

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

Livestra 0,10 mg/0,02 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,10 mg di levonorgestrel e 0,02 mg di etinilestradiolo.

Eccipienti con effetti noti:

ogni compressa contiene 89,38 mg di lattosio anidro.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rotonde di colore rosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione orale

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Come prendere Livestra

Le compresse devono essere assunte per via orale seguendo l'ordine indicato sul blister, ogni giorno all'incirca alla stessa ora, se necessario con un po' di liquido. Le compresse devono essere prese ogni giorno per 21 giorni consecutivi. Le confezioni successive devono essere iniziate dopo un intervallo di 7 giorni libero da pillola, durante il quale generalmente si manifesta un sanguinamento da sospensione. Tale sanguinamento in genere si presenta dopo 2-3 giorni dall'ultima compressa e potrebbe essere ancora presente al momento di iniziare la confezione successiva.

Come iniziare il trattamento con Livestra

- Nessun precedente trattamento contraccettivo ormonale (nel mese precedente)
L'assunzione delle compresse deve iniziare il primo giorno del ciclo naturale della donna (cioè il primo giorno della mestruazione). È possibile iniziare anche tra il 2° e il 5° giorno ma, in questo caso, si raccomanda di impiegare anche un metodo contraccettivo di barriera durante i primi 7 giorni del primo ciclo di assunzione delle compresse.

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

L'uso di Livestra deve preferibilmente iniziare il giorno dopo l'ultima compressa attiva del precedente contraccettivo orale combinato (o dopo la rimozione dell'anello o del cerotto) o, al più tardi, il giorno dopo il consueto intervallo libero da pillola (libero da anello, libero da cerotto) o il giorno dopo l'ultima compressa di placebo del precedente contraccettivo ormonale.

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

La donna può passare a Livestra in qualsiasi momento se proviene dalla minipillola (da un impianto o da un IUS il giorno della sua rimozione, da un iniettabile il giorno in cui dovrebbe essere praticata la successiva iniezione), ma in ogni caso deve essere avvertita di usare anche un metodo contraccettivo di barriera per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

- Dopo un aborto al primo trimestre

È possibile iniziare l'assunzione delle compresse immediatamente. Non sono necessarie ulteriori misure contraccettive.

- Dopo il parto o un aborto al secondo trimestre

Per le donne che allattano si veda il paragrafo 4.6 "Gravidanza e allattamento".

L'assunzione delle compresse deve iniziare dal 21° al 28° giorno successivo al parto o ad un aborto al secondo trimestre. Se l'assunzione viene posticipata, deve essere utilizzato anche un metodo di barriera nei primi 7 giorni di assunzione delle compresse. Tuttavia, se nel frattempo la donna ha avuto rapporti sessuali, prima di iniziare l'assunzione del contraccettivo orale combinato deve escludere una gravidanza o si deve attendere la comparsa della successiva mestruazione.

Compresse dimenticate

Livestra contiene una dose molto bassa di entrambi gli ormoni e, pertanto, il margine di efficacia contraccettiva è ridotto se si dimentica una compressa.

Se il ritardo nell'assunzione di una qualunque delle compresse è **inferiore alle 12 ore**, la protezione contraccettiva non risulta ridotta. La donna deve assumere la compressa dimenticata non appena se ne ricorda e, quindi, assumere le compresse successive secondo il ritmo consueto.

Se il ritardo nell'assunzione di una qualunque delle compresse è **superiore alle 12 ore**, la protezione contraccettiva può risultare ridotta. Nei casi in cui si siano dimenticate delle compresse, si applicano le due regole basilari di seguito indicate:

1. l'assunzione delle compresse non può essere sospesa per più di 7 giorni consecutivi;
2. per ottenere un'adeguata soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, è necessario assumere ininterrottamente le compresse per 7 giorni.

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

Settimana 1

La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Deve quindi continuare l'assunzione delle altre compresse secondo il ritmo consueto. Inoltre, nei successivi 7 giorni deve essere impiegato un metodo

contraccettivo di barriera, come ad esempio un profilattico. Se nei 7 giorni precedenti la donna ha avuto rapporti sessuali, si deve prendere in considerazione la possibilità che si sia instaurata una gravidanza. Maggiore è il numero di compresse dimenticate, e più erano vicine all'intervallo libero da pillola, maggiore è il rischio di gravidanza.

