

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lutiz 0,02 mg/3 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

24 compresse rivestite con film di colore rosa (compresse attive):

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,02 mg di etinilestradiolo e 3 mg di drospirenone.

Eccipiente con effetto noto: lattosio monoidrato 44 mg

4 compresse rivestite con film di placebo di colore bianco (compresse inattive):

La compressa non contiene principi attivi.

Eccipiente con effetto noto: lattosio anidro 89,5 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

La compressa attiva è una compressa rivestita con film rosa, rotonda e con diametro di 5,7 mm.

La compressa di placebo è una compressa rivestita con film bianca, rotonda e con diametro di 5,7 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione orale.

La decisione di prescrivere Lutiz 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 Lutiz e quello associato ad altri Contraccettivi Ormonali Combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia:

Come prendere Lutiz

Le compresse devono essere assunte ogni giorno intorno alla stessa ora, se necessario con una piccola quantità di liquido, e nell'ordine indicato sul blister. L'assunzione delle compresse deve essere continuativa. Una compressa deve essere assunta giornalmente per 28 giorni consecutivi. Ciascuna confezione successiva deve essere iniziata il giorno dopo l'assunzione dell'ultima compressa della confezione precedente. L'emorragia da sospensione inizia di solito dopo 2-3 giorni dall'inizio

dell'assunzione delle compresse di placebo (ultima fila) e può non essere ancora terminata prima dell'inizio della confezione successiva.

Come iniziare il trattamento con Lutiz

- Nessun uso precedente di contraccettivi ormonali (nel mese precedente).

La prima compressa deve essere assunta il primo giorno del ciclo mestruale naturale (cioè il primo giorno del sanguinamento mestruale).

- Passaggio da un contraccettivo ormonale combinato (COC), (contraccettivo orale combinato anello vaginale o cerotto transdermico)

La donna deve iniziare il trattamento con Lutiz preferibilmente il giorno dopo l'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente i principi attivi) del precedente contraccettivo orale combinato, o comunque entro il giorno successivo al consueto intervallo libero da pillola o successivo all'ultima compressa di placebo del precedente contraccettivo orale combinato. Nel caso sia stato usato un anello vaginale o un cerotto transdermico, la donna deve iniziare il trattamento con Lutiz preferibilmente il giorno della rimozione, o comunque entro il giorno in cui avrebbe dovuto essere effettuata l'applicazione successiva.

- Passaggio da un contraccettivo a base di solo progestinico (pillola a base di solo progestinico, iniezione, impianto) o da un sistema intrauterino a rilascio di progestinico (IUS)

La donna può passare in qualsiasi momento dalla pillola a base di solo progestinico (da un impianto o da uno IUS, il giorno della sua rimozione; da un'iniettabile, il giorno in cui dovrebbe essere praticata l'iniezione successiva) tuttavia, in tutti questi casi, la donna deve essere avvertita di adottare un metodo barriera supplementare per i primi 7 giorni di assunzione della compressa.

- Dopo un aborto nel primo trimestre di gravidanza

La donna può iniziare immediatamente, senza bisogno di ulteriori misure contraccettive.

- Dopo un parto o un aborto nel secondo trimestre di gravidanza

La donna deve essere avvertita di iniziare fra il 21° e il 28° giorno dopo un parto o un aborto nel secondo trimestre di gravidanza. In caso di inizio successivo, la donna deve essere avvertita di adottare un metodo barriera supplementare per i primi 7 giorni. Se la donna ha già avuto, rapporti sessuali, si deve escludere una gravidanza oppure si deve attendere la mestruazione successiva, prima di iniziare a usare il contraccettivo orale combinato.

Per le donne che allattano al seno vedere paragrafo 4.6.

Comportamento in caso di mancata assunzione delle compresse

Le compresse di placebo dell'ultima fila (la quarta) del blister possono essere ignorate. E' opportuno comunque, gettarle per evitare di prolungare involontariamente la fase di assunzione delle compresse di placebo. Le indicazioni seguenti si riferiscono unicamente alla **mancata assunzione di compresse attive**.

Se il ritardo nell'assunzione di una compressa è **inferiore alle 24 ore**, la protezione contraccettiva non si riduce. La donna deve assumere la compressa appena se ne ricorda e deve assumere le compresse successive alla stessa ora.

Se il ritardo nell'assunzione di una compressa è **superiore alle 24 ore**, la protezione contraccettiva può essere ridotta. Nel caso di dimenticanza delle compresse valgono le seguenti due regole di base:

1. L'assunzione delle compresse non deve mai essere interrotta per più di 4 giorni.

2. Sono necessari 7 giorni di assunzione ininterrotta delle compresse per ottenere un'adeguata soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio.

Di conseguenza, nella pratica quotidiana possono essere dati i seguenti suggerimenti:

- Giorni 1-7

La donna deve assumere la compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Deve quindi continuare ad assumere le compresse alla stessa ora. Inoltre, per i successivi 7 giorni deve essere adottato un metodo barriera, come il profilattico. Se nei 7 giorni precedenti si sono avuti rapporti sessuali, deve essere presa in considerazione la possibilità di una gravidanza. Quanto maggiore è il numero di compresse dimenticate e più tale dimenticanza è vicina alla fase delle compresse placebo, tanto più elevato è il rischio di gravidanza.

- Giorni 8-14

La donna deve assumere la compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Deve quindi continuare ad assumere le compresse alla stessa ora. Purchè le compresse sono state assunte in modo corretto nei 7 giorni precedenti, non è necessario adottare altri metodi contraccettivi supplementari. Tuttavia, se ha dimenticato più di una compressa, la donna deve essere avvertita di utilizzare precauzioni aggiuntive per 7 giorni.

- Giorni 15-24

Il rischio di ridotta affidabilità contraccettiva è maggiore, considerata l'imminenza della fase delle compresse di placebo. Tuttavia, modificando lo schema di assunzione delle compresse, si può ancora prevenire la riduzione della protezione contraccettiva. Adottando una delle due seguenti opzioni, non è pertanto necessario adottare misure contraccettive supplementari, a condizione che nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata la donna abbia assunto correttamente tutte le compresse. In caso contrario, deve seguire la prima delle due opzioni e adottare anche misure contraccettive supplementari nei 7 giorni seguenti.

1. La donna deve assumere la compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Deve quindi continuare ad assumere le compresse alla stessa ora fino all'esaurimento delle compresse attive. Le 4 compresse di placebo dell'ultima fila devono essere gettate. Si deve passare direttamente alla confezione successiva. E' improbabile che si verifichi l'emorragia da sospensione prima del termine delle compresse attive della seconda confezione; tuttavia, durante l'assunzione delle compresse, possono presentarsi spotting o perdite ematiche.

2. Si può anche avvertire la donna di interrompere l'assunzione delle compresse attive della confezione in uso. Deve quindi assumere le compresse di placebo dell'ultima fila per un massimo di 4 giorni, compresi quelli nei quali sono state dimenticate le compresse, e successivamente riprendere con una nuova confezione.

Se la donna ha dimenticato di prendere le compresse e nella fase di assunzione delle compresse di placebo non si presenta emorragia da sospensione, deve essere considerata la possibilità di una gravidanza in atto.

Raccomandazioni in caso di disturbi gastro-intestinali

In caso di gravi disturbi gastro-intestinali (per esempio vomito o diarrea), l'assorbimento può risultare incompleto e devono essere adottate misure contraccettive supplementari.

In caso di vomito entro 3-4 ore dall'assunzione di una compressa attiva, deve essere assunta quanto prima una nuova compressa (sostitutiva). Se possibile, la nuova compressa deve essere assunta entro

24 ore dalla consueta ora di assunzione. Se passano più di 12 ore, si applicano le istruzioni relative alla dimenticanza delle compresse, come illustrato nel paragrafo 4.2. “Comportamento in caso di mancata assunzione delle compresse”. Se non si vuole modificare il consueto schema posologico, si deve prelevare la(e) compressa(e) necessaria(e) da un'altra confezione.

Come posticipare un'emorragia da sospensione

Per ritardare una mestruazione la donna deve continuare con un'altra confezione di Lutiz senza assumere le compresse di placebo della confezione in uso. L'assunzione può essere proseguita per il tempo desiderato fino alla fine delle compresse attive della seconda confezione. Durante l'assunzione prolungata, la donna può presentare perdite ematiche o spotting. L'assunzione di Lutiz deve riprendere regolarmente dopo la fase di assunzione delle compresse di placebo.

Per spostare le mestruazioni ad un altro giorno della settimana rispetto a quello in cui si verificano con lo schema attuale, si può abbreviare la fase di assunzione delle compresse di placebo per i giorni desiderati. Quanto più breve sarà tale fase, tanto maggiore sarà la possibilità di non presentare emorragia da sospensione, ma perdite ematiche o spotting durante la confezione successiva (come quando si vuole ritardare la mestruazione).

Modo di somministrazione

Uso orale.

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati nelle seguenti condizioni. Nel caso in cui una di tali condizioni si presenti per la prima volta durante l'uso del COC, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)
 - Tromboembolia venosa – TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o pregressa (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP])
 - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia venosa, come resistenza alla proteina C attivata (incluso fattore V di Leiden), carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S
 - Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4)
 - Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4)
- Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)
 - Tromboembolia arteriosa – tromboembolia arteriosa in corso o pregressa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris)
 - Malattia cerebrovascolare – ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack*, TIA))
 - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante)
 - Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali
 - Rischio elevato di tromboembolia arteriosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4) o alla presenza di un fattore di rischio grave come:
 - diabete mellito con sintomi vascolari
 - ipertensione grave
 - dislipoproteinemia grave
- pancreatite in atto o pregressa, se associata a grave ipertrigliceridemia;
- patologia epatica grave in atto o pregressa, fino a quando i valori della funzione epatica non siano tornati alla normalità;

- insufficienza renale grave o acuta;
- tumori epatici (benigni o maligni) in atto o pregressi;
- patologie maligne dipendenti dagli steroidi sessuali accertate o sospette, (per es. degli organi genitali o della mammella);
- sanguinamento vaginale non diagnosticato;
- ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze

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

Disturbi circolatori

Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) determina un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso. **I prodotti che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati a un rischio inferiore di TEV. Il rischio associato agli altri prodotti come Lutiz 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 Lutiz, 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).

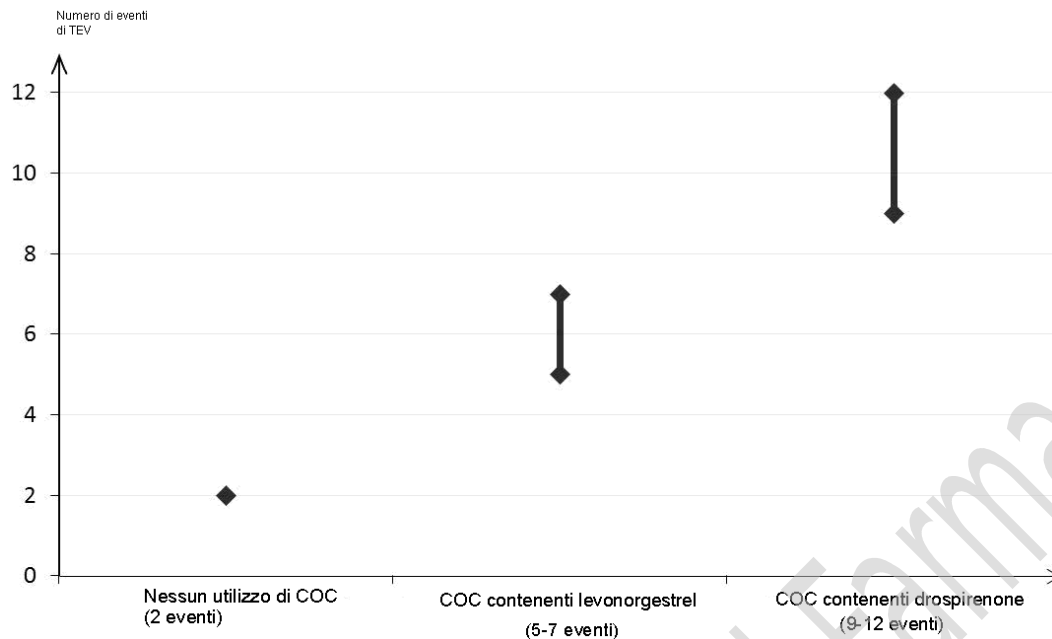
Si stima¹ che su 10.000 donne che usano un COC contenente drospirenone, tra 9 e 12 svilupperanno una TEV in un anno; questo dato si confronta con circa 6² donne che usano un COC contenente levonorgestrel.

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 CHC 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).

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

Tabella: Fattori di rischio di TEV

Fattore di rischio	Commento
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore	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 Lutiz non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.
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	
Anamnesi familiare positiva	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna

(tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Altre condizioni mediche associate a TEV	Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni

Non vi è accordo sul possibile ruolo delle vene varicose e della tromboflebite superficiale nell'esordio e nella progressione della trombosi venosa.

Il maggior rischio di tromboembolia in gravidanza, in particolare nel periodo di 6 settimane del puerperio, deve essere preso in considerazione (per informazioni su "Fertilità, gravidanza e allattamento" vedere paragrafo 4.6).

Sintomi di TEV (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare)

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

I sintomi di trombosi venosa profonda (TVP) possono includere:

- gonfiore unilaterale della gamba e/o del piede o lungo una vena della gamba;
- dolore o sensibilità alla gamba che può essere avvertito solo in piedi o camminando;
- maggiore sensazione di calore nella gamba colpita; pelle della gamba arrossata o con colorazione anomala.

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere:

- comparsa improvvisa e inspiegata di mancanza di respiro e di respirazione accelerata;
- tosse improvvisa che può essere associata a emottisi;
- dolore acuto al torace;
- stordimento grave o capogiri;
- battito cardiaco accelerato o irregolare.

Alcuni di questi sintomi (come "mancanza di respiro" e "tosse") sono aspecifici e possono essere interpretati erroneamente come eventi più comuni o meno gravi (ad es. infezioni delle vie respiratorie). Altri segni di occlusione vascolare possono includere: dolore improvviso, gonfiore o colorazione blu pallida di un'estremità.

Se l'occlusione ha luogo nell'occhio i sintomi possono variare da offuscamento indolore della vista fino a perdita della vista. Talvolta la perdita della vista avviene quasi immediatamente.

Rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)

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

Fattori di rischio di TEA

Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un incidente cerebrovascolare nelle donne che utilizzano COC aumenta in presenza di fattori di rischio (vedere la tabella). Lutiz 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.
Ipertensione	
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 eventi vascolari avversi	Diabete mellito, iperomocisteinemia, valvulopatia e fibrillazione atriale, dislipoproteinemia e lupus eritematoso sistemico.

Sintomi di TEA

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

I sintomi di incidente cerebrovascolare possono includere:

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

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

I sintomi di infarto miocardico (IM) possono includere:

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

Deve essere considerata anche la possibilità di una terapia anticoagulante. Le utilizzatrici di contraccettivi orali combinati devono essere specificamente avvisate di contattare il medico qualora si manifestino possibili sintomi di trombosi. In caso di trombosi sospetta o accertata, l'uso del contraccettivo orale combinato deve essere interrotto. Deve essere adottato un adeguato metodo contraccettivo alternativo a causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarinici).

Tumori

In alcuni studi epidemiologici è stato segnalato un aumentato rischio di cancro della cervice nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati per lunghi periodi (>5 anni), ma è tuttora controverso in che misura questo risultato sia attribuibile agli effetti confondenti dovuti al comportamento sessuale e a altri fattori quali il papilloma virus umano (HPV).

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che usano correntemente contraccettivi orali combinati hanno un rischio relativo lievemente superiore (RR=1,24) di avere diagnosticato un cancro della mammella. L'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione dei contraccettivi orali combinati. Poiché il cancro della mammella è

raro nelle donne al di sotto dei 40 anni, il numero di casi in più di cancro della mammella diagnosticati in donne che usano o che hanno usato recentemente contraccettivi orali combinati è modesto in rapporto al rischio complessivo di cancro della mammella. Tali studi non forniscono evidenze di una relazione causale. L'aumento del rischio osservato può essere dovuto a una più precoce diagnosi di cancro della mammella nelle donne che usano contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici degli stessi o a una combinazione di entrambi i fattori. Il cancro mammario diagnosticato nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati tende a essere clinicamente meno avanzato rispetto a quello diagnosticato nelle donne che non ne hanno mai fatto uso.

Nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati sono stati segnalati raramente tumori epatici benigni e, ancor più raramente, tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragia intra-addominale che ha messo la paziente in pericolo di vita. Se si presenta un forte dolore nella parte alta dell'addome, ingrossamento epatico o segni indicativi di emorragia intra-addominale, nella diagnosi differenziale deve essere preso in considerazione un tumore epatico.

Con l'uso dei contraccettivi orali combinati a più alto dosaggio (50 µg di etinilestradiolo) il rischio di cancro dell'endometrio e ovarico è ridotto. Rimane da confermare se questo valga anche per i contraccettivi orali combinati a più basso dosaggio.

Altre condizioni

La componente progestinica di Lutiz è un antagonista dell'aldosterone con proprietà di risparmio del potassio. Nella maggior parte dei casi, non sono da attendersi aumenti dei livelli di potassio. In uno studio clinico, tuttavia, in alcune pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve o moderata che assumevano contemporaneamente medicinali risparmiatori di potassio, i livelli sierici di potassio sono aumentati leggermente, ma non in modo significativo, durante la somministrazione di drospirenone. Quindi, si raccomanda di controllare il potassio sierico durante il primo ciclo di trattamento nelle pazienti che presentano insufficienza renale e che hanno un valore di potassio serico pre-trattamento nella parte alta dell'intervallo di riferimento, e in modo particolare se assumono contemporaneamente medicinali risparmiatori di potassio. Vedere anche il paragrafo 4.5.

Le donne con ipertrigliceridemia o anamnesi familiare di tale condizione possono presentare un rischio aumentato di pancreatite durante l'uso di contraccettivi orali combinati.

Benché in molte donne che assumono contraccettivi orali combinati sia stato riscontrato un lieve innalzamento della pressione sanguigna, un aumento clinicamente rilevante è evento raro. Solo in questi rari casi è giustificata un'immediata sospensione dei contraccettivi orali combinati. Se, durante l'uso di un contraccettivo orale combinato in una paziente con pre-esistente ipertensione, valori della pressione sanguigna costantemente elevati o un incremento significativo della pressione sanguigna non rispondono adeguatamente al trattamento anti-ipertensivo, il contraccettivo orale combinato deve essere sospeso. Se ritenuto appropriato, l'impiego del contraccettivo orale combinato può essere ripreso qualora, a seguito di terapia antiipertensiva, la pressione sanguigna si sia normalizzata.

Sia durante la gravidanza sia durante l'assunzione di contraccettivi orali combinati è stata segnalata comparsa o aggravamento delle condizioni di seguito elencate, tuttavia, le prove di un'associazione con l'uso dei contraccettivi orali combinati non sono decisive: ittero e/o prurito associato a colestasi, calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitico-uremica, corea di Sydenham, herpes gestationis, perdita dell'udito da otosclerosi.

Nelle donne con angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema.

Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere l'interruzione del trattamento con il contraccettivo orale combinato fino a quando gli indici di funzionalità epatica non siano tornati alla norma. La ricomparsa di ittero colestatico e/o prurito da colestasi precedentemente manifestatosi in gravidanza o durante un precedente trattamento con steroidi sessuali richiede l'interruzione del contraccettivo orale combinato.

Sebbene i contraccettivi orali combinati possono avere un effetto sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio, non vi è prova della necessità di modificare il regime terapeutico nelle pazienti diabetiche che usano contraccettivi orali combinati a basso dosaggio (contenenti <0,05 mg di etinilestradiolo). Tuttavia, le donne diabetiche devono essere attentamente monitorate, specialmente all'inizio del trattamento con contraccettivi orali combinati.

Durante l'uso di contraccettivi orali combinati è stato segnalato aggravamento della depressione endogena, dell'epilessia, del morbo di Crohn e della colite ulcerosa.

Occasionalmente può verificarsi cloasma, specialmente nelle donne con un'anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o ai raggi ultravioletti durante l'uso dei contraccettivi orali combinati.

Ogni compressa di colore rosa di questo medicinale contiene 44 mg di lattosio monoidrato, mentre ogni compressa di colore bianco contiene 89,5 mg di lattosio anidro. Le pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio che seguono una dieta senza lattosio devono tenere conto di questa quantità.

Esami/visite mediche

Prima di iniziare o riprendere l'uso di Lutiz 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 Lutiz 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.

Ridotta efficacia

L'efficacia dei contraccettivi orali combinati può essere ridotta in caso, ad esempio, di dimenticanza delle compresse attive (vedere paragrafo 4.2), disturbi gastro-intestinali (vedere paragrafo 4.2) o somministrazione contemporanea di altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Ridotto controllo del ciclo

Con tutti i contraccettivi orali combinati possono verificarsi sanguinamenti irregolari (spotting o perdite ematiche), specialmente nei primi mesi d'uso. Pertanto, la valutazione di eventuali sanguinamenti irregolari ha significato solo dopo un periodo di adattamento di circa tre cicli.

Se le emorragie irregolari persistono o si manifestano dopo cicli precedentemente regolari, si deve prendere in considerazione una eziologia non ormonale e devono essere attuate misure diagnostiche adeguate per escludere forme maligne o una gravidanza. Questo può includere il raschiamento.

In alcune donne può non verificarsi l'emorragia da sospensione durante la fase di assunzione delle compresse di placebo. Se il contraccettivo orale combinato è stato assunto secondo le indicazioni descritte nel paragrafo 4.2, è improbabile che la donna sia incinta. Tuttavia, se prima della mancata emorragia da sospensione il contraccettivo orale combinato non è stato assunto secondo le indicazioni, oppure le emorragie da sospensione non verificatesi sono due, è necessario escludere una gravidanza prima di proseguire l'uso del contraccettivo orale combinato.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

- Effetti di altri medicinali su Lutiz

Possono verificarsi interazioni con farmaci che inducono gli enzimi microsomiali, che possono portare ad un aumento della clearance degli ormoni sessuali ed a emorragie da sospensione e/o all'insuccesso del metodo contraccettivo

Comportamento

Induzione enzimatica può essere già osservata dopo pochi giorni di trattamento. L'induzione enzimatica massima si osserva generalmente nel giro di poche settimane. Dopo l'interruzione della terapia farmacologica, l'induzione enzimatica potrebbe mantenersi per circa 4 settimane.

Trattamento a breve termine

Le donne in trattamento con farmaci che inducono gli enzimi devono usare temporaneamente un metodo di barriera o un altro metodo contraccettivo in aggiunta al COC. Il metodo di barriera deve essere usato durante tutto il periodo nel quale viene assunta la terapia concomitante e per 28 giorni dopo la sua interruzione.

Se la terapia prosegue dopo la fine della confezione di compresse di COC, la successiva confezione di COC deve essere iniziata esattamente dopo la precedente, senza l'abituale intervallo dalla pillola.

Il trattamento a lungo termine

Alle donne in trattamento a lungo termine con induttori enzimatici, si consiglia un ulteriore metodo contraccettivo affidabile non ormonale .

Le seguenti interazioni sono state segnalate in letteratura.

Sostanze che aumentano la clearance dei COC (diminuita efficacia dei COC causata da induzione enzimatica),es .:

Barbiturici, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifampicina e medicinali per l'HIV (ritonavir, nevirapina e efavirenz) e, probabilmente, anche felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina topiramato e prodotti contenenti il rimedio erboristico Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

Sostanze con effetti variabili sulla clearance dei COC:

Quando co-somministrati con i COC, molte combinazioni di inibitori della proteasi dell'HIV e inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, comprese combinazioni con inibitori HCV, possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di estrogeni e progestinici. In alcuni casi il risultato di questi cambiamenti può essere clinicamente rilevante.

Pertanto, le informazioni sulla prescrizione concomitante di farmaci per l'HIV/HCV devono essere consultate per identificare potenziali interazioni ed eventuali raccomandazioni inerenti. In caso di dubbio, le donne in terapia con inibitori della proteasi o inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa devono utilizzare un ulteriore metodo di barriera contraccettivo

I principali metaboliti del drospirenone nel plasma umano vengono prodotti senza il coinvolgimento del sistema del citocromo P450. È improbabile quindi che gli inibitori di tale sistema enzimatico influenzano il metabolismo del drospirenone.

- Effetti di Lutiz su altri medicinali

I contraccettivi orali possono influenzare il metabolismo di alcuni principi attivi. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono sia aumentare (per esempio ciclosporina) sia diminuire (per esempio lamotrigina).

Sulla base degli studi di inibizione *in vitro* e degli studi di interazione *in vivo* eseguiti su donne volontarie che usavano omeprazolo, simvastatina e midazolam come substrato marker, un'interazione del drospirenone, alla dose di 3 mg, con il metabolismo di altri principi attivi è improbabile.

- Altre forme di interazione

Nelle pazienti senza insufficienza renale, l'uso concomitante di drospirenone e di ACE-inibitori o FANS non ha mostrato di esercitare un effetto significativo sul potassio sierico. Tuttavia, l'uso contemporaneo di Lutiz con antagonisti dell'aldosterone o diuretici risparmiatori di potassio non è stato studiato. In questo caso, deve essere controllato il potassio sierico durante il primo ciclo di trattamento. Vedere anche paragrafo 4.4.

- Esami di laboratorio

L'uso di steroidi ad azione contraccettiva può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio, fra cui i parametri biochimici relativi alla funzionalità epatica, tiroidea, surrenalica e renale, i livelli plasmatici delle proteine (trasportatrici), quali per es. la globulina legante i corticosteroidi e le frazioni lipido/lipoproteiche, i parametri del metabolismo glucidico e i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni generalmente rimangono entro i limiti normali. Il drospirenone provoca un aumento dell'attività reninica plasmatica e dell'aldosterone plasmatico, a causa della sua debole attività antimineralcorticoide.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Lutiz non è indicato in gravidanza.

In caso di gravidanza durante l'utilizzo di Lutiz il medicinale deve essere immediatamente sospeso. Studi epidemiologici di grandi dimensioni non hanno rivelato né aumento del rischio di malformazioni congenite in bambini nati da donne che avevano fatto uso di contraccettivi orali combinati prima della gravidanza, né effetti teratogeni in caso di assunzione accidentale di contraccettivi orali combinati durante la gravidanza.

Studi sperimentali sull'animale hanno rivelato effetti indesiderati durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). In base a questi dati sull'animale non possono essere esclusi effetti indesiderati dovuti all'azione ormonale dei principi attivi. Tuttavia, l'esperienza clinica generale con i contraccettivi orali combinati durante la gravidanza non ha fornito alcuna prova di un reale effetto indesiderato nell'uomo.

I dati disponibili sull'uso di Lutiz in gravidanza sono troppo limitati per poter trarre conclusioni circa gli effetti negativi di Lutiz sulla gravidanza o sulla salute del feto o del neonato. A tutt'oggi non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti.

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

Allattamento

L'allattamento può essere influenzato dai contraccettivi orali combinati, in quanto questi possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. Quindi, non deve essere raccomandato l'uso dei contraccettivi orali combinati fin quando la madre non abbia completamente svezzato il bambino. Modeste quantità di steroidi ad azione contraccettiva e/o dei loro metaboliti

possono essere escrete nel latte materno durante l'uso di contraccettivi orali combinati. Tali quantità possono avere effetti sul bambino.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Non è stato osservato alcun effetto sulla capacità di guidare e di usare macchinari nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati.

4.8 Effetti indesiderati

Durante l'uso di Lutiz sono state segnalate le seguenti reazioni avverse al farmaco:

La tabella sottostante riporta reazioni avverse suddivise in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC MedDRA). Le frequenze si basano su dati ottenuti da studi clinici. Per descrivere una data reazione e i suoi sinonimi e relative condizioni viene usato il termine MedDRA più appropriato.

Reazioni avverse al farmaco che sono state associate all'uso di Lutiz come contraccettivo orale o nel trattamento dell'acne vulgaris moderato secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA e i termini MedDRA

Classificazione per sistemi e organi (versione MedDRA 9.1)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Raro (≥ 10.000 , $< 1/1000$)	Frequenza non nota (non stimabile in base ai dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni			Candidiasi	
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia Trombocitemia	
Disturbi del sistema immunitario			Reazione allergica	Ipersensibilità
Patologie endocrine			Patologia endocrina	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Aumento dell'appetito Anoressia Iperkaliemia Iponatremia	
Disturbi psichiatrici	Labilità emotiva	Depressione Nervosismo Sonnolenza	Anorgasmia Insonnia	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri Parestesia	Vertigini Tremore	
Patologie dell'occhio			Congiuntivite Secchezza oculare Disturbi oculari	
Patologie cardiache			Tachicardia	
Patologie vascolari		Emicrania Vene varicose Ipertensione	Flebite Disturbo vascolare Epistassi Sincope Tromboembolia arteriosa Tromboembolia	

			venosa	
Patologie gastrointestinali	Nausea	Dolore addominale Vomito Dispepsia Flatulenza Gastrite Diarrea	Addome aumentato di volume Disturbo gastrointestinale Senso di pienezza gastrointestinale Ernia iatale Candidiasi orale Stipsi Bocca secca	
Patologie epatobiliari			Dolore biliare Colecistite	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne Prurito Eruzione cutanea	Cloasma Eczema Alopecia Dermatite acneiforme Cute secca Eritema nodoso Ipertricosi Patologia cutanea Strie cutanee Dermatite da contatto Dermatite fotosensibile Nodulo cutaneo	Eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore alla schiena Dolore alle estremità Crampi muscolari		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolore al seno Metrorragia* Amenorrea	Candidiasi vaginale Dolore pelvico Aumento di volume mammario Mastopatia fibrocistica Sanguinamento uterino/vaginale* Secrezione genitale Vampate di calore Vaginite Disturbi mestruali Dismenorrea Ipomenorrea Menorragia Secchezza vaginale PAP test sospetto Calo della libido	Dispareunia Vulvovaginite Sanguinamento post-coitale Sanguinamento da sospensione Cisti mammaria Iperplasia mammaria Neoplasia mammaria Polipo cervicale Atrofia endometriale Cisti ovarica Ingrossamento dell'utero	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia Aumento della sudorazione Edema (edema generalizzato, edema periferico, edema facciale)	Malessere	
Esami diagnostici		Aumento del peso corporeo	Diminuzione del peso corporeo	

*Le irregolarità del sanguinamento scompaiono generalmente durante la prosecuzione del trattamento.

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.

Nelle donne che fanno uso di contraccettivi orali combinati sono state segnalate le seguenti reazioni avverse gravi, discusse nel paragrafo 4.4 :

- disturbi tromboembolici venosi;
- disturbi tromboembolici arteriosi;
- ipertensione;
- tumori epatici;
- insorgenza o aggravamento di condizioni per le quali l'associazione con l'uso dei contraccettivi orali combinati non è dimostrata: morbo di Crohn, colite ulcerosa, epilessia, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistemico, herpes gestationis, corea di Sydenham, sindrome emolitico-uremica, ittero colestatico;
- cloasma;
- disturbi cronici o acuti della funzionalità epatica possono richiedere l'interruzione dei contraccettivi orali combinati fino a quando gli indici di funzionalità epatica non siano ritornati nella norma;
- nelle donne con angioedema ereditario gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema.

La frequenza di diagnosi di cancro mammario tra le utilizzatrici di contraccettivi orali è aumentata molto lievemente. Dato che il cancro mammario è raro nelle donne di età inferiore ai 40 anni, il numero di casi in più è modesto rispetto al rischio complessivo di cancro mammario. Non è noto se vi sia un rapporto di causalità con i contraccettivi orali combinati. Per ulteriori informazioni vedere i paragrafi 4.3 e 4.4.

Interazioni

Emorragia da sospensione e/o il fallimento del contraccettivo possono derivare da interazioni di altri farmaci (induttori enzimatici) con i contraccettivi orali (vedere paragrafo 4.5).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non si ha a oggi esperienza di sovradosaggio con Lutiz. Sulla base dell'esperienza generale con i contraccettivi orali combinati, i sintomi che possono possibilmente verificarsi in tal caso sono: nausea, vomito e, nelle ragazze giovani, lievi sanguinamenti vaginali. Non vi sono antidoti e l'ulteriore trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica (ATC): progestinici ed estrogeni, combinazione fissa.
Codice ATC: G03AA12.

Pearl *Index* per l'insuccesso del metodo: 0,41 (limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95%: 0,85).

Pearl *Index* complessivo (insuccesso del metodo + errore della paziente): 0,80 (limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95%: 1,30).

L'effetto contraccettivo di Lutiz si basa sull'interazione di vari fattori, i più importanti dei quali sono l'inibizione dell'ovulazione e i cambiamenti che si verificano a livello dell'endometrio.

In uno studio di inibizione dell'ovulazione per 3 cicli che confronta il drospirenone 3 mg / etinilestradiolo 0,020 mg in un regime di 24 giorni e 21 giorni, il regime di 24 giorni è stato associato con una maggiore soppressione dello sviluppo follicolare. Dopo aver introdotto intenzionalmente errori di assunzione durante il terzo ciclo di trattamento, una maggiore percentuale di donne nel regime di 21 giorni ha mostrato attività ovarica inclusa l'ovulazione rispetto alle donne che seguivano il regime di 24 giorni. L'attività ovarica ritornava ai livelli di pre-trattamento durante il ciclo post-trattamento nel 91,8% delle donne che avevano seguito.

Lutiz è un contraccettivo orale combinato contenente etinilestradiolo e il progestinico drospirenone. Alla dose terapeutica, il drospirenone possiede anche proprietà antiandrogene e deboli proprietà antimineralcorticoidi. Esso è privo di attività estrogenica, glucocorticoide e antiglicocorticoide. Questo conferisce al drospirenone un profilo farmacologico molto simile a quello del progesterone naturale.

Dati provenienti da studi clinici indicano che le deboli proprietà antimineralcorticoidi di Lutiz si traducono in una debole attività antimineralcorticoide.

L'efficacia e la sicurezza di Lutiz nelle donne con acne vulgaris moderata sono state valutate in due studi multicentrici, in doppio cieco, randomizzati, controllati con placebo.

Dopo sei mesi di trattamento, Lutiz ha mostrato una maggiore riduzione rispetto al placebo, statisticamente significativa, del 15,6% (49,3% contro 33,7%) delle lesioni infiammatorie, del 18,5% (40,6% contro 22,1%) delle lesioni non infiammatorie e del 16,5% (44,6% contro 28,1%) del numero totale delle lesioni. Inoltre, una maggiore percentuale di soggetti, l'11,8% (18,6% contro 6,8%), ha ottenuto il punteggio della scala ISGA (Investigator's Static Global Assessment, valutazione globale statica dello sperimentatore) di "libera" o "quasi libera".

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Drospirenone

Assorbimento

Dopo somministrazione orale il drospirenone viene assorbito rapidamente e quasi completamente. Le massime concentrazioni del principio attivo nel siero di circa 38 ng/ml vengono raggiunte 1-2 ore dopo singola assunzione. La biodisponibilità è compresa fra il 76 e l'85%. La contemporanea ingestione di cibo non ha alcuna influenza sulla biodisponibilità del drospirenone.

Distribuzione

Dopo somministrazione orale, i livelli di drospirenone nel siero diminuiscono con un'emivita terminale di 31 ore. Il drospirenone si lega all'albumina sierica, ma non alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) o alla globulina legante i corticoidi (CBG). Solamente il 3-5% delle concentrazioni totali del principio attivo nel siero sono presenti sotto forma di steroide libero. L'aumento della SHBG indotto dall'etinilestradiolo non influenza il legame del drospirenone con le proteine sieriche. Il volume apparente di distribuzione medio del drospirenone è di $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale il drospirenone viene completamente metabolizzato. I principali metaboliti nel plasma sono la forma acida del drospirenone, prodotto dall'apertura dell'anello

lattonico, e il 4,5-diidro-drospirenone-3-solfato, entrambi prodotti senza coinvolgimento del sistema del P450. Il drospirenone viene metabolizzato in minor misura dal citocromo P450 3A4 e si è dimostrato in grado di inibire questo enzima ed i citocromi P450 1A1, P450 2C9 e P450 2C19 *in vitro*.

Eliminazione

La clearance metabolica del drospirenone nel siero è di $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Il drospirenone viene escreto in forma immodificata solamente in tracce. I metaboliti del drospirenone vengono escreti con le feci e con le urine in un rapporto di circa 1,2 - 1,4. L'emivita di escrezione dei metaboliti con le urine e le feci è di circa 40 ore.

Condizioni di steady-state

Durante un ciclo di trattamento, concentrazioni sieriche massime allo steady-state di drospirenone di circa 70 ng/ml vengono raggiunte dopo circa 8 giorni di trattamento. Si verifica un accumulo di livelli sierici di drospirenone secondo un fattore pari a circa 3, come conseguenza del rapporto tra l'emivita e l'intervallo tra le somministrazioni.

Popolazioni speciali

compromissione renale

I livelli sierici di drospirenone allo steady-state nelle donne con lieve compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina CL_{cr} , 50-80 mL/min) sono risultati paragonabili a quelli delle donne con funzionalità renale normale. I livelli sierici di drospirenone sono stati in media del 37% più alti nelle donne con compromissione della funzionalità renale moderata (CL_{cr} , 30-50 mL/min) rispetto a quelli delle donne con funzionalità renale normale. Il trattamento con drospirenone è risultato anche ben tollerato dalle donne con funzionalità renale lievemente e moderatamente compromessa. Il trattamento con drospirenone non ha mostrato nessun effetto clinicamente significativo sulla concentrazione sierica di potassio.

Compromissione epatica

In uno studio per dose singola in volontarie con moderata compromissione della funzionalità epatica la clearance orale (CL/F) era diminuita di circa il 50% rispetto a quella delle pazienti con funzionalità epatica normale. La riduzione della clearance osservata nelle volontarie con moderata compromissione della funzionalità epatica non ha dato luogo a evidenti differenze in termini di concentrazioni sieriche di potassio. Anche in presenza di diabete e trattamento concomitante con spironolattone (due fattori che possono predisporre ad iperkaliemia) non è stato osservato un aumento del potassio sierico al di sopra del limite superiore di normalità. Si può concludere che il drospirenone è ben tollerato nelle pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve o moderata (Child-Pugh B).

Gruppi etnici

Non sono state osservate differenze cliniche rilevanti nella farmacocinetica del drospirenone o dell'etinilestradiolo tra le donne giapponesi e caucasiche.

Etinilestradiolo

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, l'etinilestradiolo viene assorbito rapidamente e completamente. Concentrazioni sieriche massime di circa 33 pg/ml vengono raggiunte entro 1-2 ore dopo singola assunzione. La biodisponibilità assoluta è di circa il 60%, come conseguenza di una coniugazione presistemica e del metabolismo di primo passaggio. La contemporanea ingestione di cibo ha ridotto la biodisponibilità dell'etinilestradiolo in circa il 25% dei soggetti studiati, mentre non è stato osservato nessun cambiamento negli altri.

Distribuzione

I livelli sierici di etinilestradiolo diminuiscono con andamento bifasico e la fase terminale di eliminazione è caratterizzata da un'emivita di circa 24 ore. L'etinilestradiolo è in gran parte legato all'albumina sierica (circa il 98,5%), ma in modo aspecifico, e induce un aumento nelle concentrazioni sieriche della SHBG e della globulina legante i corticoidi (CBG). È stato calcolato un volume apparente di distribuzione di circa 5 l/kg.

Biotrasformazione

L'etinilestradiolo è soggetto a coniugazione presistemica sia nella mucosa dell'intestino tenue sia nel fegato. L'etinilestradiolo è metabolizzato principalmente mediante idrossilazione aromatica, ma si forma una grande varietà di metaboliti idrossilati e metilati, che sono presenti sia come metaboliti liberi sia come coniugati con glucuronidi e solfati. La clearance metabolica dell'etinilestradiolo è di circa 5 ml/min/kg.

Eliminazione

L'etinilestradiolo non viene escreto in forma immodificata in misura significativa. I metaboliti dell'etinilestradiolo vengono escreti secondo un rapporto urina/bile di 4:6. L'emivita di escrezione dei metaboliti è di circa 1 giorno.

Condizioni in Steady-State

Le condizioni di steady-state si raggiungono durante la seconda metà di un ciclo di trattamento e i livelli di etinilestradiolo nel siero si accumulano secondo un fattore compreso approssimativamente tra 2,0 e 2,3.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli animali di laboratorio gli effetti del drospirenone e dell'etinilestradiolo sono limitati a quelli associati alla loro riconosciuta attività farmacologica. In particolare, gli studi di tossicità riproduttiva hanno rivelato negli animali effetti embriotossici e fetotossici che sono considerati specie-specifici. A esposizioni superiori a quelle che si verificano nelle utilizzatrici di Lutiz, si sono osservati effetti sulla differenziazione sessuale nei feti di ratto, ma non nella scimmia.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse rivestite con film attive (rosa)

- **Nucleo della compressa:**
 - Lattosio monoidrato
 - Amido pregelatinizzato (mais)
 - Povidone K-30 (E1201)
 - Croscarmellosa sodica
 - Polisorbato 80
 - Magnesio stearato (E572)

- **Rivestimento della compressa:**
 - Alcol polivinilico
 - Titanio diossido (E171)
 - Macrogol 3350
 - Talco
 - Ferro ossido giallo (E172)
 - Ferro ossido rosso(E172)
 - Ferro ossido nero (E172).

Compresse rivestite con film di placebo (bianche)

- **Nucleo della compressa:**
 - Lattosio anidro
 - Povidone (E1201)
 - Magnesio stearato (E572)

- **Rivestimento della compressa:**

- Alcol polivinilico
- Titanio diossido (E171)
- Macrogol 3350
- Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters in PVC/PVdC-Al da trasparente a leggermente opaco. Ogni blister contiene 24 compresse rivestite con film attive di colore rosa e 4 compresse rivestite con film di placebo di colore bianco.

Confezioni da:

- 1 x 28 compresse rivestite con film.
- 3 x 28 compresse rivestite con film.
- 6 x 28 compresse rivestite con film.
- 13 x 28 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l.
Via Messina, 38
20154 Milano
Italia

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

AIC N.

041316011 "0.02 mg/3 mg compresse rivestite con film" 1 X 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL

041316023 "0.02 MG/3 MG compresse rivestite con film" 3 X 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL

041316035 "0.02 MG/3 MG compresse rivestite con film" 6 X 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL

041316047 "0.02 MG/3 MG compresse rivestite con film" 13 X 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

GU n.35 del 11/02/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco