RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lusine 0,03 mg/3 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,03 mg di etinilestradiolo e 3 mg di drospirenone.
Eccipiente con effetti noti:
Lattosio monoidrato 62 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.
Compresserivestite con film gialle e rotonde.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccezione orale.
La decisione di prescrivere Lusine 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 Lusine e quello associato ad altri COC (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Come assumere Lusine

Le compresse devono essere assunte ogni giorno circa alla stessa ora, se necessario con una piccola quantità di liquido, e nell'ordine indicato sulla confezione blister. Una compressa deve essere assunta giornalmente per 21 giorni consecutivi. Ciascuna confezione successiva deve essere iniziata dopo un intervallo libero da pillola di sette giorni, durante il quale si verifica di solitoun sanguinamento da sospensione. Questo inizia di solito a 2-3 giorni di distanza dall'assunzione dell'ultima compressa e può non essere ancora terminato prima dell'inizio della confezione successiva.

Come iniziare il trattamento con Lusine

- 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 della mestruazione).

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

Documento reso disponibile da AIFA il 07/07/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La donna deve iniziare il trattamento conLusine preferibilmente il giorno dopo l'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente i principi attivi) del precedente COC, o comunque entro il giorno successivoil consueto intervallo libero da pillola o successivol'ultima compressa di placebo del precedente COC. Nel caso sia stato usato un anello vaginale o un cerotto transdermico, la donna deve iniziare il trattamento conLusine preferibilmente il giorno della rimozione, o comunque entroil giorno in cui deve 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 deveessere praticata l'iniezione successiva) a Lusine,tuttavia, in tutti questi casi, deve essere avvertita di adottare un metodo contraccettivo supplementare di barriera 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 avvertitadiiniziare 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 contraccettivo supplementare di barriera per i primi 7 giorni. Tuttavia, se nel frattempo si fossero avutirapporti sessuali, è necessario escludere una gravidanza, oppure attendere la mestruazione successiva, prima di iniziare a usare il COC.

Per le donne che allattano al seno vedere paragrafo 4.6.

Comportamento in caso di mancata assunzionedelle compresse

Se il ritardo nell'assunzione di una compressa è **inferiore alle 12 ore**, la protezione contraccettiva non si riduce. La donna deve assumere la compressa appena se ne ricorda e deve quindi assumere le compresse successive alla stessa ora.

Se il ritardo nell'assunzione di una compressa è **superiore alle 12 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 7 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:

- **1ª settimana**

La compressa dimenticata deve essere assunta non appena la donna se ne ricorda, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Quindi si deve continuare ad assumere le compresse alla stessa ora. Inoltre, per i successivi 7 giorni deve essereadottatoun metodo contraccettivo di barriera, come il profilattico. Se nei 7 giorni precedenti si sono avuti rapporti sessuali, deve essere presa in considerazione la possibilità che si sia instaurata una gravidanza. Quanto maggiore è il numero di compresse dimenticate e più tale dimenticanza è vicina all'intervallo libero da pillola, tanto più elevato è il rischio di gravidanza.

- **2ª settimana**

Documento reso disponibile da AIFA il 07/07/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

- **3ª settimana**

Considerata l'imminenza dell'intervallo di 7 giorni libero da pillola, il rischio di ridotta affidabilità contraccettiva è maggiore. 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 tutte le compresse siano state assunte correttamente. In caso contrario, si deve seguire la prima delle due opzioni e adottare misure contraccettive supplementari nei 7 giorni seguenti.

1. La compressa dimenticata deve essere assunta non appena la donna se ne ricorda, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Quindi si deve continuare ad assumere le compresse alla stessa ora. La confezione successiva deve essere iniziata immediatamente dopo la fine di quella in uso, cioè senza osservare alcuna pausa fra le due confezioni. È improbabile che si verifichi emorragia da sospensione prima del termine della seconda confezione; tuttavia, durante l'assunzione delle compresse, possonopresentarsi spotting o sanguinamento da rottura.

2. Si può anche avvertiredi interrompere l'assunzione delle compresse della confezione in uso. Si deve osservare un intervallo libero da pillola che duri fino a 7 giorni, compresi quelli nei quali sono state dimenticate le compresse, e successivamente riprendere con una nuova confezione.

Se la donna ha dimenticato di prendere alcune compresse e nel primo regolare intervallo liberoda pillola non si presenta emorragia da sospensione, deve essere considerata la possibilitàdi una gravidanza in atto.

Avvertenzein 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, deve essere assunta quanto prima una nuova compressa (sostitutiva). Se possibile, la nuova compressa deve essere assunta entro 12 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 più mancata assunzione delle compresse".Se non si vuole modificare il consueto schema posologico, si deveprelevare la(e) compressa(e) necessaria(e) da un'altra confezione.

Come posticipareun'emorragia da sospensione

Per ritardare una mestruazione la donnadeve continuare con un'altra confezione di Lusine senza osservare l'intervallo libero da pillola. L'assunzione può essere proseguita per il tempo desiderato fino alla fine della seconda confezione. Durante l'assunzione prolungata, la donna può presentare sanguinamenti da rottura o spotting. L'assunzione di Lusine deve riprendere regolarmente dopo l'intervallo di 7 giorni libero da pillola.

Per spostare le mestruazioni a un altro giorno della settimana rispetto a quello in cui si verificano con lo schema attuale, si può abbreviare il primo intervallo libero da pillola per i giorni desiderati. Quanto più breve sarà tale intervallo, tanto maggiore sarà la possibilità di non presentare emorragia da sospensione, ma sanguinamenti da rottura o spotting durante la confezione successiva (come quando si vuole ritardare la mestruazione).

Popolazione pediatrica
Non c'è un uso rilevante di Lusine nella popolazione pediatrica (prima della pubertà).

Documento reso disponibile da AIFA il 07/07/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Metodo di somministrazione
Via di somministrazione: uso orale.

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi orali 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 Avvertenza speciali e precauzioni di impiego)
  - Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4Avvertenza speciali e precauzioni di impiego)

- 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 (*transientischaemicattack*, 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

- Grave patologiaepatica in atto o pregressa, fino al ritorno alla normalità dei valori della funzionalità epatica;
- Insufficienza renale grave o acuta;
- Tumori epatici (benigni o maligni) in atto o pregressi;
- Patologie maligne accertate o sospette, dipendenti dagli steroidi sessuali (per es. degli organi genitali o della mammella);
- Sanguinamento della vagina non diagnosticato;
- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze

Documento reso disponibile da AIFA il 07/07/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

- **Risk of venous thromboembolism (VTE)**

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 Lusine 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 Lusine, 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 COCviene 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 ciascuna donna , però, il rischio può essere molto superiore, a seconda dei suoi fattori di rischio sottostanti (vedere oltre).

Si stima 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 6 donne che usano un COC contenente levonorgestrel.

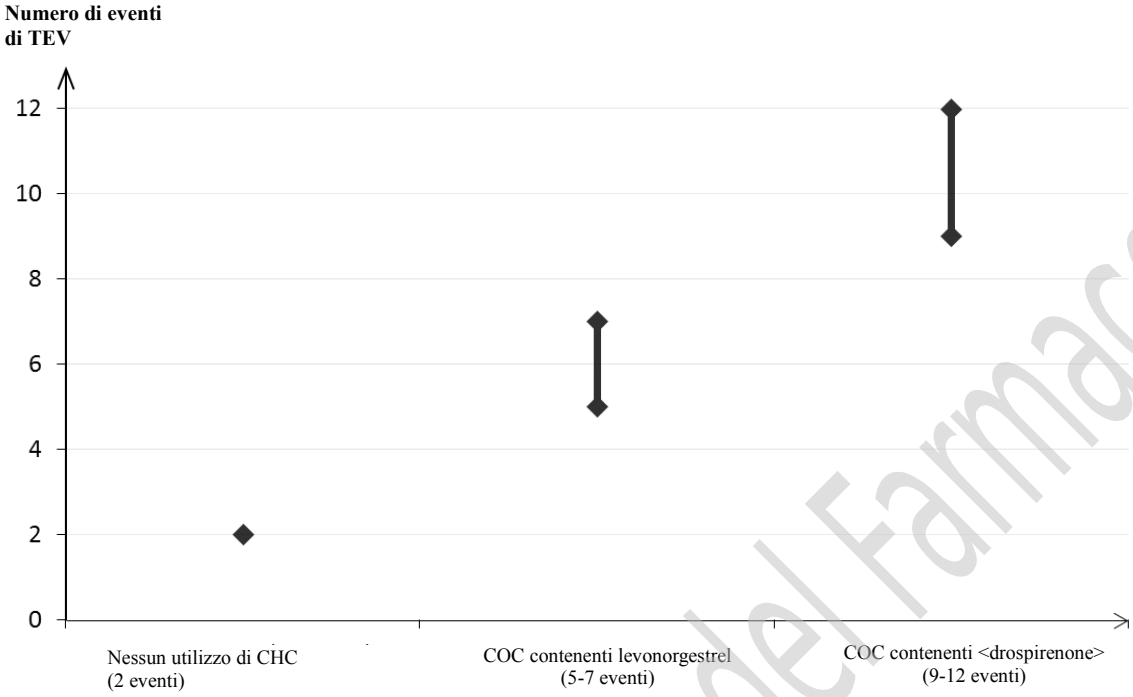
In entrambi i casi, il numero di TEV all'anno è inferiore al numero previsto in gravidanza o nel periodo post-parto.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/07/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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).

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

Tabella: Fattori di rischio di TEV

Fattore di rischio	Commento
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata , interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore	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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/07/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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	metodo contraccettivo. Se Lusine non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Altre condizioni mediche associate a TEV	Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni

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

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

Sintomi di TEV (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare)

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

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

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

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere:

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/07/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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). Lusine 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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/07/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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.

In caso di terapia anticoagulante (cumarinici),deve essere adottato un adeguatometodo contraccettivo alternativo a causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarinici).

- **Tumori**

In alcuni studi epidemiologici è stato segnalatoun aumentato rischio di cancro della cervice nelle utilizzatrici di COC 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 qualiil papilloma virus umano (HPV).

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che usano correntemente COC 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 COC. 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 COC 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

Documento reso disponibile da AIFA il 07/07/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

della mammella nelle donne che usano COC, agli effetti biologici degli stessi o a una combinazione di entrambi i fattori. Il cancro mammario diagnosticato nelle utilizzatrici di COC tende a essere clinicamente meno avanzato rispetto a quello diagnosticato nelle donne che non ne hanno mai fatto uso.

Nelle donne che assumono COC sono stati segnalatiraramente 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 presoin considerazione il tumore epatico.

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

- **Altre condizioni**

La componente progestinica di Lusine 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 contemporaneamentemedicinali risparmiatori di potassio, i livelli sierici di potassio sono aumentati leggermente, ma non in modo significativo, durante la somministrazione di drospirenone. Quindi, si raccomandadi controllare il potassio sierico durante il primo ciclo di trattamento nelle pazienti che presentano insufficienza renale e che hannoun 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 anamnesifamiliare di tale condizione, possono presentare un rischio aumentatodi pancreatite durante l'uso di COC.

Benché in molte donne che assumono COC 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 COC. Se, durante l'uso di un COC in una paziente con pre-esistente ipertensione, valori della pressione sanguigna costantemente elevati o un incremento significativo della pressione sanguigna non rispondono adeguatamente al trattamentoanti-ipertensivo, il COC deve essere sospeso. Se ritenuto appropriato, l'impiego del COC può essere ripreso qualora, a seguito di terapia antiipertensiva, la pressione sanguigna si sia normalizzata.

Sia durante la gravidanza sia durante l'assunzione di COC è stata segnalatacomparsa o aggravamento delle condizioni di seguito elencate,tuttavia, le prove di un'associazione con l'uso dei COC non sono decisive: ittero e/o prurito da colestasi, formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitico-uremica, corea di Sydenham, herpes gravidico, 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 COC fino a quando gli indici di funzionalità epatica non siano tornati alla norma. La ricomparsa di ittero colestatico e/o prurito da colestasi precedentementemanifestatosi in gravidanza o durante un precedente trattamento con steroidi sessuali richiede l'interruzione del COC.

Sebbene i COC 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 COC a basso dosaggio (contenenti <0,05 mg di etinilestradiolo). Tuttavia, le donne diabetiche devono essere attentamente osservate, specialmente all'inizio del trattamento con COC.

Durante l'uso di COC è stato segnalatoaggravamento della depressione endogena, dell'epilessia, del morbo di Crohn e della colite ulcerosa.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/07/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 COC.

Questo medicinale contiene 62 mg di lattosio per compressa. 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 Lusine 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 Lusine 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 COC può essere ridotta in caso di, ad esempio, dimenticanza delle compresse (vedere paragrafo 4.2), di disturbi gastro-intestinali (vedere paragrafo 4.2) o di somministrazione contemporanea di altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Ridotto controllo del ciclo

Con tutti i COC possono verificarsi sanguinamenti irregolari (spotting o emorragia da rottura), specialmente nei primi mesi d'uso. Pertanto, la valutazione di eventuali perdite ematiche irregolari ha significato solo dopo un periodo di adattamentodi 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 adeguateper escludere forme maligne o una gravidanza.Questo può includere il raschiamento.

In alcune donne può non verificarsi sanguinamento da sospensione durante l'intervallo libero da pillola. Se il COC è stato assunto secondo le indicazioni descrittenel paragrafo 4.2, è improbabile che la donna sia incinta. Tuttavia, se prima della mancata emorragia da sospensione il COC 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 delCOC.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Nota: devono essere consultate le informazioni suimedicinali concomitantiper identificare possibili interazioni.

- Effettidi altri medicinali su Lusine

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

Documento reso disponibile da AIFA il 07/07/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 induttori enzimatici 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 della 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 libero da pillola.

Il trattamento a lungo termine
Alle donne in trattamento a lungo termine con i principi attivi ad induzione enzimatica si consiglia un ulteriore metodo contraccettivonon ormonale affidabile.

Le seguenti interazioni sono state segnalate in letteratura.

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

Sostanze con effetti variabili sulla clearance dei COC:

Quando co-somministrate 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 concomitantedi 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 contraccettivo di barriera.

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.

- Effettidi Lusinesu 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 sudonne 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

Documento reso disponibile da AIFA il 07/07/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Lusinecon antagonisti dell'aldosterone o diuretici risparmiatori di potassio non è stato studiato. In questo caso, deve esserecontrollatoil 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 (carrier), 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 di norma. 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

Lusine non è indicato in gravidanza.

In caso di gravidanza durante l'utilizzo di Lusine, 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 COC prima della gravidanza, né effetti teratogeni in caso di assunzione accidentale di COC 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 COC durante la gravidanza non ha fornito alcuna prova di un reale effetto avversonell'uomo.

I dati disponibili sull'uso di Lusine in gravidanza sono troppo limitati per poter trarre conclusioni circa gli effetti negativi di Lusine 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 Lusine (vedere paragrafo 4.2. e 4.4).

Allattamento

La lattazione può essere influenzata dai COC, in quanto questi possono ridurrela quantità e modificare la composizione del latte materno. Quindi,non è raccomandato l'uso dei COC fino al termine dell'allattamento al seno. Modeste quantità di steroidi ad azione contraccettiva e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte materno durante l'uso di COC. Tali quantità possono avere effetti sul bambino.

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

Non sono stati effettuatistudi 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 COC.

4.8 Effetti indesiderati

Durante l'uso di Lusine sono state segnalatele seguenti reazioni avverse al farmaco:

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza delle reazioni avverse**		
	Comune	**Non comune**	**Raro**
	≥1/100	< 1/100, ≥1/1000	< 1/1000

Documento reso disponibile da AIFA il 07/07/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità Asma
Patologie endocrine	Disturbi mestruali Emorragie intermestruali Dolore al seno		Secrezione mammaria
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Umore depresso	Alterazioni della libido	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Ipoacusia
Patologie vascolari	Emicrania	Ipertensione Ipotensione	Tromboemboliaatriale, Tromboembolia venosa.
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne Eczema Prurito	Eritema nodoso Eritema multiforme
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Leucorrea Candidosivaginale	Vaginite	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Ritenzione idrica Variazioni del peso corporeo	

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 utilizzatrici di COC sono state segnalatele seguenti reazioni avverse gravi, discusse nel paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego":

- disturbi tromboembolici venosi;
- disturbi tromboembolici arteriosi;
- ipertensione;
- tumori epatici;
- insorgenza o aggravamento di condizioni per le quali l'associazione con l'uso dei COC non è dimostrata: morbo di Crohn, colite ulcerosa, epilessia, emicrania, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistemico, herpes gravidico, corea di Sydenham, sindrome emolitico-uremica, ittero colestatico;
- cloasma;
- disturbi cronici o acuti della funzionalità epatica possono richiedere l'interruzione dei COC 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 COC. Per ulteriori informazioni vedere i paragrafi 4.3 e 4.4.

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Documento reso disponibile da AIFA il 07/07/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 Sito web: http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9 Sovradosaggio

Non si ha a oggi esperienza di sovradosaggio con Lusine. 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'ulterioretrattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprieta' farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica (ATC): progestinici ed estrogeni, combinazioni fisse.
Codice ATC: G03AA12.
Pearl Index per l'insuccesso del metodo: 0,09 (limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95%: 0,32).
Pearl Index complessivo (insuccesso del metodo + errore della paziente): 0,57 (limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95%: 0,90).

L'effetto contraccettivo di Lusine 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.

Lusine 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 antiglucocorticoide. Questo conferisce al drospirenone un profilo farmacologico molto simile a quello del progesterone naturale.

Dai dati degli studi clinici sembra che le deboli proprietà antimineralcorticoidi di Lusine si traducano in una debole attività antimineralcorticoide.

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 circa 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 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±1,2 l/kg.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/07/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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±0,2 ml/min/kg. Il drospirenone viene escretoin forma immodificata solamente in tracce. I metaboliti del drospirenone vengono escreticon 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 drospirenonesecondo un fattore pari a circa 3, come conseguenza del rapporto tra l'emivita e l'intervallo tra le somministrazioni.

Popolazioni speciali

Effetto dellacompromissione della funzionalitàrenale

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 drospirenoneè 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.

Effetto dellacompromissione della funzionalitàepatica

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 evidentidifferenze 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 l'ingestione, l'etinilestradiolo viene assorbito rapidamente e completamente. Dopo la somministrazione di 30 mcg, concentrazioni plasmatiche di picco di 100 pg/ml si raggiungono 1-2 ore dopo

Documento reso disponibile da AIFA il 07/07/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

l'ingestione. L'etinilestradiolo subisce un marcato effetto di primo passaggio che mostra una grande variabilità inter-individuale. La biodisponibilità assoluta è di circa il 45%.

Distribuzione

L'etinilestradiolo ha un volume apparente di distribuzione di 5 l/kg e un legame alle proteine plasmatiche di circa il 98%. L'etinilestradiolo induce la sintesi epatica della SHBG e della CBG. Durante il trattamento con 30 mcgdi etinilestradiolo, la concentrazione plasmatica della SHBG aumenta da 70 a circa 350 nmol/l.
L'etinilestradiolo passa in piccole quantità nel latte materno (0,02% della dose).

Biotrasformazione

L'etinilestradiolo viene metabolizzato completamente (clearance metabolica plasmatica 5 ml/min/kg).

Eliminazione

L'etinilestradiolo non viene escretoin forma immodificata in misura significativa. I metaboliti dell'etinilestradiolo vengono escretisecondo un rapporto urina/bile di 4:6. L'emivita di escrezione dei metaboliti è di circa 1 giorno. L'emivita di eliminazione è di 20 ore.

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 1,4 e 2,1.

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 Lusine, si sono osservati effetti sulla differenziazione sessuale nei feti di ratto, ma non nella scimmia.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Lattosio monoidrato
Amido di mais
Amido pregelatinizzato (mais)
Crospovidone
Povidone
Polisorbato 80
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:
Alcool polivinilico parzialmente idrolizzato
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350
Talco
Ferro ossido giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Documento reso disponibile da AIFA il 07/07/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 delcontenitore

Blister in lamina di alluminio e PVC/PVDC.

Confezioni da:
1 x 21 compresse rivestite con film.
2 x 21 compresse rivestite con film.
3 x 21 compresse rivestite con film.
6 x 21 compresse rivestite con film.
13 x 21 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l.
Piazzale Luigi Cadorna, 4
20123 Milano

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

AIC n. 041716010-0,03/3 mg compresse rivestite con film 1X21 compresse in blister PVC/PVDC-AL
AIC n. 041716022-0,03/3 mg compresse rivestite con film 2X21 compressein blister PVC/PVDC-AL
AIC n. 041716034-0,03/3 mg compresse rivestite con film 3X21 compressein blister PVC/PVDC-AL
AIC n. 041716046-0,03/3 mg compresse rivestite con film 6X21 compressein blister PVC/PVDC-AL
AIC n. 041716059-0,03/3 mg compresse rivestite con film 13X21 compresse in blister PVC/PVDC-AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Maggio 2012/……

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/07/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).