Settimana 2

La donna deve prendere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Deve quindi continuare l'assunzione delle altre compresse secondo il ritmo consueto. Non è necessario impiegare alcun metodo contraccettivo aggiuntivo, a condizione che nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata la donna abbia assunto correttamente le compresse. Nel caso in cui non abbia assunto correttamente le compresse, o se le compresse dimenticate fossero più di una, alla donna deve essere raccomandato l'impiego di precauzioni aggiuntive per 7 giorni.

Settimana 3

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 della pillola, si può ancora prevenire la riduzione della protezione contraccettiva. Adottando una delle seguenti opzioni non vi è pertanto necessità di usare metodi contraccettivi aggiuntivi, purché nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata tutte le compresse siano state assunte correttamente. In caso contrario, si deve raccomandare alla donna di seguire la prima delle due opzioni e di usare anche precauzioni aggiuntive nei successivi 7 giorni:

1. La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Deve quindi continuare l'assunzione delle altre compresse secondo il ritmo consueto. La confezione successiva deve essere iniziata subito dopo aver terminato le compresse della precedente confezione, cioè senza osservare intervallo libero da pillola. In questo caso è probabile che non si verifichi sanguinamento da sospensione fino all'esaurimento della seconda confezione; tuttavia, durante l'assunzione delle compresse, la donna può presentare spotting o sanguinamento da rottura.
2. Si può anche sospendere l'assunzione delle compresse della confezione in corso. La donna deve quindi osservare un intervallo libero da pillola di 7 giorni, compresi quelli nei quali sono state dimenticate le compresse, e poi proseguire con una nuova confezione.

Qualora la donna abbia dimenticato di assumere le compresse e, nel primo regolare intervallo libero da pillola non si presenti sanguinamento da sospensione, bisogna considerare l'eventualità di una gravidanza.

Raccomandazioni in caso di disturbi gastrointestinali

In caso di vomito o diarrea grave, l'assorbimento dei principi attivi può non essere completo e devono essere adottate ulteriori misure contraccettive.

Se si verificano vomito o diarrea grave entro 3-4 ore dall'assunzione della compressa, si deve assumere il prima possibile una nuova compressa. Se trascorrono più di 12 ore, la donna deve applicare le raccomandazioni relative alle compresse dimenticate. Se la donna non vuole modificare il consueto schema di assunzione, deve prendere le compresse extra da una nuova confezione.

Come modificare il giorno di inizio o come posticipare una mestruazione

Per posticipare una mestruazione, la donna deve iniziare una nuova confezione immediatamente dopo aver terminato la confezione corrente, senza osservare l'intervallo libero da pillola. Le mestruazioni possono essere posticipate quanto desiderato, ma non oltre la fine della seconda confezione. Durante questo periodo la donna può presentare sanguinamento da rottura o spotting.

L'assunzione regolare di Livestra viene quindi ripresa dopo il normale intervallo di 7 giorni libero da pillola.

Se la donna vuole spostare il giorno di inizio della mestruazione in modo che abbia inizio in un giorno diverso della settimana, può abbreviare la durata del successivo intervallo libero da pillola di quanti giorni desidera. Più breve sarà l'intervallo, maggiore sarà il rischio che non si presenti sanguinamento da sospensione, ma la donna potrà presentare sanguinamento da rottura o spotting durante l'assunzione delle compresse della seconda confezione (come quando si posticipa una mestruazione).

Modo di somministrazione: uso orale

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi orali di tipo combinato non devono essere utilizzati in presenza di una qualunque delle condizioni sotto elencate. Qualora durante l'impiego del contraccettivo orale di tipo combinato compaia per la prima volta una qualunque di queste condizioni, l'assunzione del medicinale deve essere immediatamente interrotta.

- Trombosi venosa in atto o pregressa (trombosi venosa profonda, embolia polmonare).
- Trombosi arteriosa in atto o pregressa (per es. infarto del miocardio) o condizioni prodromiche (per es. angina pectoris e attacco ischemico transitorio).
- Accidente cerebrovascolare presente o pregresso.
- La presenza di un fattore di rischio grave o di più fattori di rischio di trombosi arteriosa:
 - Diabete mellito con sintomi vascolari
 - Grave ipertensione
 - Grave dislipoproteinemia
- Predisposizione ereditaria o acquisita per trombosi venosa o arteriosa, come resistenza alla proteina C attivata (APC), deficit di antitrombina III, deficit di proteina C, deficit di proteina S, iperomocisteinemia ed anticorpi antifosfolipidici (anticorpi anti-cardiolipina, lupus anticoagulante).
- Anamnesi di emicrania con sintomi neurologici focali.
- Pancreatite o anamnesi di tale condizione, se associata a grave ipertrigliceridemia.
- Grave malattia epatica, in atto o pregressa, fino a quando i valori della funzionalità epatica non sono tornati alla norma.
- Presenza o anamnesi di tumori epatici (benigni o maligni).
- Patologie maligne accertate o sospette ormono-dipendenti (per es. degli organi genitali o della mammella).

- Sanguinamento vaginale di natura non accertata.
- Amenorrea di natura non accertata.
- Ipersensibilità ai principi attivi Levonorgestrel ed Etinilestradiolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 .

4.4

- **Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Avvertenze

Qualora sia presente una delle condizioni/ fattori di rischio sotto elencati, i benefici dell'impiego del contraccettivo orale combinato devono essere soppesati rispetto ai possibili rischi di ciascun caso individuale e discussi con la donna prima di decidere di iniziare il trattamento. In caso di peggioramento, esacerbazione o prima comparsa di una qualunque di queste condizioni o dei fattori di rischio, la donna deve contattare il proprio medico. Il medico deve decidere se l'assunzione del contraccettivo orale combinato debba essere interrotta.

- Patologie vascolari

Studi epidemiologici hanno dimostrato che l'incidenza della TEV nelle donne che fanno uso di contraccettivi orali a basso contenuto di estrogeni (<50 µg di etinilestradiolo) è di 20-40 casi per 100.000 anni-donna, ma il valore stimato varia a seconda del progestinico. Questo rispetto ai 5-10 casi per 100.000 anni-donna nelle donne che non ne fanno uso. L'uso di qualsiasi contraccettivo orale combinato comporta un aumento di rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso.

L'aumento di rischio di TEV è maggiore durante il primo anno di uso in una donna che non ha mai fatto uso di contraccettivi orali combinati. Questo aumento di rischio è minore rispetto al rischio di TEV associato alla gravidanza, che è stimato in 60 casi per 100.000 gravidanze. La TEV risulta fatale nel 1-2% dei casi.

Il rischio assoluto complessivo (incidenza) di TEV per contraccettivi orali combinati a base di levonorgestrel con 30 µg di etinilestradiolo è di circa 20 casi per 100.000 anni d'uso.

Studi epidemiologici hanno inoltre associato l'uso di contraccettivi orali combinati ad un aumento del rischio di infarto del miocardio, attacco ischemico transitorio e ictus.

Molto raramente, nelle donne che assumono la pillola, è stata segnalata trombosi a carico di altri distretti vascolari, per es. arterie e vene epatiche, mesenteriche, renali e retiniche. Non vi è consenso sul fatto che la comparsa di questi eventi sia associata all'impiego di contraccettivi ormonali.

Sintomi di trombosi venosa o arteriosa, eventi tromboembolici o accidenti cerebrovascolari possono comprendere:

- inconsueto dolore e/o gonfiore unilaterale ad una gamba
- improvviso forte dolore al petto, che si irradia o meno al braccio sinistro
- improvvisa mancanza di respiro

- tosse che inizia improvvisamente
- mal di testa inusuale, forte e prolungato
- prima comparsa o peggioramento dell'emicrania
- improvvisa perdita parziale o completa della visione
- diplopia
- difficoltà di linguaggio o afasia
- vertigini
- collasso con o senza crisi epilettica focale
- debolezza o marcato intorpidimento che colpisce improvvisamente un lato o una parte del corpo
- disturbi motori
- addome "acuto"

La comparsa di uno o più di questi sintomi può costituire motivo per l'immediata sospensione dell'impiego di Livestra.

Il rischio di complicazioni tromboemboliche venose nelle donne che fanno uso di un contraccettivi orali combinati aumenta con:

- aumento dell'età;
- anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa anche in un fratello o genitore in età relativamente giovane). Se vi è il sospetto di una predisposizione ereditaria, si deve suggerire alla donna di consultare lo specialista prima di decidere di usare qualunque contraccettivo orale combinato;
- immobilizzazione prolungata, importanti interventi chirurgici, qualunque operazione alle gambe o grave trauma. In queste circostanze è raccomandabile sospendere l'assunzione del contraccettivo orale combinato (in caso di chirurgia elettiva almeno quattro settimane prima dell'intervento) e riprenderla non prima che siano trascorse due settimane dalla rimobilizzazione completa. Si possono prendere in considerazione trattamenti antitrombotici se l'assunzione della pillola non è stata sospesa in anticipo;
- obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m²);
- non vi è consenso circa il possibile ruolo di vene varicose e tromboflebiti superficiali nello sviluppo o progressione di trombosi venose.

Il rischio di complicazioni tromboemboliche o di accidenti cerebrovascolari in donne che fanno uso di contraccettivi orali combinati aumenta con:

- aumento dell'età
- abitudine al fumo (alle donne di età superiore ai 35 anni, che desiderano fare uso di un contraccettivo orale combinato, è fortemente consigliato di non fumare)
- dislipoproteinemia
- ipertensione
- emicrania, in particolare emicrania associata a disturbi neurologici focali
- cardiopatia valvolare
- fibrillazione atriale

La presenza di un grave fattore di rischio o di più fattori di rischio di malattia venosa o arteriosa può anche costituire una controindicazione. Si può anche considerare la possibilità di una terapia anticoagulante. Le donne che fanno uso di un contraccettivo orale combinato devono essere specificatamente istruite di contattare il proprio medico in caso di possibili sintomi di trombosi. In caso di trombosi sospetta o confermata, l'uso del contraccettivo orale combinato deve essere interrotto. È necessario ricorrere ad adeguati metodi contraccettivi alternativi poichè la terapia con anticoagulanti (cumarinici) presenta teratogenicità.

Si deve tenere in considerazione l'aumentato rischio di tromboembolia durante il puerperio (vedere sezione 4.6 "Gravidanza e allattamento").

Altre condizioni mediche che sono state associate ad eventi avversi di tipo circolatorio comprendono diabete mellito, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitico-uremica e malattia infiammatoria cronica dell'intestino (morbo di Crohn o colite ulcerosa).

Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'uso di un contraccettivo orale combinato (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può essere motivo per interrompere immediatamente l'assunzione del contraccettivo orale combinato.

Tumori

Alcuni studi epidemiologici hanno riportato un aumentato rischio di sviluppo di cancro alla cervice in donne in trattamento a lungo termine con un contraccettivo orale combinato, ma è ancora controverso quanto questo risultato sia influenzato da effetti confondenti relativi al comportamento sessuale o ad altri fattori come il papilloma virus umano (HPV).

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che fanno attualmente uso di un contraccettivo orale combinato hanno un rischio relativo (RR = 1,24) lievemente aumentato di avere diagnosticato un cancro della mammella e che l'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione del trattamento. Dal momento che nelle donne al di sotto dei 40 anni il cancro mammario è evento raro, il numero di casi in più di cancro mammario diagnosticati nelle donne che assumono o hanno assunto di recente un COC è basso rispetto al rischio complessivo di cancro mammario.

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

Altre condizioni

Donne con ipertrigliceridemia o storia familiare di questa condizione possono presentare un aumentato rischio di pancreatite qualora assumano un contraccettivo orale combinato.

Benché in molte donne che assumono un contraccettivo orale combinato sia stato riscontrato lieve innalzamento della pressione sanguigna, un aumento clinicamente rilevante è evento raro. Solo in questi rari casi l'immediata sospensione del contraccettivo orale combinato è giustificata. Non è stata stabilita correlazione sistematica tra l'uso di un contraccettivo orale combinato e ipertensione clinicamente significativa. Se durante l'uso di un contraccettivo orale combinato, in presenza di preesistente ipertensione, i valori di pressione sanguigna costantemente elevati o un significativo aumento di pressione sanguigna non rispondono adeguatamente a trattamento antiipertensivo, l'assunzione del contraccettivo orale combinato deve essere sospesa. Se appropriato, l'impiego del contraccettivo orale combinato può essere ripreso qualora con la terapia antiipertensiva siano stati ottenuti valori normali di pressione sanguigna.

Sia durante la gravidanza sia durante l'assunzione di un contraccettivo orale combinato è stata segnalata comparsa o aggravamento delle condizioni di seguito elencate; tuttavia non vi è prova conclusiva della correlazione tra dette condizioni e l'uso di un contraccettivo orale combinato: ittero e/o prurito da colestasi; formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitico-uremica, corea di Sydenham, herpes gestationis, perdita dell'udito da otosclerosi, depressione.

Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere l'interruzione del trattamento con il contraccettivo orale combinato finché i marker della funzionalità epatica non siano tornati nella norma. La ricomparsa di ittero colestatico e/o prurito correlato alla colestasi manifestatosi per la prima volta in gravidanza o durante un precedente trattamento con steroidi sessuali impone l'interruzione del contraccettivo orale combinato.

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

Durante l'uso di contraccettivo orale combinato sono stati segnalati peggioramenti della depressione endogena, del morbo di Crohn e della colite ulcerosa.

Può comparire occasionalmente cloasma, soprattutto nelle donne con storia di cloasma gravidico. Durante l'assunzione di un contraccettivo orale combinato, le pazienti con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette.

Nelle donne affette da angioedema ereditario esogeno, gli estrogeni possono causare o aggravare i sintomi di angioedema.

Questo medicinale contiene lattosio. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, che assumono una dieta priva di lattosio devono tenere conto di ciò.

Esame/consulto medico

Prima di iniziare o di ricominciare la somministrazione di Livestra si deve raccogliere una completa anamnesi medica (anche familiare) e deve essere esclusa la presenza di una gravidanza in corso. Deve essere misurata la pressione sanguigna e deve essere effettuato un esame obiettivo, secondo quanto indicato nelle Controindicazioni (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni") e nelle Avvertenze (vedere paragrafo 4.4 "Speciali avvertenze e precauzioni d'impiego"). Bisogna inoltre istruire la donna a leggere attentamente il foglio illustrativo ed a seguire le raccomandazioni che vengono fornite. La frequenza ed il tipo degli ulteriori controlli periodici devono essere basati su linee guida prestabilite ed adattati individualmente alla donna.

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

Riduzione dell'efficacia

L'efficacia dei contraccettivi orali combinati può diminuire in caso di mancata assunzione di compresse, vomito o diarrea o assunzione contemporanea di altri medicinali.

Diminuzione del controllo del ciclo

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

Se i sanguinamenti irregolari persistono o si manifestano dopo cicli precedentemente regolari, si deve prendere in considerazione una causa non ormonale e, per escludere malignità o una gravidanza, debbono essere attuate misure diagnostiche adeguate. Queste possono comprendere il raschiamento.

In alcune donne può non presentarsi sanguinamento da sospensione durante l'intervallo libero da pillola. Se il contraccettivo orale combinato è stato assunto secondo quanto descritto nella sezione 4.2 "Posologia e modalità di somministrazione" è improbabile che si sia instaurata una gravidanza. Tuttavia se prima del mancato sanguinamento da sospensione il contraccettivo orale combinato non è stato assunto secondo queste indicazioni o se i sanguinamenti da sospensione non verificatisi sono due, prima di continuare a prendere il contraccettivo orale combinato si deve escludere una gravidanza.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nota: le informazioni sulla prescrizione di farmaci concomitanti devono essere consultate per identificare potenziali interazioni.

Effetti di altri medicinali su Livestra

Possono verificarsi interazioni con farmaci che inducono gli enzimi microsomiali, il che può portare ad un aumento della clearance degli ormoni sessuali e può determinare insuccesso dell'efficacia del contraccettivo e/o un sanguinamento da rottura.

Assorbimento ridotto: i medicinali che aumentano la motilità gastrointestinale, es.: metoclopramide, può ridurre l'assorbimento dell'ormone.

Gestione

L'induzione enzimatica può essere osservata già dopo pochi giorni di trattamento. L'induzione enzimatica massima si osserva generalmente entro poche settimane. Dopo la cessazione della terapia, l'induzione enzimatica può durare per circa 4 settimane.

Trattamento di breve durata

Le donne in trattamento con farmaci che inducono gli enzimi dovrebbero usare temporaneamente un metodo contraccettivo di barriera, o un altro metodo contraccettivo, in aggiunta al contraccettivo orale combinato. Il metodo di barriera deve essere usato durante tutto il tempo della terapia concomitante e per 28 giorni dopo la sua interruzione.

Se la terapia farmacologica prosegue anche dopo la fine delle compresse della confezione di contraccettivo orale combinato, la successiva confezione del contraccettivo orale combinato dovrà essere iniziata senza osservare il consueto intervallo libero da pillola.

Trattamento a lungo termine

Nelle donne in trattamento a lungo termine con sostanze attive che inducono gli enzimi, si raccomanda un ulteriore metodo contraccettivo affidabile e non ormonale.

Le seguenti interazioni sono state riportate in letteratura.

Sostanze che aumentano la clearance del contraccettivo orale combinato (diminuita efficacia dei contraccettivi orali combinati dovuta ad induzione enzimatica), ad esempio:

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

Sostanze con effetti variabili relative alla liquidazione dei contraccettivi orali combinati

Quando co-somministrate con contraccettivi orali combinati, molte combinazioni di inibitori della proteasi dell'HIV e inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, tra cui combinazioni con inibitori HCV, possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di estrogeni o progestinici. L'effetto netto di questi cambiamenti può essere clinicamente rilevanti in alcuni casi.

Pertanto, le informazioni sulla prescrizione concomitante di farmaci per la cura di HIV/HCV dovrebbero essere consultate per identificare potenziali interazioni e relative raccomandazioni. In caso di dubbi, un ulteriore metodo contraccettivo di barriera deve essere utilizzato da donne in terapia con un inibitore della proteasi o inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa.

Effetti di Livestra su altri medicinali

I contraccettivi orali possono interferire con il metabolismo di altre sostanze attive. Di conseguenza, la concentrazione plasmatica e quella tissutale possono entrambe aumentare (ad es. ciclosporina) o diminuire (ad es. lamotrigina).

Esami di laboratorio

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Livestra non è indicato durante la gravidanza.

In caso di gravidanza durante l'utilizzo di Livestra, la preparazione deve essere sospesa immediatamente. Estesi studi epidemiologici non hanno rivelato né un aumento del rischio di difetti alla nascita nei bambini nati da donne che hanno usato contraccettivi orali combinati prima della gravidanza, né un effetto teratogeno quando i contraccettivi orali combinati sono stati presi inavvertitamente durante la gravidanza.

Allattamento

L'allattamento può essere influenzata da contraccettivi orali combinati, in quanto potrebbero ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. Pertanto, l'uso di contraccettivi orali combinati non dovrebbe, in genere, essere raccomandato fino a quando la madre non ha completamente svezzato suo figlio. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escreti con il latte durante l'uso di contraccettivi orali combinati. Tali quantità possono avere un effetto sul bambino.

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

Livestra non influenza o ha una moderata influenza sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Il più comune effetto indesiderato riscontrato nelle donne che fanno uso di Livestra è la cefalea (17-24% delle donne).

Altri effetti indesiderati, segnalati tra le utilizzatrici di contraccettivo orale combinato, incluso Livestra, sono:

Sistema organico	Frequenza delle reazioni avverse		
	Comune (> 1/100)	Non comune (> 1/1000 e < 1/100)	Raro (>1/10.000 e < 1/1000)
Patologie dell'occhio			Intolleranza alle lenti a contatto
Patologie gastrointestinali	Nausea, dolore addominale	Vomito, diarrea	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità
Esami diagnostici	Aumento di peso		Perdita di peso
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ritenzione dei liquidi	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Emicrania	
Disturbi psichiatrici	Depressione, alterazioni dell'umore	Diminuzione della libido	Aumento della libido
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolorabilità mammaria, dolore al seno	Ipertrofia mammaria	Secrezioni mammarie, secrezioni vaginali
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Orticaria	Eritema nodoso, eritema multiforme

Nelle donne che fanno uso di un contraccettivo orale combinato sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati gravi, discussi nella sezione 4.4 “Speciali avvertenze e precauzioni d’impiego”:

- disordini tromboembolici venosi;
 - disordini tromboembolici arteriosi;
 - ipertensione;
 - tumori epatici;
 - morbo di Crohn, colite ulcerosa, epilessia, emicrania, endometriosi, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistemico, herpes gestazionale, corea di Sydenham, sindrome emolitico-uremica, ittero colestatico.

La frequenza di diagnosi di tumore alla mammella è leggermente aumentata tra le donne che assumono contraccettivi orali. Poiché nelle donne sotto i 40 anni il cancro mammario è evento raro, il numero di casi in più di cancro mammario è minore rispetto al rischio complessivo di cancro mammario. Per ulteriori informazioni vedere le sezioni 4.3 “Controindicazioni” e 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”.

Interazioni

Sanguinamento da interruzione o/e fallimento della contraccezione può essere il risultato della interazione di altri medicinali (induttori enzimatici) con 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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati effetti negativi seri dovuti a sovradosaggio. I sintomi che possono verificarsi in questo caso sono nausea, vomito e, nelle ragazze giovani, lieve sanguinamento vaginale. Non vi sono antidoti ed un eventuale trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica (ATC): progestinici ed estrogeni a combinazione fissa
Codice ATC: G03AA07

L'effetto contraccettivo dei contraccettivi orali combinati si basa sull'interazione di vari fattori. I fattori più importanti sono l'inibizione dell'ovulazione e le modificazioni del muco cervicale.

Studi clinici sono stati condotti su 2498 donne di età compresa tra i 18 e i 40 anni. Il Pearl Index complessivo ottenuto da questi studi è stato 0,69 (95% intervallo di confidenza 0,30-1,36) sulla base di 15,026 cicli di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Etinilestradiolo

Assorbimento

L'etinilestradiolo somministrato per via orale viene rapidamente e completamente assorbito. Il picco dei livelli plasmatici, pari a circa 50 pg/ml, viene raggiunto in 1-2 ore dopo l'assunzione di una compressa di Livestra. Durante l'assorbimento e il metabolismo epatico di primo passaggio l'etinilestradiolo viene intensamente metabolizzato, con una biodisponibilità orale media di circa il 45% (variazioni interindividuali di circa 20-65%).

Distribuzione

L'etinilestradiolo è largamente (approssimativamente per il 98%), ma non specificamente, legato all'albumina sierica e induce un aumento nelle concentrazioni plasmatiche dell'SHBG. È stato determinato un volume di distribuzione apparente di circa 2,8-8,6 l/Kg.

Biotrasformazione

L'etinilestradiolo è soggetto a coniugazione presistemica a livello sia della mucosa dell'intestino tenue sia del fegato. La principale via metabolica dell'etinilestradiolo è l'idrossilazione aromatica, che forma una ampia gamma di metaboliti idrossilati e metilati presenti come metaboliti liberi e coniugati con glucuronidi e solfati. L'entità della clearance metabolica è pari a 2,3-7 ml/min/Kg.

Eliminazione

I livelli plasmatici dell'etinilestradiolo mostrano una riduzione che si articola in due fasi caratterizzate, rispettivamente, da un'emivita di circa 1 ora e 10-20 ore. L'etinilestradiolo non viene escreto in forma imm modificata. I suoi metaboliti vengono escreti per via urinaria e per via biliare con un rapporto di 4:6 e l'emivita è di circa 1 giorno.

Stato stazionario

Le concentrazioni sieriche dell'etinilestradiolo aumentano di circa il doppio dopo l'assunzione continua di Livestra. A causa della variabilità dell'emivita nella clearance sierica della fase terminale e della somministrazione quotidiana, lo stato stazionario viene raggiunto entro circa una settimana.

Levonorgestrel

Assorbimento

Il levonorgestrel somministrato per via orale viene rapidamente e completamente assorbito. Il picco di concentrazione sierica, approssimativamente pari a 2,3 ng/ml, viene raggiunto in circa 1,3 ore dopo l'ingestione di una compressa di Livestra. La biodisponibilità è quasi del 100%.

Distribuzione

Levonorgestrel si lega all'albumina sierica e alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). Solo il 1,1% delle concentrazioni sieriche totali del medicinale è presente come steroide libero, circa il 65% si lega specificamente all'SHBG e il 35% non è specificatamente legato all'albumina. L'aumento di SHBG indotto dall'etinilestradiolo influenza la distribuzione relativa del levonorgestrel in differenti frazioni proteiche. L'induzione della proteina legante determina un incremento della frazione legata all'SHBG ed una riduzione della frazione legata all'albumina. Il volume di distribuzione apparente del levonorgestrel è di 129 l dopo una dose singola.

Biotrasformazione

Levonorgestrel è completamente metabolizzato dalle vie metaboliche note degli steroidi. L'entità della clearance metabolica nel siero è di circa 1,0 ml/min/Kg.

Eliminazione

I livelli sierici di levonorgestrel mostrano una riduzione che si articola in due fasi. La fase finale di eliminazione è caratterizzata da una emivita di circa 25 ore. Levonorgestrel non viene escreto in forma imm modificata. I suoi metaboliti vengono escreti per via urinaria e per via biliare (feci) con un rapporto di circa 1:1. L'emivita di escrezione del metabolita è di circa 1 giorno.

Stato stazionario

Durante l'uso continuo di Livestra, i livelli sierici del levonorgestrel aumentano di circa 3 volte, raggiungendo lo stato stazionario nella seconda metà del ciclo di trattamento. La farmacocinetica di levonorgestrel è influenzata dai livelli sierici dell'SHBG, che aumentano di 1,5-1,6 volte durante l'uso di estradiolo. Pertanto, il tasso di clearance sierica e il volume di distribuzione sono lievemente ridotti allo stato stazionario (0,7 ml/min/kg e circa 100 l)

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi preclinici (tossicità generale, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva) non hanno evidenziato altri effetti rispetto a quelli esposti in base al profilo noto degli ormoni etinilestradiolo e levonorgestrel.

Occorre comunque ricordare che gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di alcuni tessuti e tumori ormono-dipendenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio anidro
Povidone K-30 (E1201)
Magneso stearato (E572)
Opadry II rosa:
Alcool polivinilico
Talco (E553b)
Titanio diossido (E171)
Polietilenglicole 3350
Rosso lacca di alluminio (E129)
Lecitina (E322)
Ossido di ferro rosso (E172)
Blu lacca di alluminio (E1329)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters costituito da foglio di alluminio a pressione e film di PVC/PVDC

Sono disponibili astucci da 1, 3, 6 e 13 confezioni (blister), ciascuno contenente 21 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed 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. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

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

043303015 - "0,10 Mg/0,02 Mg Compresse Rivestite Con Film " 21 Compresse In Blister Al/Pvc/Pvdc
043303027 - "0,10 Mg/0,02 Mg Compresse Rivestite Con Film " 3x21 Compresse In Blister Al/Pvc/Pvdc
043303039 - "0,10 Mg/0,02 Mg Compresse Rivestite Con Film " 6x21 Compresse In Blister Al/Pvc/Pvdc

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Aprile 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco