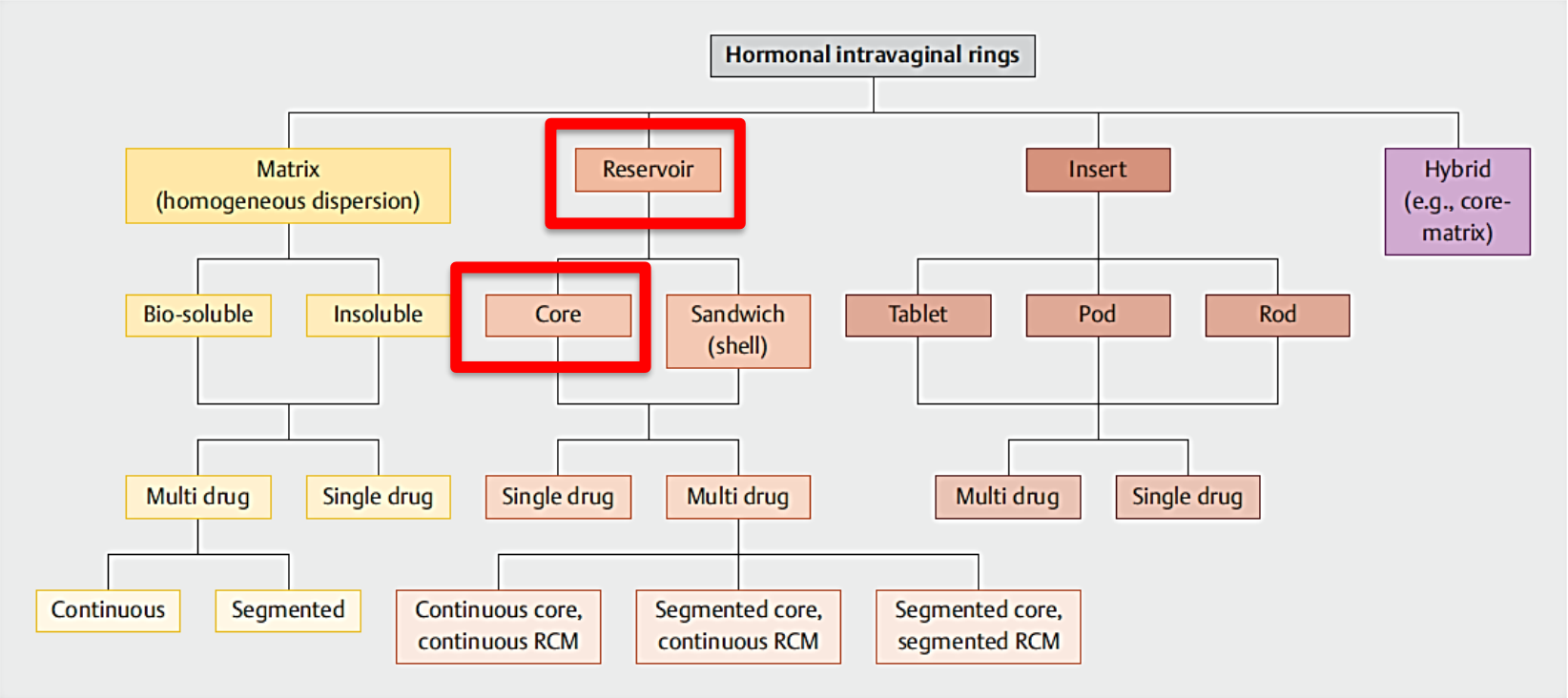


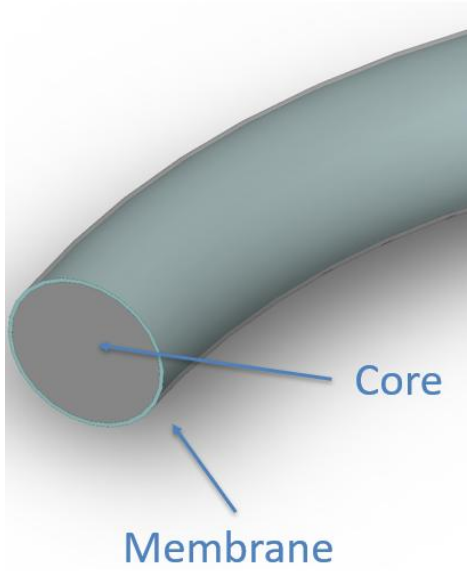
Fig.2 – Morfologia superficiale e sezione trasversale di particelle di farmaci ottenute con un metodo innovativo

Perché è vantaggiosa la cinetica caratterizzante il RILASCIO PROLUNGATO?



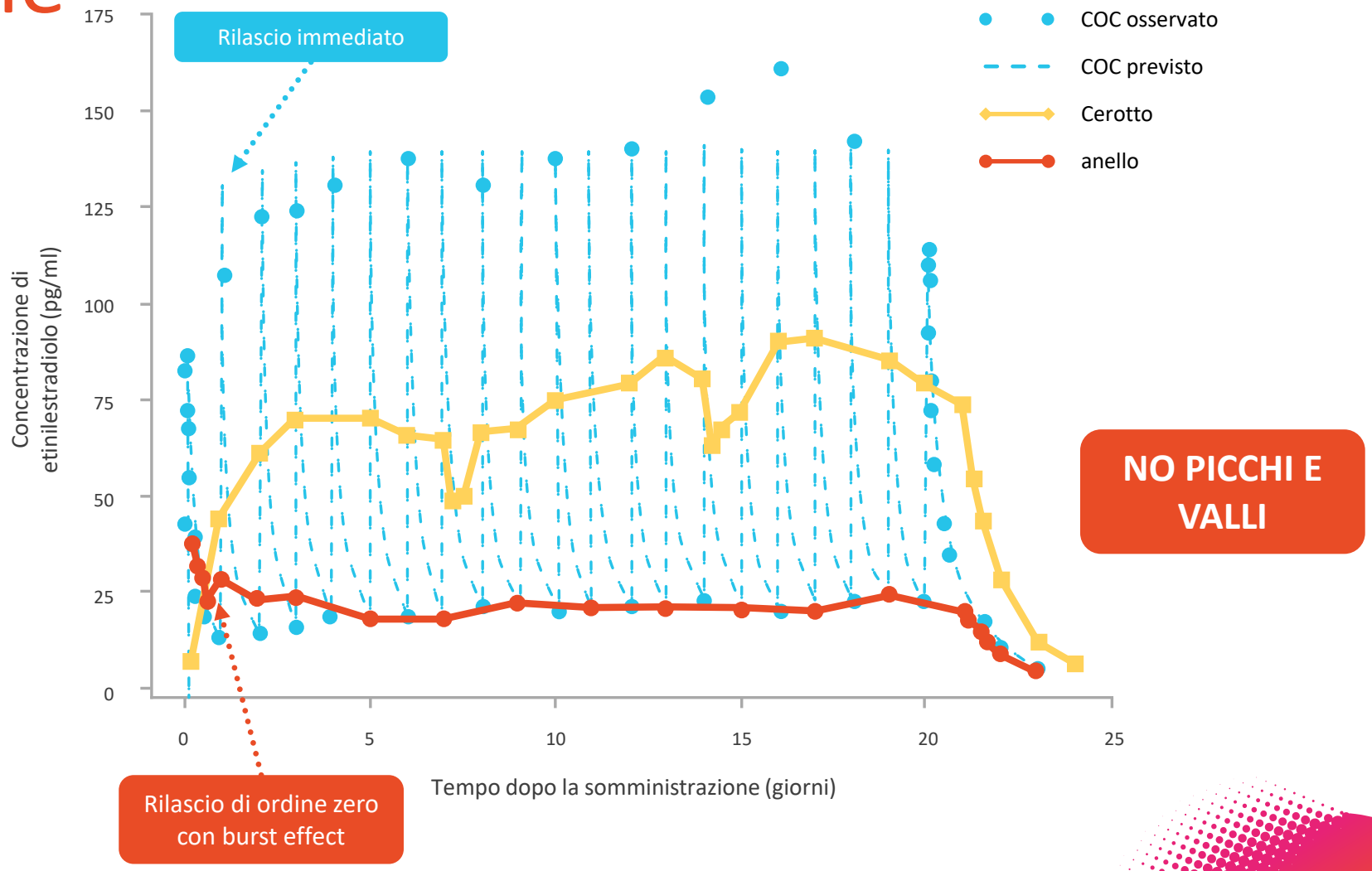
▶ **Fig. 2** Intravaginal ring designs.

Un vantaggio degli IVR core è che il rilascio dei farmaci avviene **per ordine zero** rispetto agli IVR a matrice



Riassunto dei parametri farmacocinetici EE dell'anello vaginale

	anello (n=8)
C_{max} (pg/ml)	37,1±5,1
T_{max} (h)	6,0 (6,0-11,8)
$t_{1/2}$ (h)	20,7±4,1
$AUC_{0–21}$ (ng · h/ml)	10,6±2,5
$AUC_{0–tlast}$ (ng · h/ml)	11,1±2,7
$AUC_{0–\infty}$ (ng · h/ml)	11,2±2,7
C_{av} (pg/ml)	21,1±5,01

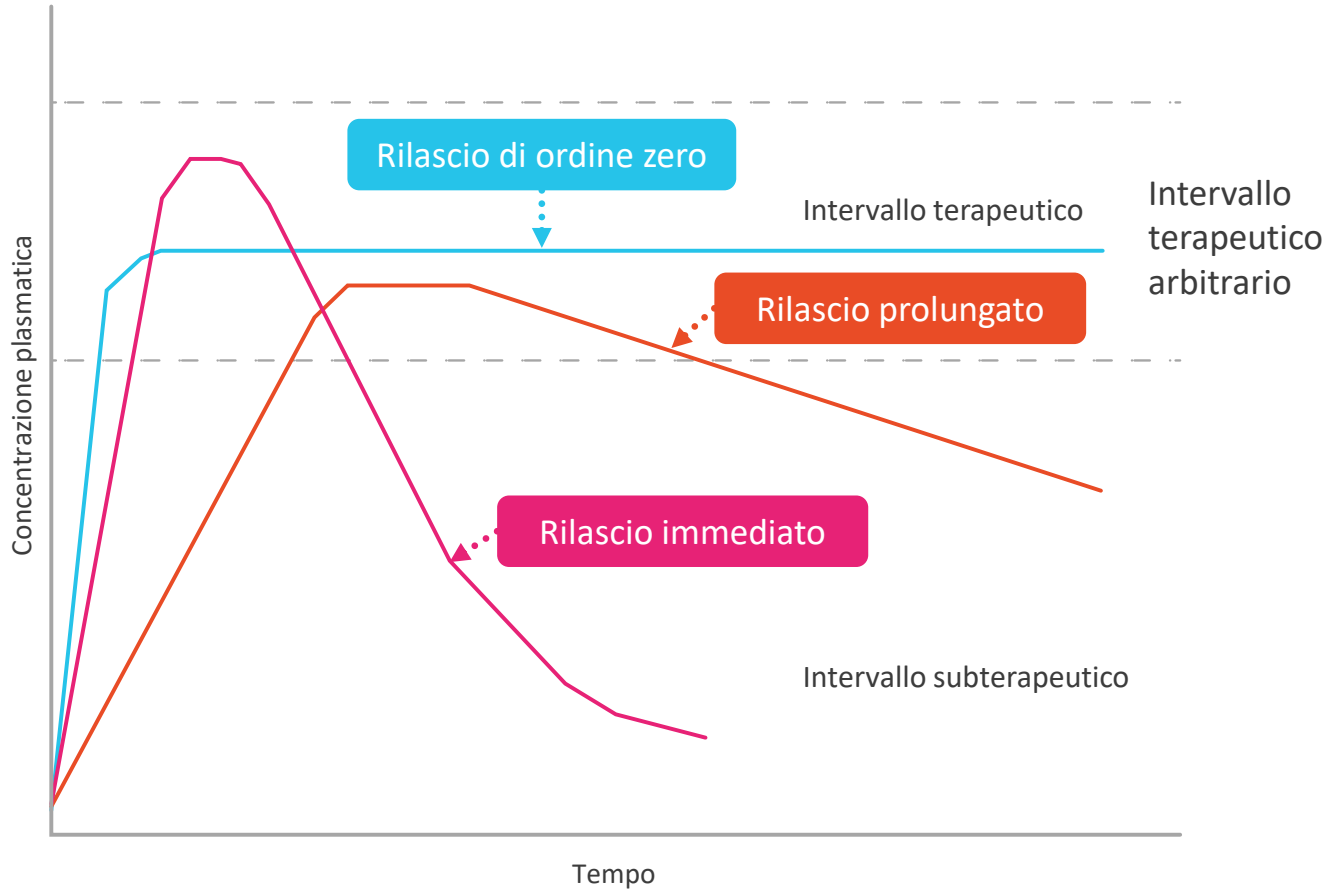


NO PICCHI E VALLI

Van den Heuvel NM et al. Contraception 2005; 72:168-174. (2)

Compressa a rilascio prolungato

Confronto tra diverse formulazioni (concentrazione plasmatica e profilo temporale)



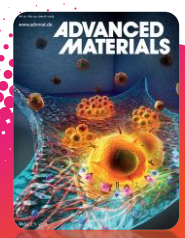
REVIEW
Hall of Fame Article
ADVANCED MATERIALS
www.advmat.de

Advances in Biomaterials for Drug Delivery

Owen S. Fenton, Katy N. Olafson, Padmini S. Pillai, Michael J. Mitchell, and Robert Langer**

- Grafico della concentrazione plasmatica delle sostanze rispetto al tempo per: formulazioni a rilascio controllato, a rilascio prolungato e a rilascio immediato.

- La compressa a rilascio prolungato è il sistema che più si avvicina alle forme a rilascio di ordine zero, come l'anello contraccettivo vaginale



Modificato da: PAVANI J. et al. FORMULATION DEVELOPMENT AND IN VITRO EVALUATION OF SUSTAINED RELEASE MATRIX TABLETS OF TRAMADOL HYDROCHLORIDE. Innovat International Journal Of Medical & Pharmaceutical Sciences, 2017; 2(6).

Perché un regime 24/4?

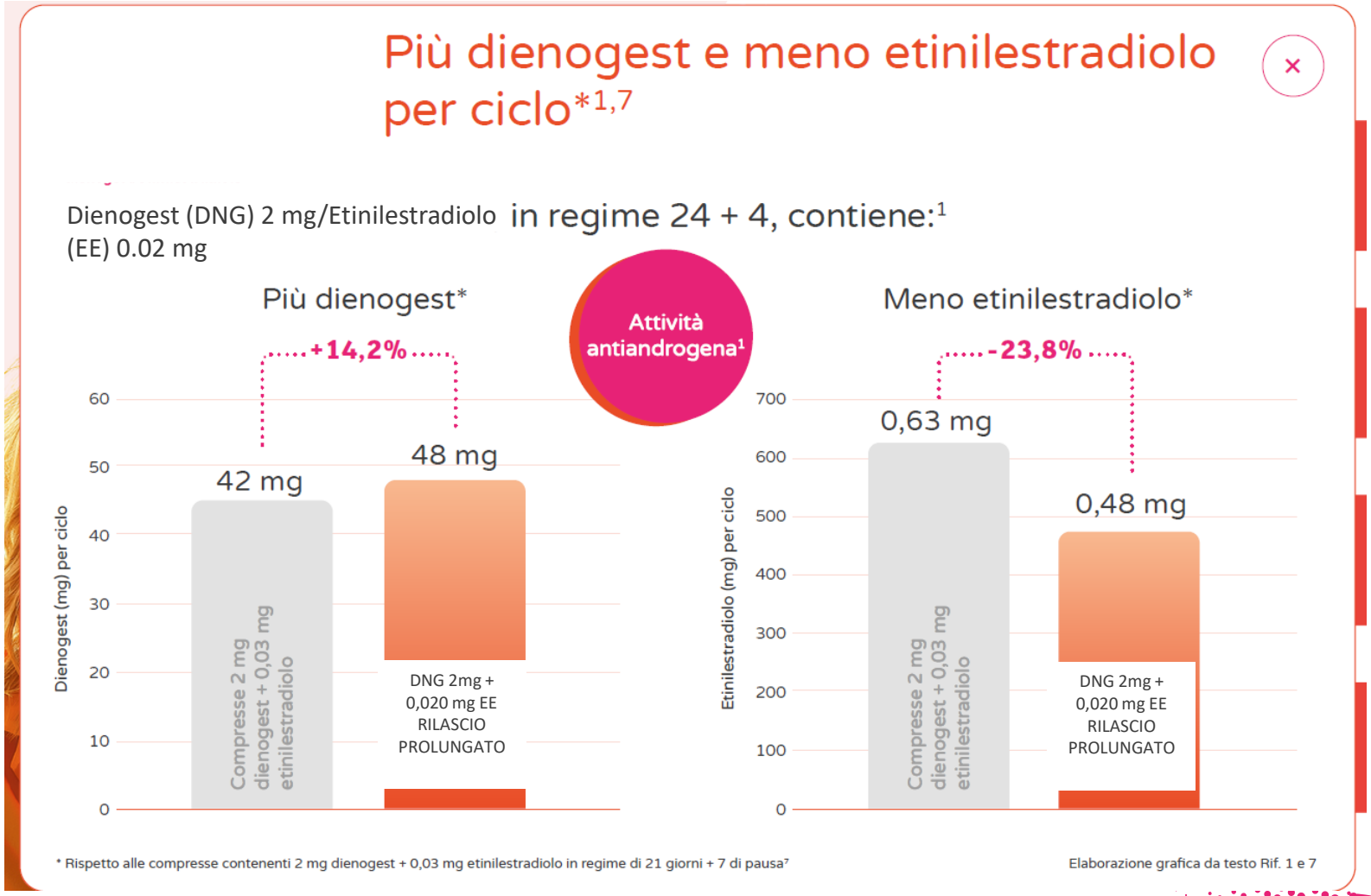
Confronto dei rapporti

- Nel **primo caso** (42 mg di dienogest e 0,63 mg di etinilestradiolo), il rapporto tra dienogest ed etinilestradiolo è **66,67**.
- Nel **secondo caso** (48 mg di dienogest e 0,48 mg di etinilestradiolo), il rapporto è **100**.

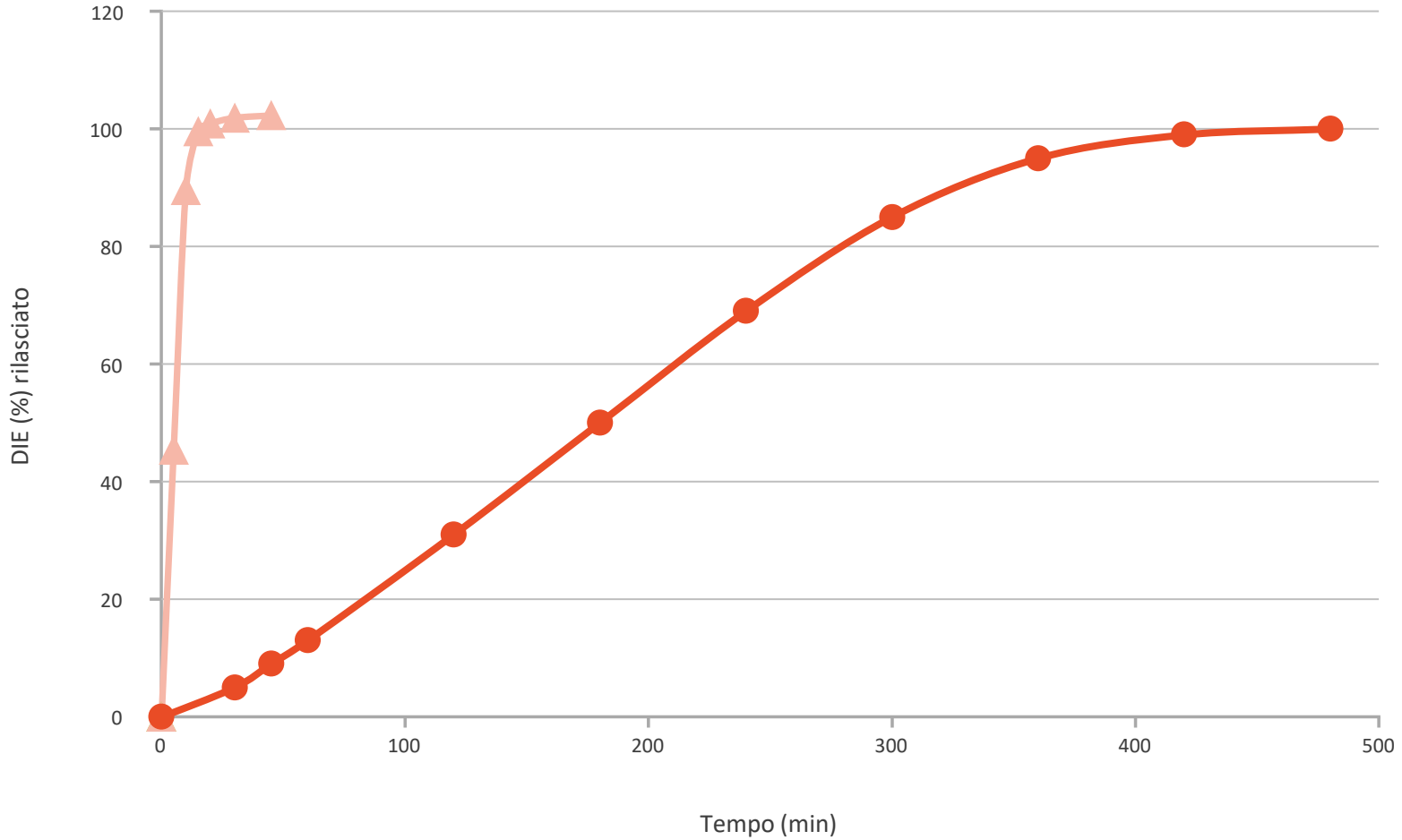
Conclusione

- Nel **primo caso**, la quantità di **dienogest** è inferiore rispetto alla quantità di etinilestradiolo rispetto al secondo caso. In altre parole, il **rapporto tra dienogest ed etinilestradiolo** è più basso.
- Nel **secondo caso**, c'è **più dienogest per ogni unità di etinilestradiolo**, quindi il rapporto è più alto (100 vs 66,67).

Maggiore azione antiandrogena e maggiore sicurezza per minore esposizione all'etinilestradiolo



Profilo di dissoluzione in vitro **di dienogest** per il prodotto a rilascio prolungato e per il prodotto di riferimento a rilascio immediato (DNG/EE: 2mg/30 µg)

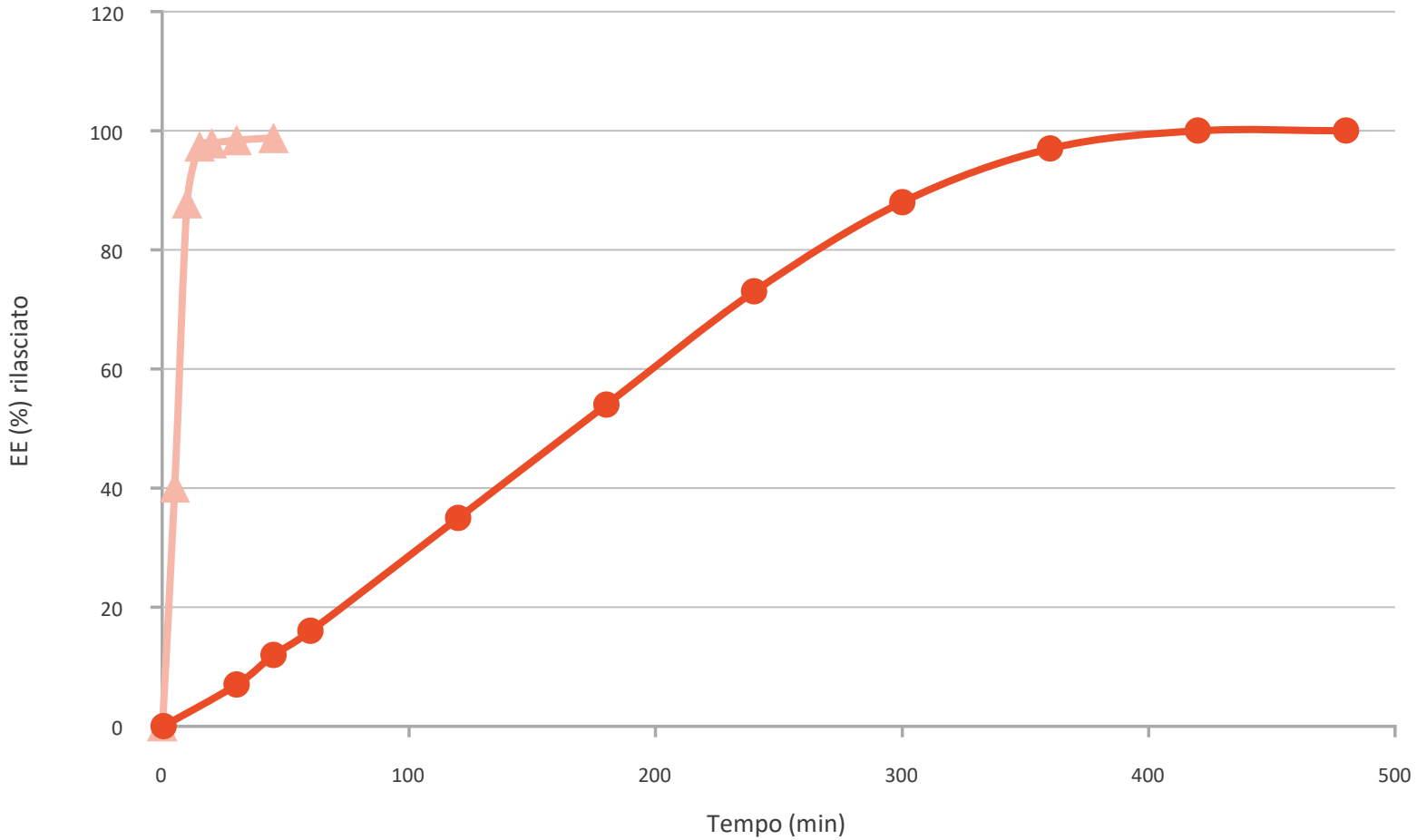


DNG/EE: 2mg/30 µg (Lotto 01516)

Dienogest (DNG) 2 mg/Etinilestradiolo (EE) 0.02 mg (Lotto LFD0494)

Swedish Medical Products Agency (Läkemedelsverket). 08.02.2024. Public Assessment Report, Scientific discussion: Dienogest/Ethinylestradiol Exeltis (ethinylestradiol, dienogest), SE/H/2380/01/DC. Disponibile su: https://docetp.mpa.se/LMF/Dienogest_Ethinylestradiol%20Exeltis%20prolonged-release%20tablet%20ENG%20PAR_09001bee83e5028c.pdf (ultimo accesso: 05.08.2024).

Profilo di dissoluzione in vitro **dell'etinilestradiolo** per il prodotto a rilascio prolungato e per il prodotto di riferimento a rilascio immediato (DNG/EE: 2mg/30 µg)



DNG/EE: 2mg/30 µg (Lotto 01516)

Dienogest (DNG) 2 mg/Etinilestradiolo (EE) 0.02 mg (Lotto LFD0494)

Swedish Medical Products Agency (Läkemedelsverket). 08.02.2024. Public Assessment Report, Scientific discussion: Dienogest/Ethinylestradiol Exeltis (ethinylestradiol, dienogest), SE/H/2380/01/DC. Disponibile su: https://docetp.mpa.se/LMF/Dienogest_Ethinylestradiol%20Exeltis%20prolonged-release%20tablet%20ENG%20PAR_09001bee83e5028c.pdf (ultimo accesso: 05.08.2024).

Dissoluzione in vitro

- La compressa di confronto **a rilascio immediato** (DNG/EE: 2mg/30 µg) presenta un profilo di dissoluzione **entro 30 minuti;** a questo punto **almeno l'80%** è disciolto.

Dienogest (DNG) 2 mg/Etinilestradiolo (EE) 0.02 mg

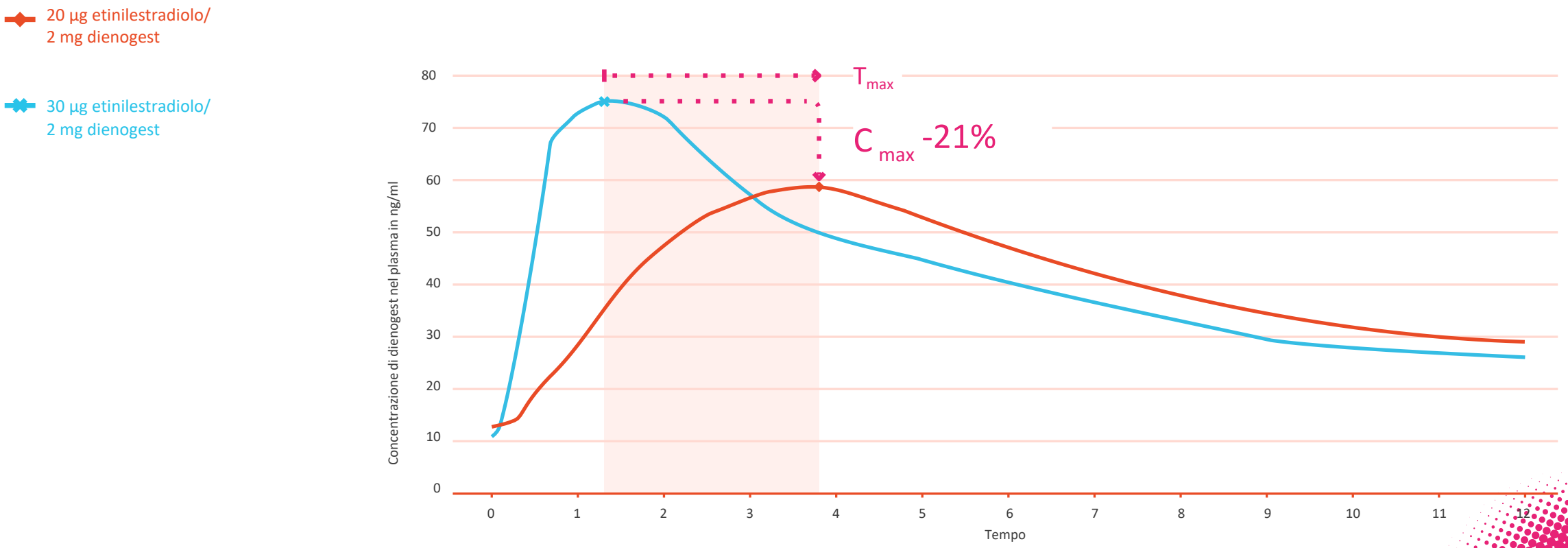
supera queste tempistiche e

l'80% si dissolve dopo 5 ore.

Swedish Medical Products Agency (Läkemedelsverket). 08.02.2024. Public Assessment Report, Scientific discussion: Dienogest/Ethinylestradiol Exeltis (ethinylestradiol, dienogest), SE/H/2380/01/DC. Disponibile su: https://docetp.mpa.se/LMF/Dienogest_Ethinylestradiol%20Exeltis%20prolonged-release%20tablet%20ENG%20PAR_09001bee83e5028c.pdf (ultimo accesso: 05.08.2024).

Concentrazione plasmatica media di **dienogest** al giorno 1 – studio in vivo

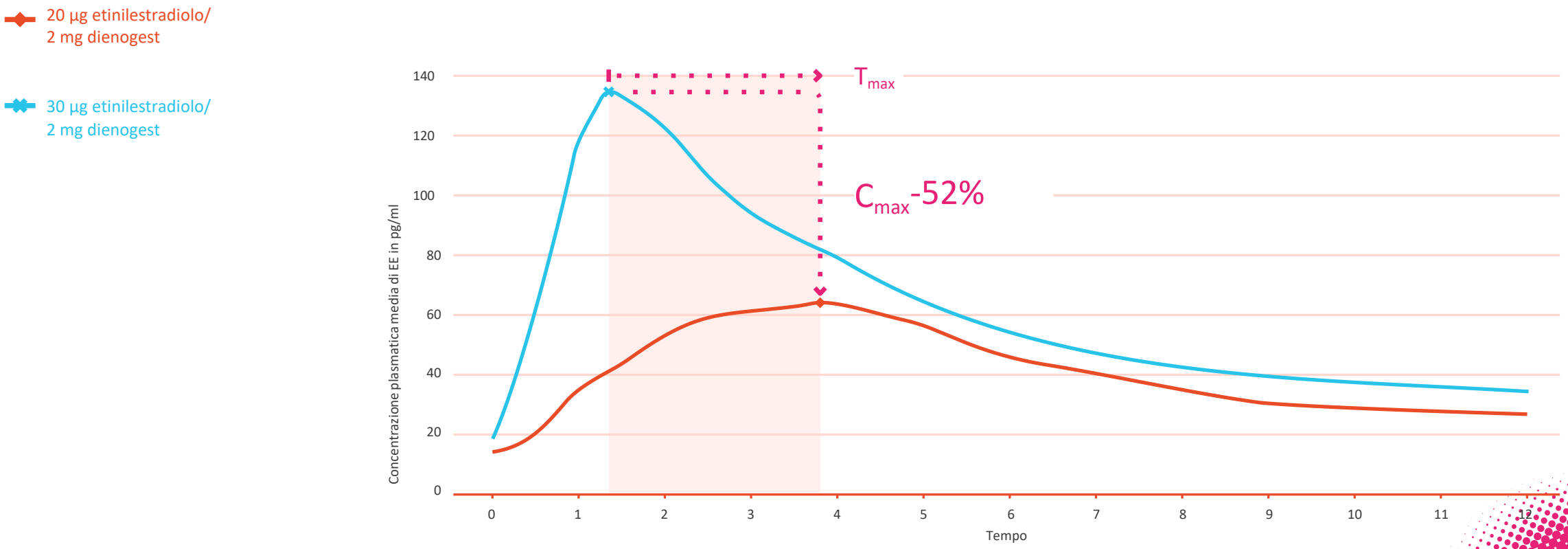
Dienogest (DNG) 2 mg/Etinilestradiolo (EE) 0.02 mg a rilascio prolungato. Concentrazione di Dienogest: C_{max} inferiore e T_{max} più tardivo



Swedish Medical Products Agency (Läkemedelsverket). 08.02.2024. Public Assessment Report, Scientific discussion: Dienogest/Ethinylestradiol Exeltis (ethinylestradiol, dienogest), SE/H/2380/01/DC. Disponibile su: https://docetp.mpa.se/LMF/Dienogest_Ethinylestradiol%20Exeltis%20prolonged-release%20tablet%20ENG%20PAR_09001bee83e5028c.pdf (ultimo accesso: 05.08.2024).

Curve di concentrazione plasmatica media di **etinilestradiolo** corretta per la dose versus tempo al giorno 1 - studio in vivo

Pillola a rilascio prolungato. Concentrazione di etinilestradiolo: C_{max} inferiore T_{max} più tardivo



Farmacocinetica

- C_{max} inferiore
- T_{max} prolungato
- Variazioni ormonali sistemiche minori

- Obiettivo → Miglioramento del controllo del ciclo e riduzione dei giorni di sanguinamento non programmati

Inibizione dell’attività ovarica

Studio 201

Inibizione dell'ovulazione

Risultati

Table 2.7.2-10. Inhibition of ovulation (Full analysis set)

TC No	Inhibition	T3 N=25 n (%)	DRPS 3mg/ EE 20 mcg N=24 n (%)	Total N=98 n (%)
TC 1	No	0	0	1 (1.0)
	Yes	25 (100.0)	24 (100.0)	97 (99.0)
	CI for yes	86.3; 100.0	85.8; 100.0	-
TC 4	No	0	0	3 (3.5)
	Yes	22 (100.0)	20 (100.0)	83 (96.5)
	CI for yes	84.6; 100.0	83.2; 100.0	-

100%

Abbreviations: CI=Clopper-Pearson confidence interval; DNG=Dienogest; DRSP=Drospirenone; EE=Ethinyl estradiol; N=Number of subjects; n (%)=Number and percentage of subjects in the category; No.=Number; T1=DNG/EE 1mg/10 µg; T2=DNG/EE 2 mg/10 µg; T3=DNG/EE 2°mg/20 µg; (EE 20 µg/DRSP 3 mg); TC=Treatment cycle

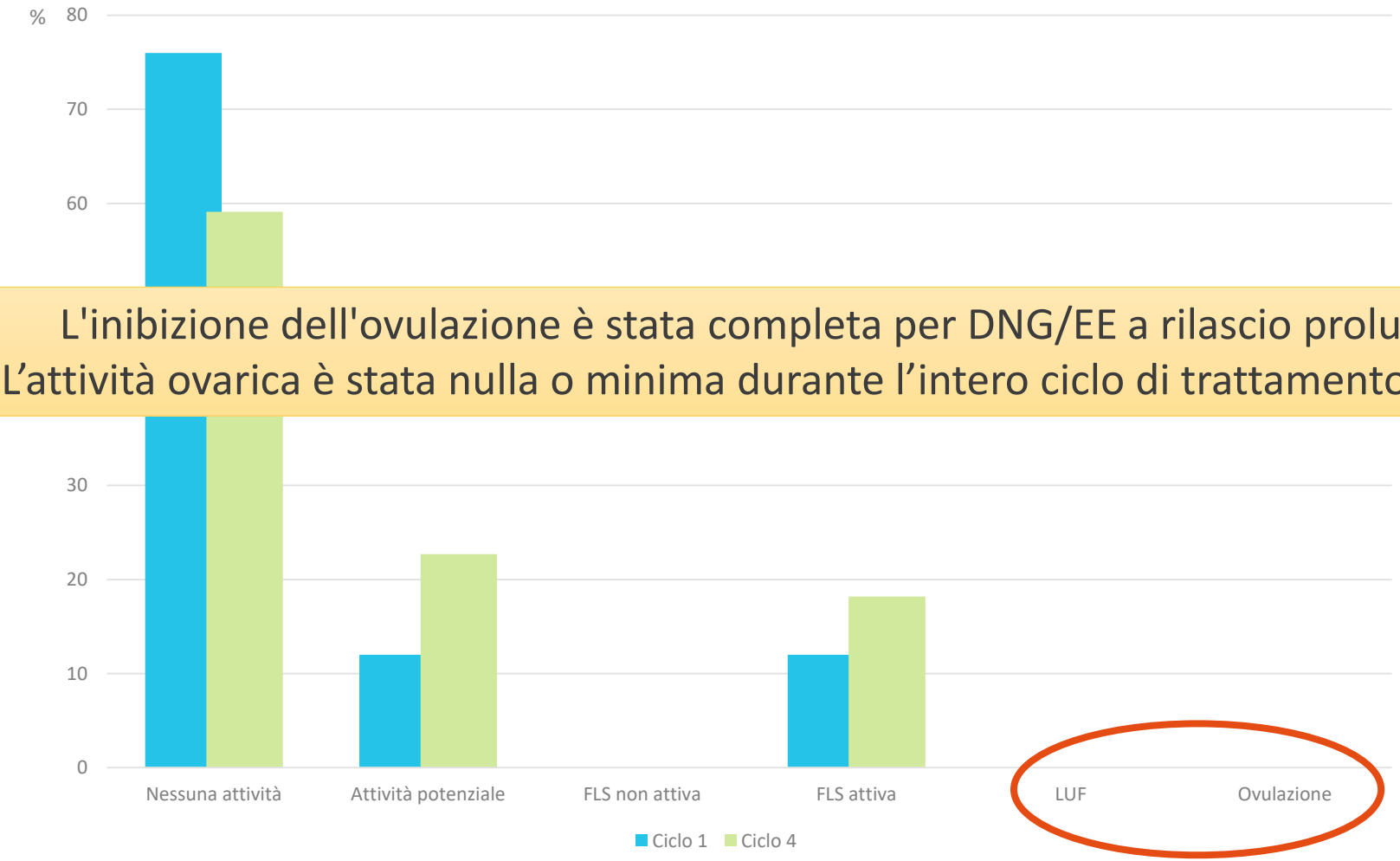
Source: Table 11.4 in section 11.4.1 of study report LPRI-421/201

L'inibizione dell'ovulazione era completa per la dose più alta (DNG/EE 2 mg/0,02 mg)

L'inibizione dell'ovulazione era completa con T3 (dose più alta) e Velmari® (100% nel TC 1 e nel TC 4), ma incompleta con T2 (100% nel TC 1, 95,5% nel TC 4) e con T1 (96,0% nel TC 1, 90,9% nel TC 4).

Swedish Medical Products Agency (Läkemedelsverket). 08.02.2024. Public Assessment Report, Scientific discussion: Dienogest/Ethinylestradiol Exeltis (ethinylestradiol, dienogest), SE/H/2380/01/DC. Disponibile su: https://docetp.mpa.se/LMF/Dienogest_Ethinylestradiol%20Exeltis%20prolonged-release%20tablet%20ENG%20PAR_09001bee83e5028c.pdf (ultimo accesso: 05.08.2024).

Punteggio di Hoogland modificato



L'inibizione dell'ovulazione è stata completa per DNG/EE a rilascio prolungato (100% in TC 1 e TC 4).
L'attività ovarica è stata nulla o minima durante l'intero ciclo di trattamento in più dell'80% dei soggetti T3

Con la formulazione a rilascio prolungato non è stato rilevato alcun follicolo luteinizzato e non rotto (LUF) o ovulazione

Swedish Medical Products Agency (Läkemedelsverket). 08.02.2024. Public Assessment Report, Scientific discussion: Dienogest/Ethinylestradiol Exeltis (ethinylestradiol, dienogest), SE/H/2380/01/DC. Disponibile su: https://docetp.mpa.se/LMF/Dienogest_Ethinylestradiol%20Exeltis%20prolonged-release%20tablet%20ENG%20PAR_09001bee83e5028c.pdf (ultimo accesso: 05.08.2024).

Studi clinici di Fase III

Pearl Index

Efficacia: programma di sviluppo clinico europeo

301

Non comparativo
13 cicli

302

Dienogest (DNG) 2 mg/Etinilestradiolo (EE) 0.02 mg – rilascio prolungato
vs 3 mg drospirenone/0.02 mg EE
9 cicli

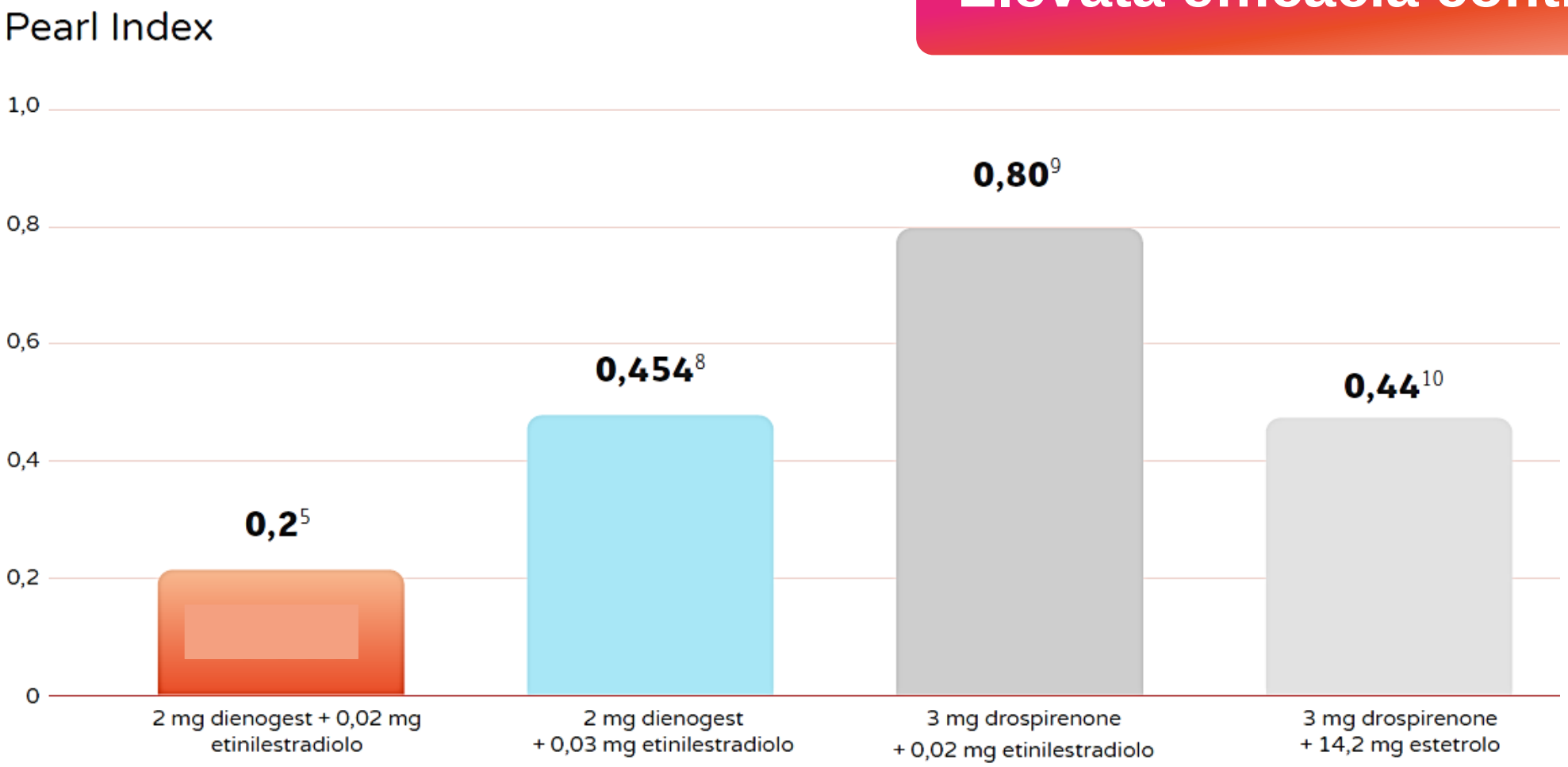
Caratteristiche di base degli Studi 301 e 302

n (%)		301	302	
		Pillola a rilascio prolung (N=860)	Pillola la rilascio prolung (N=716)	DRSP/EE a rilascio Imme. (N=288)
Età, media (DS), anni		27,8 (7,1)	27,4 (6,9)	27,2 (6,9)
Gruppo per età	≤35 anni	704 (81,9%)	605 (84,5%)	246 (85,4%)
	> 35 anni	156 (18,1%)	111 (15,5%)	42 (14,6%)
IMC, media (DS) (kg/m2)		23,2 (3,6)	23,3 (3,3)	23,2 (3,4)
Gruppo per IMC	< 30	831 (96,6%)	-	-
	≥30	29 (3,4%)	-	-
Gruppo per PA (mmHg)	PAS < 130, PAD < 85	744 (86,5%)	639 (89,2%)	264 (91,7%)
	PAS ≥130, PAD ≥85	116 (13,5%)	77 (10,8%)	24 (8,3%)
Presenza di ≥1 fattori di rischio TEV		196 (22,8%)	119 (16,6%)	44 (15,3%)
Fumatrici		150 (17,4%)	152 (21,2%)	58 (20,1%)
Mestruazione regolare durante gli ultimi 6 cicli		800 (93,0%)	690 (96,4%)	280 ()
Trattamento precedente con ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale		454 (52,8%)	423 (59,1%)	156 (54,2%)
Nessun trattamento precedente		428 (49,8%)	313 (43,7%)	143 (49,7%)

Swedish Medical Products Agency (Läkemedelsverket). 08.02.2024. Public Assessment Report, Scientific discussion: Dienogest/Ethinylestradiol Exeltis (ethinylestradiol, dienogest), SE/H/2380/01/DC. Available at: https://docetp.mpa.se/LMF/Dienogest_Ethinylestradiol%20Exeltis%20prolonged-release%20tablet%20ENG%20PAR_09001bee83e5028c.pdf (last access: 05.08.2024).

Eccellente efficacia contraccettiva[1]

Elevata efficacia contraccettiva



Qual è la copertura in caso di dimenticanza e vomito/diarrea?

Gestione delle pillole dimenticate

- **Dienogest (DNG) 2 mg/Etinilestradiolo (EE) 0.02 mg**

Se la donna è in ritardo nell'assunzione della compressa attiva bianca di **meno di 24 ore**, l'efficacia contraccettiva non è ridotta. La paziente deve assumere la compressa dimenticata appena se ne ricorda e le compresse successive devono quindi essere assunte alla solita ora.

- **DNG/EE: 2mg/30 µg**

Se la donna è in ritardo nell'assunzione della compressa di **meno di 12 ore**, l'efficacia contraccettiva non è ridotta. La paziente deve assumere la compressa dimenticata appena se ne ricorda e le compresse successive devono quindi essere assunte alla solita ora.

Gestione in caso di vomito o diarrea

Guida all'uso

2 mg/0,02 mg compresse
a rilascio prolungato
dienogest/etinilestradiolo

Cosa fare in caso di compresse dimenticate[1]

Più di una compressa bianca attiva dimenticata

- Contattare il medico
- Possibilità di gravidanza

SI

- Si sono avuti rapporti sessuali nella settimana precedente

NO

- Prendere la compressa dimenticata il prima possibile, anche se ciò dovesse implicare l'assunzione di 2 compresse contemporaneamente
- Usare precauzioni aggiuntive per i successivi 7 gg

Una compressa bianca attiva dimenticata (oltre le 24 ore successive al momento in cui viene presa normalmente)

Giorno 1-7 (prima fila)

Giorno 8-14 (seconda fila)

- Prendere la compressa dimenticata il prima possibile, anche se ciò dovesse implicare l'assunzione di 2 compresse contemporaneamente
- Continuare a prendere le altre compresse alla solita ora

Giorno 15-24 (terza/quarta fila)

- Prendere la compressa dimenticata, il prima possibile anche se ciò dovesse implicare l'assunzione di 2 compresse contemporaneamente
- Continuare a prendere le compresse alla solita ora. Invece di prendere le compresse verdi placebo di questo blister, gettarle via e iniziare direttamente il blister successivo (il giorno di inizio sarà diverso).

OPPURE

- Si può anche interrompere l'assunzione delle compresse bianche attive e iniziare immediatamente a prendere le 4 compresse verdi placebo

SI

IMPORTANTE:
La pillola è stata assunta correttamente nei 7 gg precedenti la dimenticanza?

NO

- Prendere la compressa dimenticata il prima possibile, anche se ciò dovesse implicare l'assunzione di 2 compresse contemporaneamente
- Continuare a prendere le compresse alla solita ora. Invece di prendere le compresse verdi placebo di questo blister, gettarle via e iniziare il blister successivo (il giorno di inizio sarà diverso).

NOTE

- Se ci si accorge di aver dimenticato una compressa bianca **entro 24 ore** dal momento in cui si prende normalmente la compressa, **la protezione contro la gravidanza non è ridotta**[1]
- In caso di dimenticanza di una o più compresse verdi, si è comunque protette a **condizione che tra l'ultima compressa bianca del blister attuale e la prima compressa bianca del blister successivo non passino più di 4 giorni.**[1]

Elaborazione grafica da testo Rif. 1

Profilo di sanguinamento di

Dienogest (DNG) 2 mg/Etinilestradiolo (EE) 0.02 mg

Cenno 301

Bleeding pattern studio 301

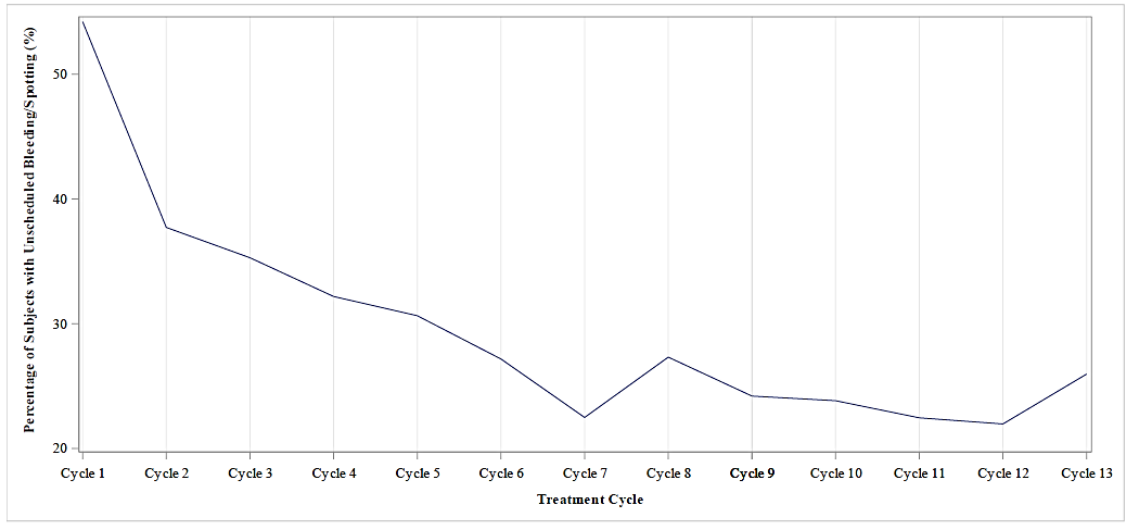


Figure 2.7.3-1. Percentage of Subjects with Unscheduled Bleeding/Spotting Days by Treatment Cycle

Source: Figure 15.4.1.2.1 from LPRI-424/301 CSR

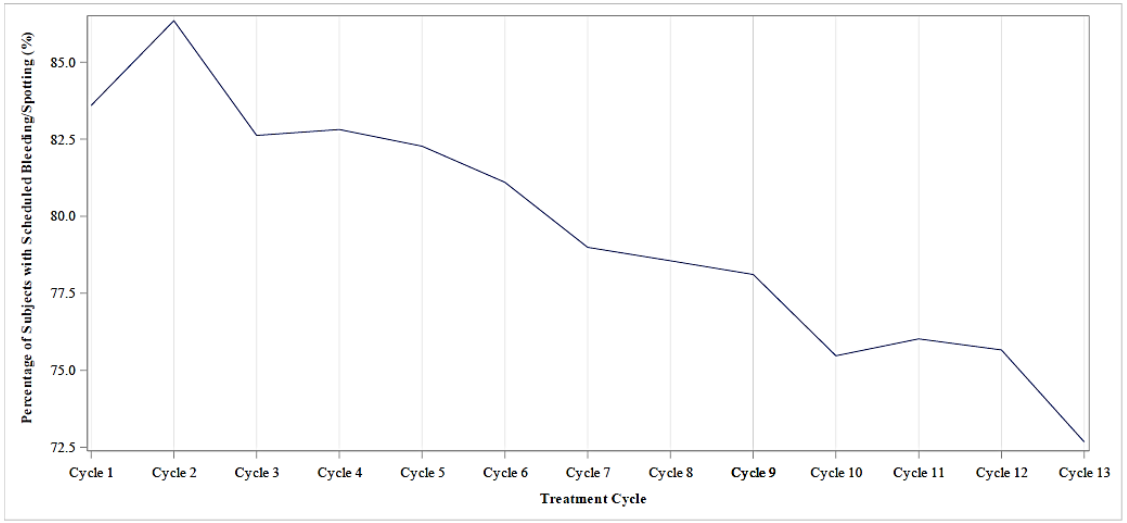


Figure 2.7.3-3. Percentage of Subjects with scheduled Bleeding/Spotting Days by Treatment Cycle

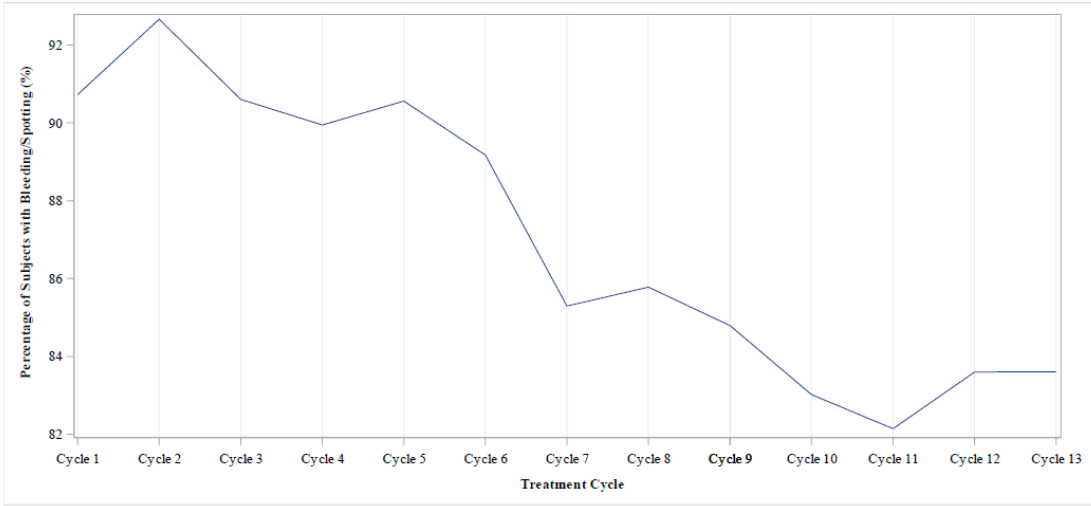
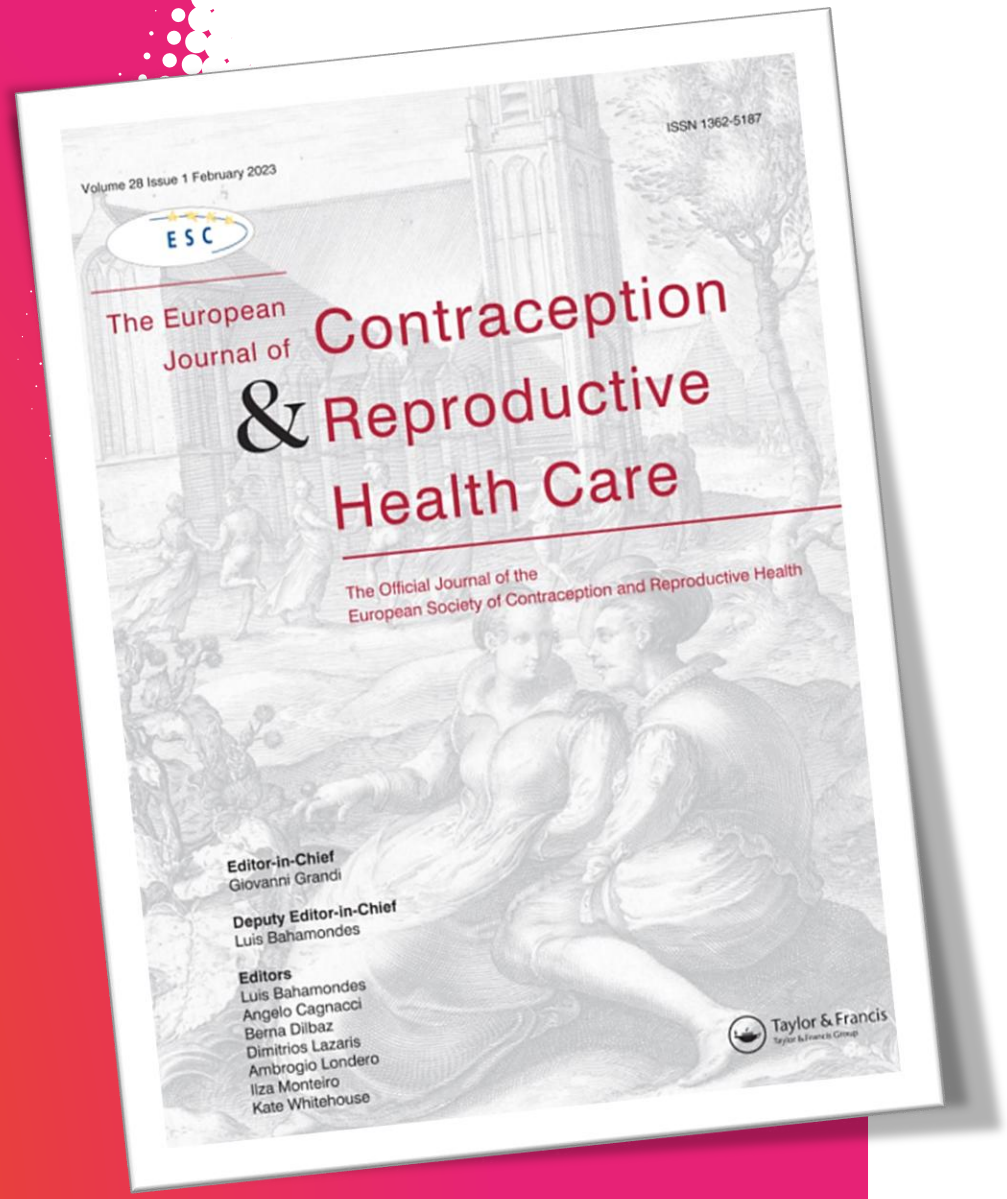
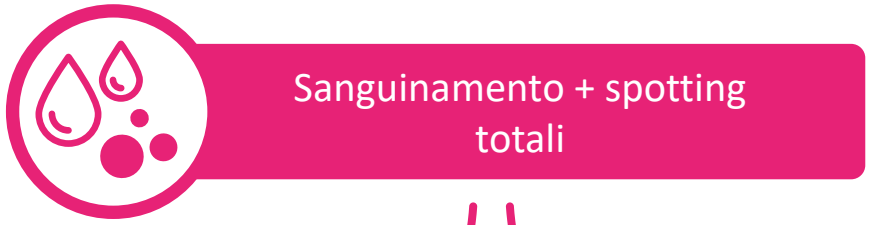


Figure 2.7.3-2. Percentage of Subjects with Bleeding/Spotting Days by Treatment Cycle

Profilo di sanguinamento studio 302



Definizione delle tipologie di sanguinamento



Sanguinamento + spotting totali

Programmato:
con inizio durante gli intervalli senza ormone (fino a **8 giorni consecutivi**)*

Non programmato:
durante il resto del ciclo

Qualsiasi sanguinamento o spotting che si verifica durante gli intervalli liberi da ormoni (definiti come giorni 25-28 ± 1 giorno), indipendentemente dalla durata del regime **e può continuare ENTRO i primi 4 giorni (giorni 1-4) del ciclo successivo**

Sanguinamento:
perdita evidente di sangue che richiede l'utilizzo di assorbenti o simili[1]

Spotting:
perdite di sangue minime che **non richiedono l'utilizzo di qualsiasi tipo di assorbenti, inclusi i salvaslip**[1]

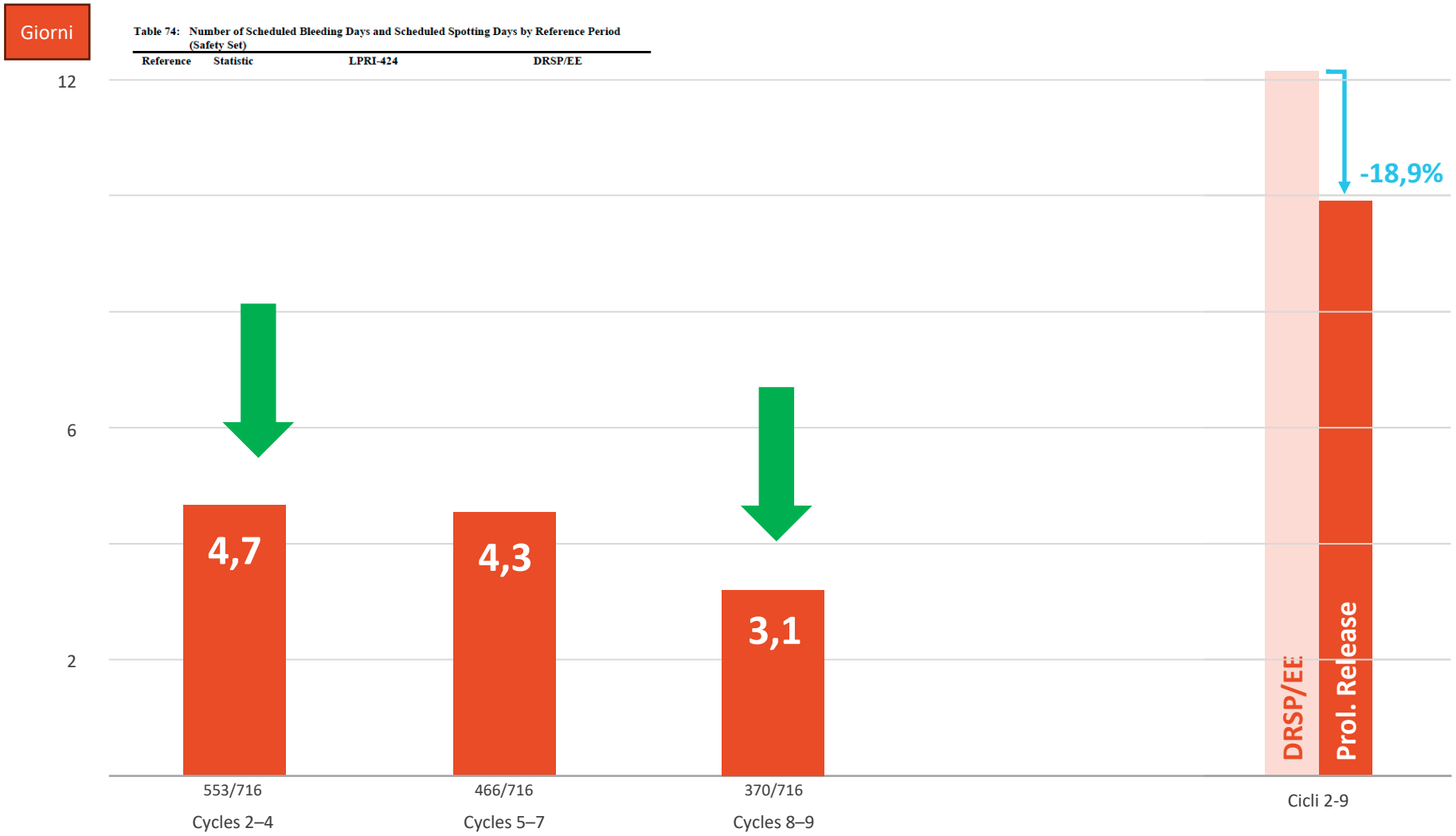
Mishell D, et al. Contraception 2007;75(1):11–15.

*Qualsiasi sanguinamento o spotting che avviene durante gli intervalli senza ormone (definiti come Giorni 25-28 +/-1). Fino a 8 giorni consecutivi di sanguinamento/spotting sono considerati come giorni di sanguinamento programmati

Numero di giorni con sanguinamento programmato

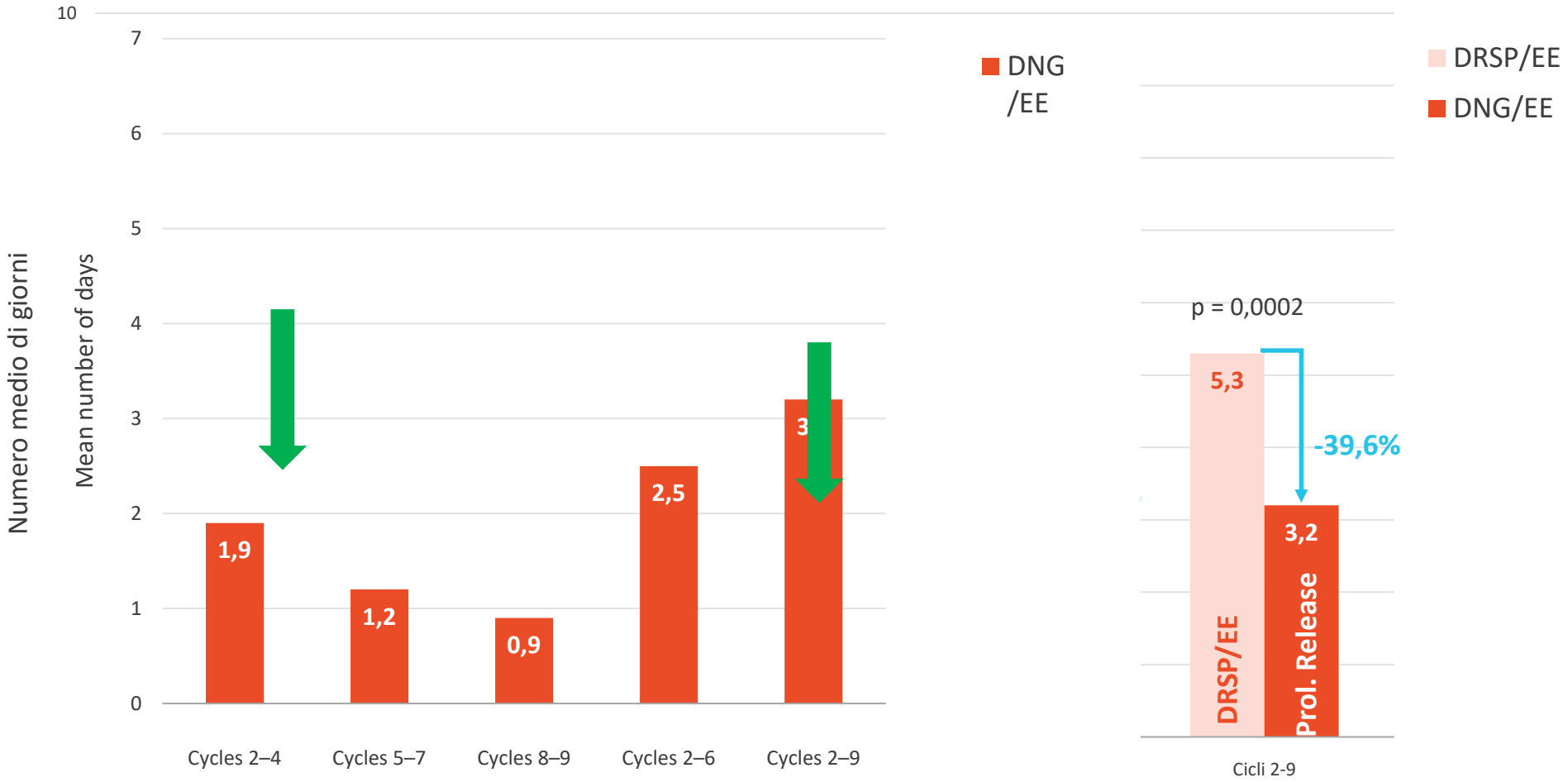
Table 74: Number of Scheduled Bleeding Days and Scheduled Spotting Days by Reference Period (Safety Set)

Reference	Statistic	LPRI-424	DRSP/EE



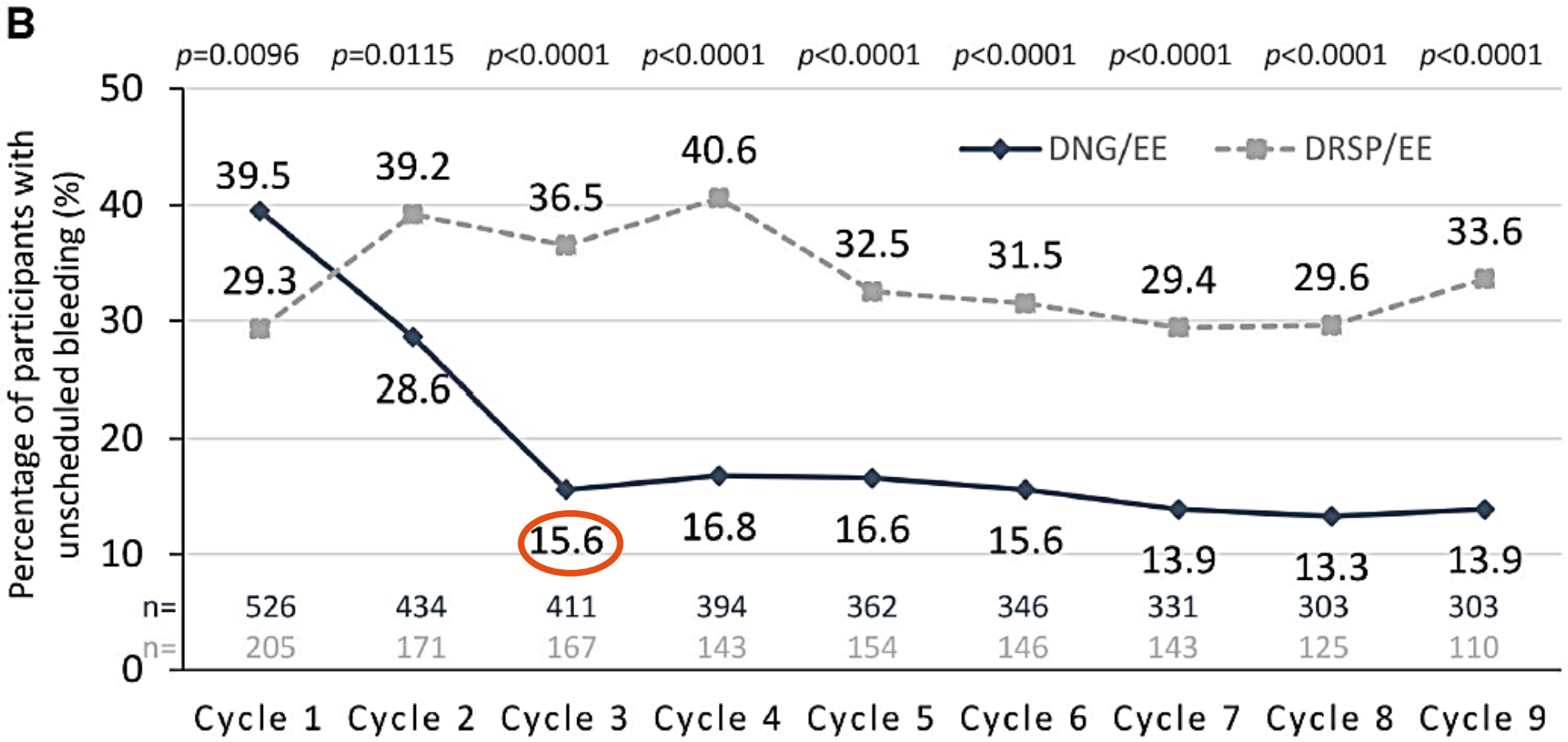
Biskupska-Bodova et al. accepted for publication EJCRHC 2024

Giorni di sanguinamento non programmato su 9 cicli



Biskupska-Bodova et al. EJCRHC 2024. doi.org/10.1080/13625187.2024.2398433

% partecipanti con sanguinamento non programmato



Percentuale di donne con sanguinamento/spotting non programmato su 9 cicli

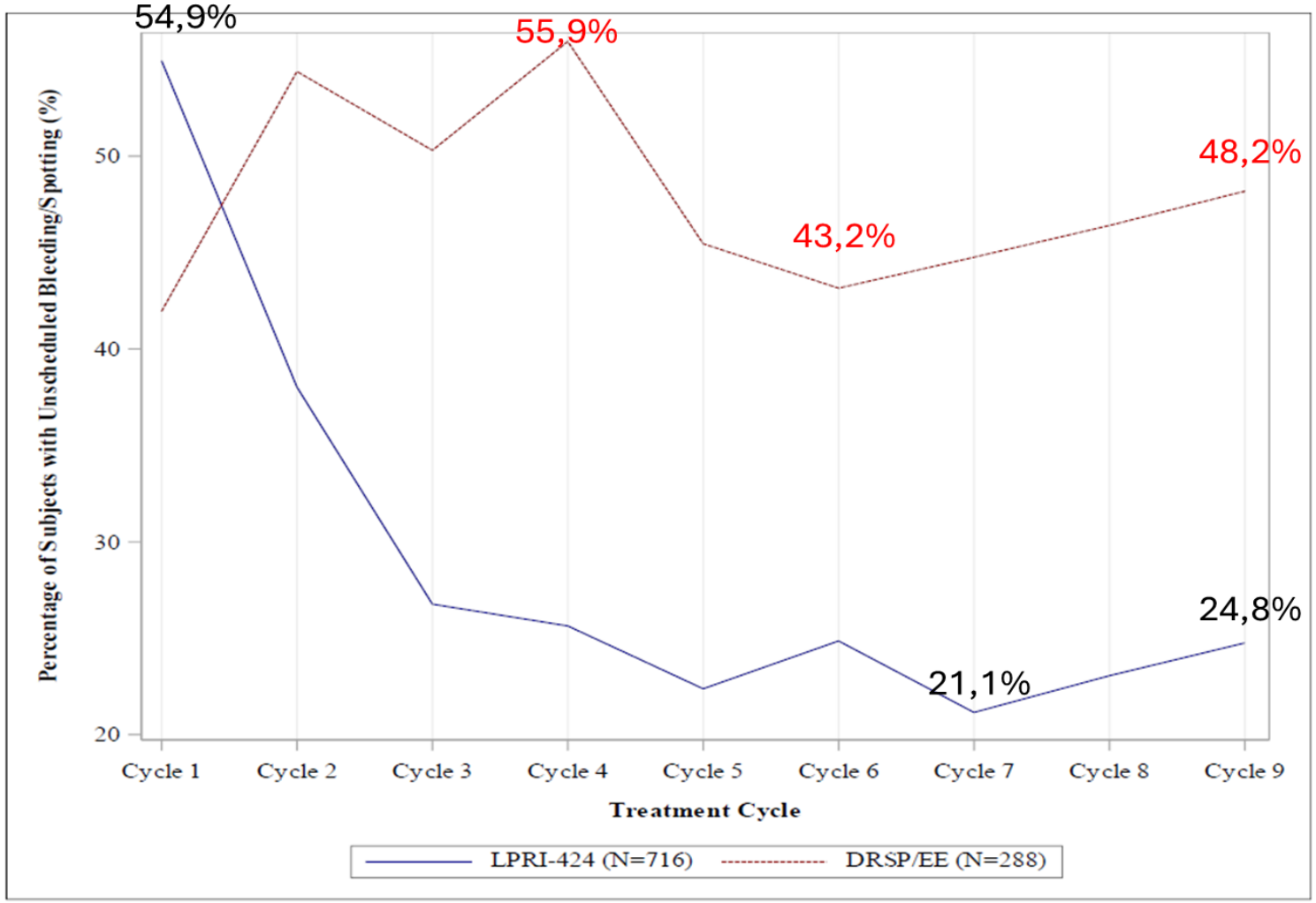


Figure 2.7.3-4. Percentage of Subjects with Unscheduled Bleeding/Spotting Days by Treatment Cycle (Safety Set)

Numero di donne con sanguinamento/spotting non programmato nei cicli 2-9 (%)

	(N=716)	(N=288)	
	n/m (%)	n/m (%)	Valore p del test Chi quadrato
Cicli 2-9	324/588 (55,1%)	182/242 (75,2%)	< 0,0001

Profilo di sanguinamento e tassi di interruzione

La percentuale di donne che

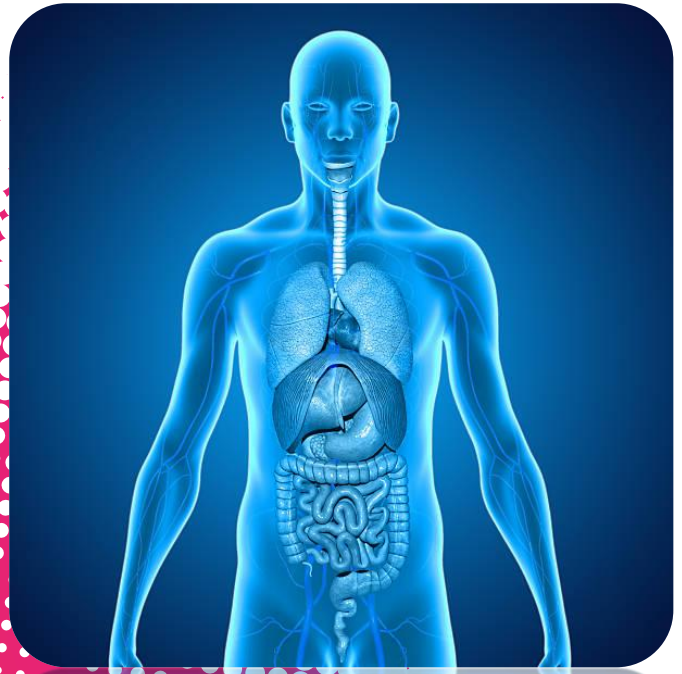
ha interrotto gli studi di fase III svolti in UE a causa di un EA correlato al sanguinamento

è stata

1,7%

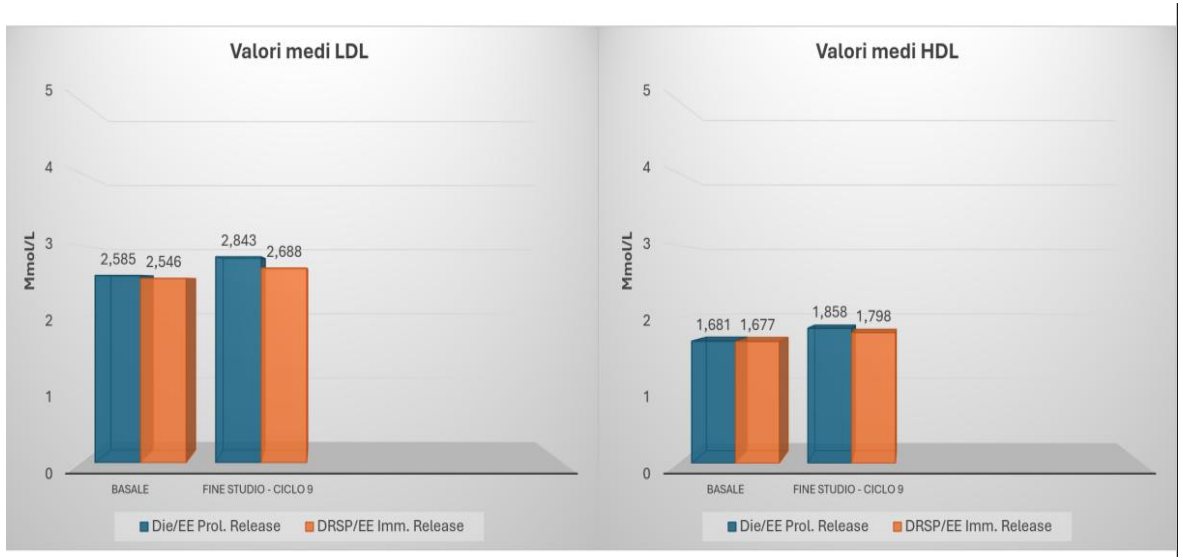
La frequenza inferiore di sanguinamenti non programmati ha portato a un migliore controllo del ciclo rispetto al trattamento con DRSP/EE.

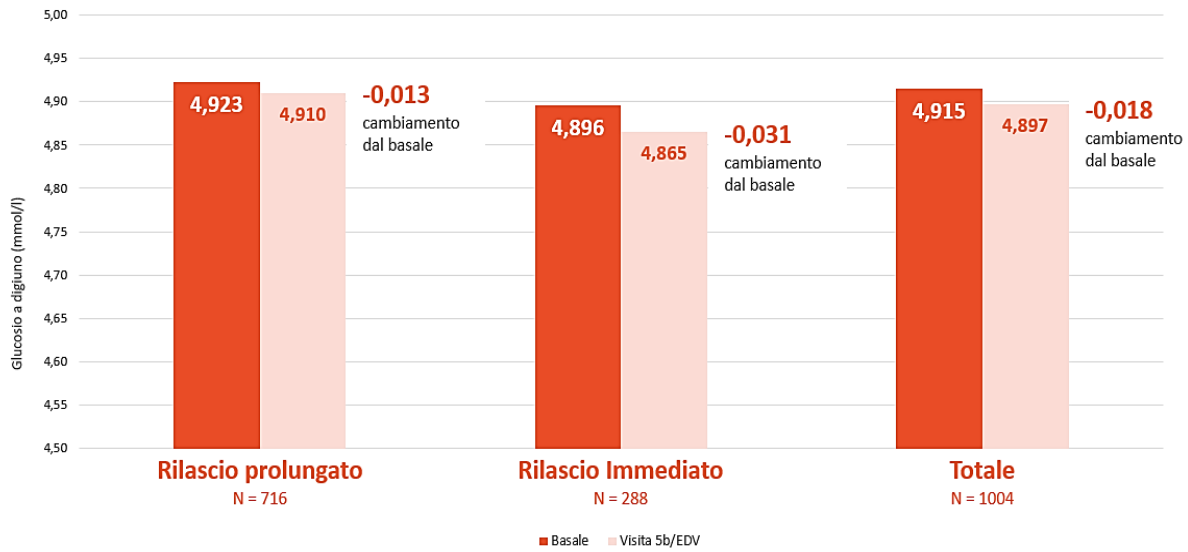
Effetti sistemici

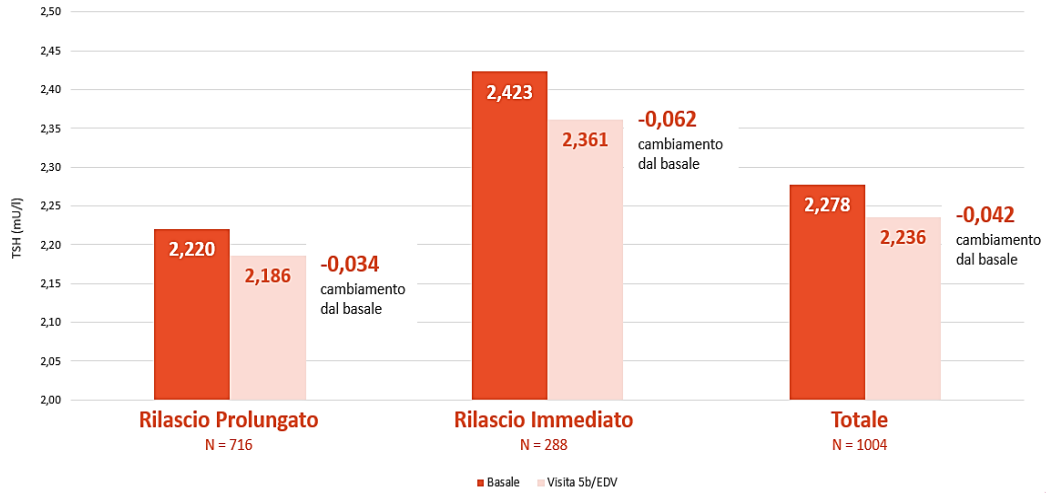


Possibile impatto sul metabolismo di Lipidi, Glucidi, ormoni tiroidei e sui parametri coagulatori

Non sono stati osservati effetti clinici durante lo studio clinico relativamente a:







Swedish Medical Products Agency (Läkemedelsverket). 08.02.20
https://docetp.mpa.se/LMF/Dienogest_Ethinylestradiol%20Exeltis

t), SE/H/2380/01/DC. Disponibile su:

Cambiamenti a livello emostatico

- 44 pazienti hanno ricevuto 2 mg di DNG e 0,02 mg di EE in un regime di assunzione di 24 giorni attivi seguito da quattro giorni di placebo in modo continuativo **per nove cicli completi**.

- 47 pazienti hanno ricevuto DRSP 3 mg e EE 0,02 mg in un regime di assunzione di 24 giorni attivi seguito da quattro giorni di placebo in modo continuativo **per nove cicli completi**.

Rilascio Prolungato	AT III	Resistenza all'APC	D-dimeri	Fattore VII	Fattore VIII	Proteina C
Prima	0,88 (0,83; 0,94)	2,61 (2,33; 2,93)	276,62 (228,92; 334,26)	1,15 (1,10; 1,20)	0,94 (0,82; 1,09)	1,10 (1,01; 1,20)
P=0,0006						

- La COC a rilascio prolungato è neutrale rispetto alle possibili alterazioni della coagulazione poiché non vi è alcun effetto sui fattori della coagulazione epatici.
- La COC con 2 mg di DNG/0,02 mg di EE non è risultata associata ad alcun cambiamento significativo nei parametri emostatici analizzati, **indicando tale formulazione non ha alcun impatto su questi fattori**.

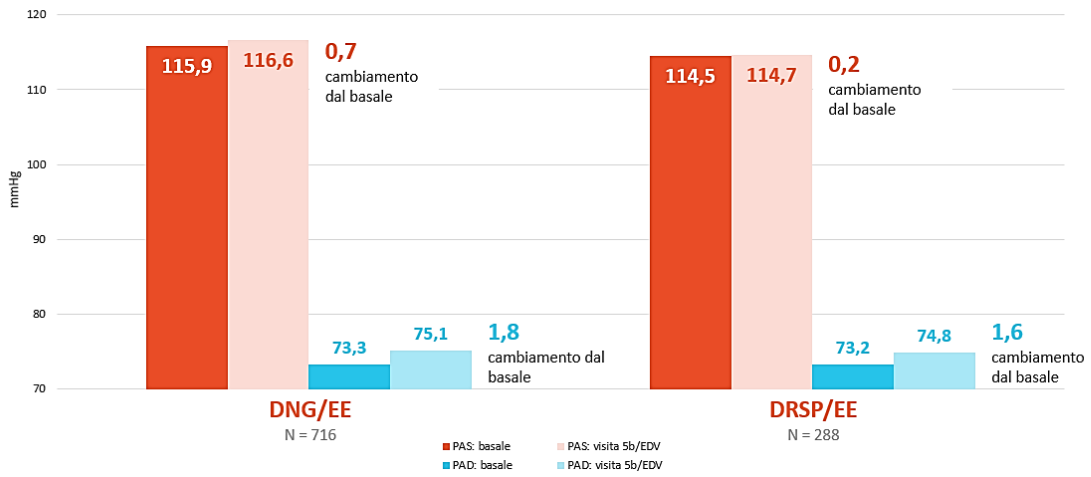
Prima	0,87 (0,81; 0,92)	2,82 (2,57; 3,10)	246,46 (205,44; 295,66)	1,16 (1,10; 1,21)	0,99 (0,88; 1,10)	1,17 (1,10; 1,25)
P=0,0009						
Dopo	1,04 (0,96; 1,12)	2,83 (2,50; 3,21)	275,30 (219,21; 345,75)	1,23 (1,15; 1,31)	0,96 (0,84; 1,11)	1,28 (1,18; 1,38)


GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY
2025, VOL. 41, NO. 1, 2450198
https://doi.org/10.1080/09513590.2025.2450198
Taylor & Francis
Taylor & Francis Group
RESEARCH ARTICLE
OPEN ACCESS
Effect over coagulation and fibrinolysis parameters of a prolonged release 24 + 4 daily use regime contraceptive formulation containing 2 mg dienogest/0.02 mg ethinylestradiol
Pedro-Antonio Regidor, Alicyoy Angulo and Enrico Colli
ABSTRACT
ARTICLE HISTORY
KEYWORDS
Introduction

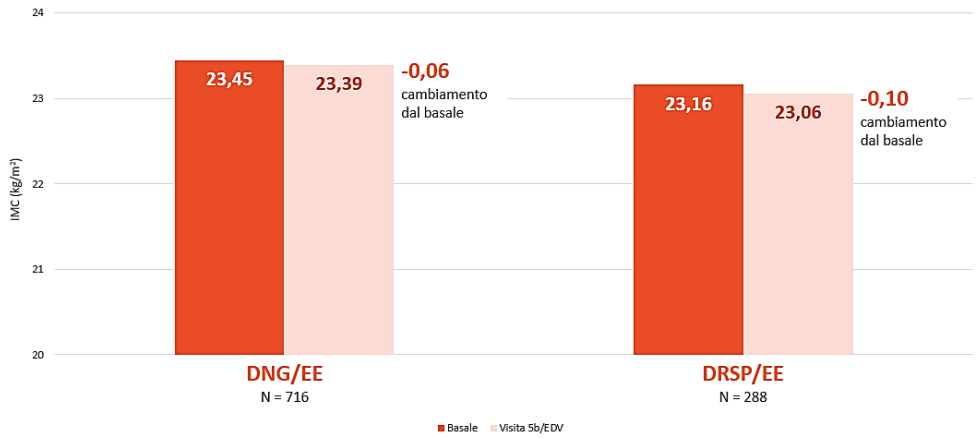
Swedish Medical Products Agency (Läkemedelsverket). 08.02.2024. Public Assessment Report, Scientific discussion: Dienogest/Ethinylestradiol Exeltis (ethinylestradiol, dienogest), SE/H/2380/01/
Disponibile su: https://docetp.mpa.se/LMF/Dienogest_Ethinylestradiol%20Exeltis%20prolonged-release%20tablet%20ENG%20PAR_09001bee83e5028c.pdf (ultimo accesso: 05.08.2024).

Pressione arteriosa & BMI

Pressione sanguigna



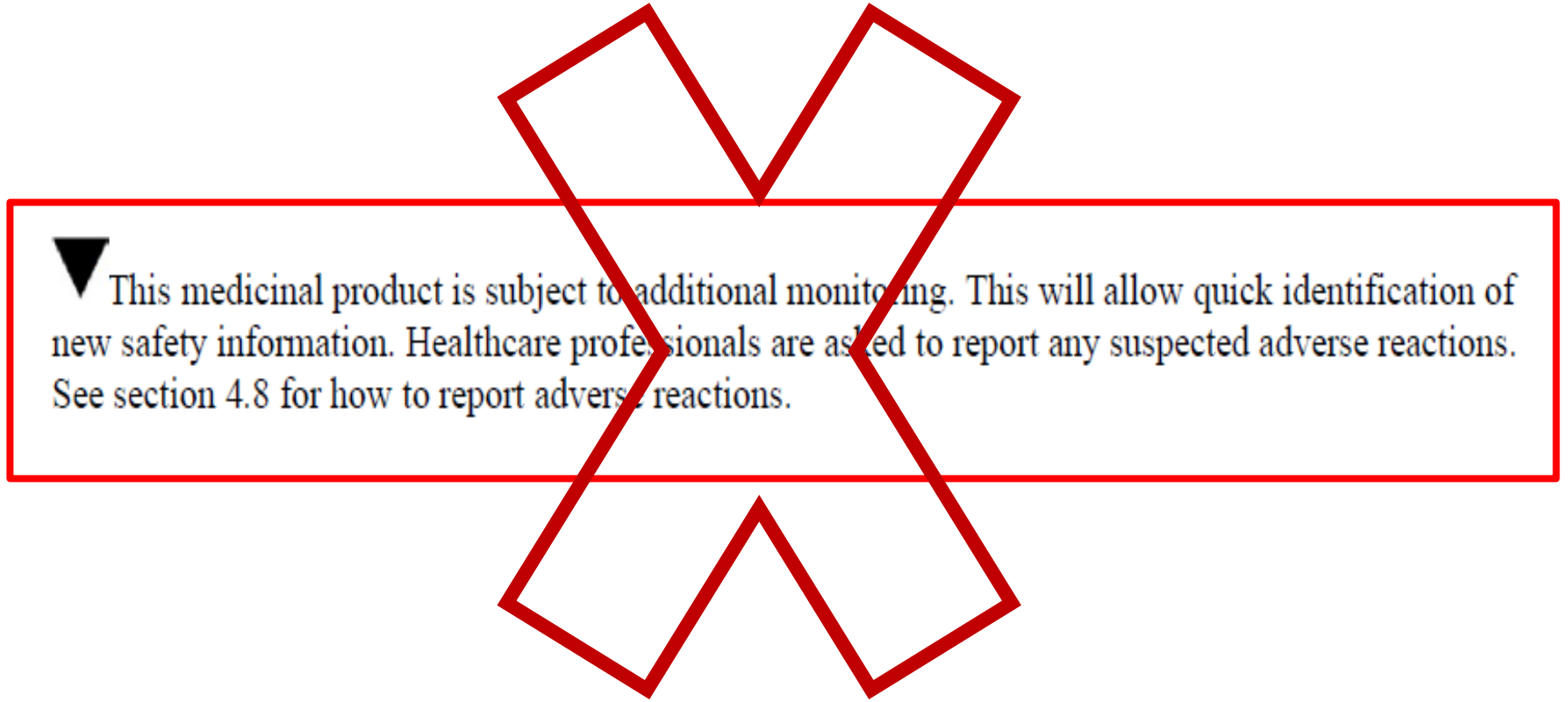
Indice di massa corporea (IMC)



Swedish Medical Products Agency (Läkemedelsverket). 08.02.2024. Public Assessment Report, Scientific discussion: Dienogest/Ethinylestradiol Exeltis (ethinylestradiol, dienogest), SE/H/2380/01/DC. Disponibile su: https://docetp.mpa.se/LMF/Dienogest_Ethinylestradiol%20Exeltis%20prolonged-release%20tablet%20ENG%20PAR_09001bee83e5028c.pdf (ultimo accesso: 05.08.2024).

L’RCP della COC a rilascio prolungato **non contiene avvertenze particolari relative a un monitoraggio supplementare**

EMA



Benefici clinici della formulazione DNG/EE a rilascio prolungato 24/4

Efficacia contraccettiva molto elevata

Riduzione significativa del sanguinamento non programmato

Finestra di dimenticanza di 24 ore

Buona aderenza grazie all'assunzione di compresse in regime 24/4

Effetti collaterali accettabili

Elevata esposizione all'attività anti-androgenica di Dienogest

Nessun impatto epatico sui parametri di coagulazione e lipidici e nessun impatto sul glucosio; Nessun effetto sul peso o sulla pressione arteriosa

Swedish Medical Products Agency (Läkemedelsverket). 08.02.2024. Public Assessment Report, Scientific discussion: Dienogest/Ethinylestradiol Exeltis (ethinylestradiol, dienogest), SE/H/2380/01/DC. Disponibile su: https://docetp.mpa.se/LMF/Dienogest_Ethinylestradiol%20Exeltis%20prolonged-release%20tablet%20ENG%20PAR_09001bee83e5028c.pdf (ultimo accesso: 05.08.2024).

Grazie

Dott.ssa Francesca Manganello
AULSS3 Serenissima – Referente di Branca
Delegato Nazionale AGEO Giovani