

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

24 compresse rosa rivestite con film (compresse attive):

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

Eccipiente con effetto noto: ogni compressa rivestita con film contiene 44 mg di lattosio monoidrato.

4 compresse bianche di placebo (inattive) rivestite con film:

La compressa non contiene principi attivi.

Eccipiente con effetto noto: ciascuna compressa rivestita con film contiene 89,5 mg di lattosio anidro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

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

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccezione orale.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Come assumere LERNA

Le compresse devono essere assunte ogni giorno alla stessa ora circa, con una piccola quantità di liquido se necessario, e nell'ordine in cui si presentano nel blister. L'assunzione delle compresse è continua. È necessario assumere una compressa al giorno per 28 giorni consecutivi. Ogni blister successivo deve essere iniziato il giorno dopo l'ultima compressa del blister precedente. Di solito, il sanguinamento da sospensione si verifica 2-3 giorni dopo l'assunzione delle compresse placebo (ultima fila) e può non terminare prima dell'inizio del blister successivo.

Come iniziare il trattamento con LERNA

- Nessun uso precedente di contraccettivi ormonali (nel mese precedente). L'assunzione delle compresse deve iniziare il giorno 1 del ciclo naturale della donna (ovvero il primo giorno della mestruazione).

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

La donna deve iniziare ad assumere LERNA preferibilmente il giorno dopo l'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente i principi attivi) del suo precedente contraccettivo orale combinato, ma al più tardi il giorno successivo il consueto intervallo libero da pillola o placebo del suo precedente contraccettivo orale combinato. Nel caso di utilizzo di un anello vaginale o di un cerotto transdermico, la donna deve iniziare ad usare LERNA preferibilmente il giorno della rimozione, o al più tardi quando sarebbe stata prevista la successiva applicazione.

- Passaggio da un sistema 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 cambiare in qualsiasi momento dalla pillola a base di solo progestinico (se cambia da un impianto o da un IUS dal giorno della sua rimozione, da un prodotto per uso iniettabile dal momento in cui sarebbe stata prevista l'iniezione successiva), ma in tutti questi casi deve essere avvertita di utilizzare un ulteriore metodo barriera per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

- Dopo un aborto nel primo trimestre.

La donna può iniziare immediatamente. Nel fare ciò, non è necessario che adotti ulteriori misure contraccettive.

- Dopo un parto o dopo un aborto nel secondo trimestre.

Le donne devono essere informate di iniziare tra il 21° e il 28° giorno dopo il parto o un aborto al secondo trimestre. In caso di inizio successivo, la donna deve essere avvertita di adottare un metodo di barriera supplementare per i primi 7 giorni. Tuttavia, se il rapporto sessuale si è già verificato, deve essere esclusa una gravidanza prima di iniziare ad usare il contraccettivo orale combinato o si deve attendere il successivo ciclo mestruale.

Per le donne che allattano al seno vedere paragrafo 4.6.

Gestione delle compresse dimenticate

L'assunzione delle compresse placebo dall'ultima (4^a) fila del blister può essere trascurata. Tuttavia, esse devono essere eliminate per evitare di prolungare involontariamente la fase di compresse placebo. I seguenti consigli si riferiscono solo alla **dimenticanza delle compresse attive**:

Se il ritardo nell'assunzione di una compressa da parte dell'utilizzatrice è **inferiore a 24 ore**, la protezione contraccettiva non viene ridotta. La donna deve assumere la compressa non appena si ricorda e quindi assumere le compresse successive alla solita ora.

Se il ritardo nell'assunzione di una compressa è superiore a 24 ore, la protezione contraccettiva può essere ridotta. La gestione di compresse dimenticate può essere guidata dalle seguenti due regole fondamentali:

1. l'intervallo raccomandato di assunzione delle compresse placebo è di 4 giorni, 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 si possono dare i seguenti consigli:

- **Giorno 1-7**

L'utilizzatrice deve prendere l'ultima compressa dimenticata non appena si ricorda, anche se questo significa prendere due compresse nello stesso momento. Quindi deve continuare a prendere le compresse alla solita ora. Inoltre, deve essere utilizzato un metodo barriera come il profilattico per i successivi 7 giorni. Se nei 7 giorni precedenti vi sono stati rapporti sessuali, deve essere presa in considerazione la possibilità di una gravidanza. Quanto maggiore è il numero delle compresse dimenticate e quanto più tale dimenticanza è vicina alla fase delle compresse placebo, tanto più elevato sarà il rischio di gravidanza.

- **Giorno 8-14**

L'utilizzatrice deve prendere l'ultima compressa dimenticata non appena si ricorda, anche se questo significa prendere due compresse nello stesso momento. Quindi deve continuare a prendere le compresse alla solita ora. Se le compresse sono state assunte in modo corretto nei 7 giorni precedenti la dimenticanza della compressa, non è necessario adottare altri metodi contraccettivi supplementari. Tuttavia, se si è dimenticato di assumere più di 1 compressa, è necessario adottare misure contraccettive supplementari per 7 giorni.

- **Giorno 15-24**

Il rischio di una ridotta sicurezza è maggiore, a causa dell'avvicinarsi dei giorni delle compresse placebo. Tuttavia, regolando lo schema di assunzione delle compresse, si può impedire la riduzione della protezione contraccettiva. Seguendo una delle seguenti due opzioni, non è necessario adottare misure contraccettive supplementari, a condizione che nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata siano state assunte correttamente tutte le compresse. In caso contrario, è necessario seguire la prima delle due opzioni ed adottare anche misure contraccettive supplementari nei 7 giorni seguenti.

1. L'utilizzatrice deve prendere l'ultima compressa dimenticata non appena si ricorda, anche se questo significa prendere due compresse nello stesso momento. Quindi deve continuare a prendere le compresse alla solita ora fino a che le compresse attive sono esaurite. Le 4 compresse placebo dall'ultima fila devono essere scartate. Il blister successivo deve essere iniziato subito. È probabile che non si verifichi la mestruazione da sospensione fino al termine delle compresse attive del secondo blister, ma l'utilizzatrice può presentare spotting o sanguinamento da rottura durante i giorni di assunzione della compressa.
2. Può anche essere consigliato all'utilizzatrice di interrompere l'assunzione delle compresse attive dal blister in uso. Quindi deve assumere le compresse placebo dall'ultima fila per un massimo di 4 giorni, incluso i giorni che si è dimenticata le compresse, e successivamente continuare con il blister successivo.

Se la donna ha dimenticato di prendere le compresse e successivamente non presenta il sanguinamento da sospensione durante la fase delle compresse placebo, deve essere considerata la possibilità di una gravidanza.

Consigli nel caso di disturbi gastro-intestinali

In caso di gravi disturbi gastro-intestinali (ad esempio, vomito o diarrea), l'assorbimento può non essere completo e devono essere adottate ulteriori misure contraccettive. In caso di vomito entro 3-4 ore dopo l'assunzione delle compresse attive, deve essere assunta una nuova compressa (sostitutiva) il più presto possibile. La nuova compressa deve essere presa, se possibile, entro le

24 ore dal solito orario di assunzione delle compresse. Se sono trascorse più di 24 ore si applicano le istruzioni relative alla dimenticanza delle compresse, come illustrato nel paragrafo 4.2 "Gestione delle compresse dimenticate". Se la donna non desidera cambiare il suo normale programma di assunzione delle compresse, deve assumere la(e) compressa(e) extra da un altro blister.

Come posticipare una mestruazione da sospensione

Per ritardare una mestruazione l'utilizzatrice deve continuare con un'altra confezione blister di LERNA, senza prendere le compresse placebo dal suo blister in uso. Il ritardo può essere esteso secondo la volontà dell'utilizzatrice fino alla fine del secondo blister di compresse attive. Durante l'assunzione prolungata l'utilizzatrice può presentare emorragia da rottura o spotting. L'assunzione di LERNA deve riprendere regolarmente dopo la fase di assunzione di placebo.

Per spostare le mestruazioni ad un altro giorno della settimana rispetto al giorno previsto in base al suo schema corrente, può essere consigliato all'utilizzatrice di abbreviare l'intervallo dei giorni placebo per i giorni desiderati. Più breve è l'intervallo, maggiore è il rischio che lei non abbia emorragia da sospensione e che si verifichino sanguinamento da sospensione e spotting durante il blister successivo (come se volesse ritardare la mestruazione).

Modo di somministrazione:

Per uso orale.

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere utilizzati nelle condizioni elencate di seguito. Qualora una delle condizioni si verifichi per la prima volta durante l'uso dei COC, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

- ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)
 - Tromboembolia venosa - TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o pregressa (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP])
 - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia venosa, come resistenza alla proteina C attivata (incluso fattore V di Leiden), carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S
 - Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4)
 - Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4)

- Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)
 - Tromboembolia arteriosa - tromboembolia arteriosa in corso o pregressa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris)

- Malattia cerebrovascolare - ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack*, TIA))
- Predisposizione ereditaria nota o acquisita 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
 - patologie epatiche severe in atto o pregresse, fino al ritorno alla normalità dei valori della funzionalità epatica;
 - grave insufficienza renale o insufficienza renale acuta;
 - tumori del fegato (benigni o maligni) in atto o pregressi;
 - accertate o sospette neoplasie ormono-dipendenti (ad esempio, degli organi genitali o delle mammelle);
 - perdite ematiche vaginali non diagnosticate.

Lerna è controindicato per l'uso concomitante con i medicinali contenenti ombitasvir / paritaprevir / ritonavir e dasabuvir (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze

Nel caso in cui fosse presente una delle condizioni o uno dei fattori di rischio menzionati sotto, l'idoneità di LERNA deve essere discussa con la donna.

In caso di peggioramento o di prima comparsa di uno qualsiasi di questi fattori di rischio o condizioni, la donna deve rivolgersi al proprio medico per determinare se l'uso di LERNA debba essere interrotto.

In caso di sospetta o confermata TEV o TEA, l'uso dei COC deve essere interrotto.

In caso si inizi una terapia con anticoagulanti, deve essere adottato un metodo contraccettivo alternativo adeguato, a causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarinici).

Patologie circolatorie

Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) determina un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso. **I prodotti che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati a un rischio inferiore di TEV. Il rischio associato agli altri prodotti come LERNA 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 LERNA, il modo in cui i suoi attuali fattori di rischio influenzano tale rischio e il fatto che il rischio che sviluppi una TEV è massimo nel primo anno di utilizzo. Vi sono anche alcune evidenze che il rischio aumenti quando l'assunzione di un COC viene ripresa dopo una pausa di 4 o più settimane.

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

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

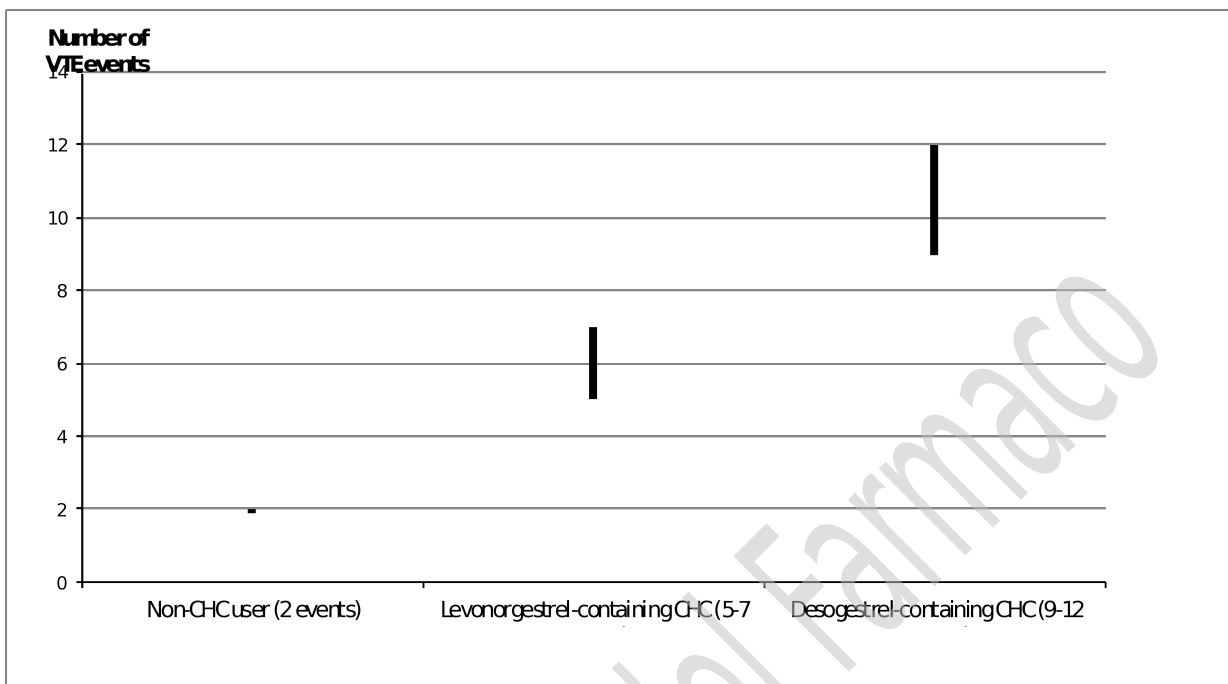
In entrambi i casi, il numero di TEV all'anno è inferiore al numero previsto in gravidanza o nel periodo post-parto.

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

Numero di eventi di TEV per 10.000 donne in un anno

1 Queste incidenze sono state stimate dalla totalità dei dati degli studi epidemiologici, usando i rischi relativi per i diversi prodotti comparati con i COC contenenti levonorgestrel.

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



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).

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

Tabella: Fattori di rischio di TEV

Fattore di rischio	Commento
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.

<p>Immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o traumi maggiori</p> <p>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</p>	<p>In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso della pillola (in caso di interventi elettivi almeno quattro settimane prima) e non riutilizzarlo fino a due settimane dopo la ripresa completa della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro metodo contraccettivo.</p> <p>Se LERNA non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.</p>
<p>Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).</p>	<p>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.</p>
<p>Altre condizioni mediche associate a TEV</p>	<p>Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.</p>
<p>Età avanzata</p>	<p>In particolare al di sopra dei 35 anni</p>

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

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

Sintomi di TEV (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare)

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

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

- gonfiore unilaterale della gamba e/o del piede o lungo una vena della gamba;

- dolore o sensibilità alla gamba che può essere avvertito solo in piedi o camminando;
- maggiore sensazione di calore nella gamba colpita; pelle della gamba arrossata o con colorazione anomala.

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere:

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

Alcuni di questi sintomi (come “mancanza di respiro” e “tosse”) sono aspecifici e possono essere interpretati erroneamente come eventi più comuni o meno gravi (ad es. infezioni delle vie respiratorie).

Altri segni di occlusione vascolare possono includere: dolore improvviso, gonfiore o colorazione blu pallida di un'estremità.

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

Rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)

Studi epidemiologici hanno associato l'uso dei COC a un aumento del rischio di tromboembolie arteriose (infarto miocardico) o di accidente cerebrovascolare (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 accidente cerebrovascolare nelle donne che utilizzano COC aumenta in presenza di fattori di rischio (vedere la tabella). LERNA è controindicato se una donna presenta un fattore di rischio grave o più fattori di rischio di TEA che aumentano il suo rischio di trombosi arteriosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna presenta più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in questo caso deve essere considerato il suo rischio totale. Se si ritiene che il rapporto rischi-benefici sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

Tabella: Fattori di rischio di TEA

Fattore di rischio	Commento
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni
Fumo	Alle donne deve essere consigliato di non

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

Sintomi di TEA

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

I sintomi di accidente cerebrovascolare possono includere:

- intorpidimento o debolezza improvvisa del viso, di un braccio o di una gamba, soprattutto su un lato del corpo;
- improvvisa difficoltà a camminare, capogiri, perdita dell'equilibrio o della coordinazione;
- improvvisa confusione, difficoltà di elocuzione o di comprensione;
- improvvisa difficoltà a vedere con uno o con entrambi gli occhi;

- improvvisa emicrania, grave o prolungata, senza causa nota;
- perdita di conoscenza o svenimento con o senza convulsioni.

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

I sintomi di infarto miocardico (IM) possono includere:

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

Tumori

In alcuni studi epidemiologici è stato segnalato un aumentato rischio di cancro cervicale nelle utilizzatrici a lungo termine di contraccettivi orali combinati (> 5 anni), ma continua ad essere in discussione la misura in cui questo risultato è attribuibile agli effetti confondenti del comportamento sessuale e di altri fattori quali virus del papilloma umano (HPV).

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha riferito che esiste un rischio relativo lievemente superiore (RR = 1,24) di avere il cancro al seno diagnosticato nelle donne che attualmente usano COC. L'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni dopo la cessazione dell'uso dei contraccettivi orali combinati. Poiché il cancro al seno è raro nelle donne sotto i 40 anni di età, il numero superiore di diagnosi di cancro al seno nelle donne che usano o che hanno usato recentemente contraccettivi orali combinati è modesto in rapporto al rischio complessivo di cancro al seno. Questi studi non forniscono prova di nesso di causalità. La modalità osservata di aumento di rischio può essere dovuta ad una diagnosi precoce del cancro della mammella nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici dei contraccettivi orali combinati o a una combinazione di entrambi. I tumori mammari diagnosticati nelle utilizzatrici tendono ad essere clinicamente meno avanzati rispetto ai tumori diagnosticati in donne che non ne avevano mai fatto uso.

In casi rari, nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati sono stati segnalati tumori epatici benigni e, ancor più raramente, tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragie intra-addominali pericolose per la vita. Nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati che presentano 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 che si tratti di un tumore epatico.

Con l'uso del dosaggio superiore di contraccettivi orali combinati (50 mcg etinilestradiolo) il rischio di cancro endometriale ed ovarico viene ridotto. Resta da confermare se ciò sia applicabile anche al dosaggio più basso.

Altre condizioni

La componente progestinica di LERNA 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. Nel corso di uno studio clinico, tuttavia, in alcune pazienti con compromissione renale lieve o moderata e facenti uso concomitante di medicinali risparmiatori di potassio, i livelli di potassio sono risultati aumentati leggermente ma non significativamente.

durante la somministrazione di drospirenone. Pertanto, in pazienti con insufficienza renale e valori basali di potassio sierico al di sotto del limite massimo, si raccomanda di controllare il potassio sierico nel primo ciclo di trattamento, in particolare nel caso di concomitante assunzione di medicinali risparmiatori di potassio. Vedere anche paragrafo 4.5.

Le donne con ipertrigliceridemia, o un'anamnesi familiare di tale malattia, possono essere esposte ad un aumentato rischio di pancreatite durante l'uso di contraccettivi orali combinati.

Benché in molte donne che assumono contraccettivi orali combinati sono stati segnalati piccoli aumenti della pressione sanguigna, aumenti clinicamente rilevanti sono rari. Solo in questi rari casi un'interruzione immediata dell'uso dei contraccettivi orali combinati è giustificata. Se durante l'uso di un contraccettivo orale combinato con preesistente ipertensione, i valori costantemente elevati di pressione arteriosa o un aumento significativo della pressione arteriosa non rispondono adeguatamente al trattamento anti-ipertensivo, il contraccettivo orale combinato deve essere sospeso. Ove ritenuto opportuno, l'uso dei contraccettivi orali combinati può essere ripreso qualora, a seguito di terapia anti-ipertensiva, siano stati ottenuti valori normali di pressione sanguigna.

Sia durante la gravidanza sia durante l'assunzione di contraccettivi orali combinati è stata segnalata la comparsa o l'aggravamento delle condizioni di seguito elencate, ma l'evidenza di una associazione con l'uso dei contraccettivi orali combinati non è conclusiva: ittero e/o prurito da colestasi, formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremico-emolitica, corea di Sydenham, herpes gestationis, perdita dell'udito da otosclerosi.

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

Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere l'interruzione del trattamento con contraccettivi orali combinati finché i markers della funzionalità epatica non siano tornati nella norma. La ricomparsa di ittero colestatico e/o prurito connesso a colestasi già manifestatosi in gravidanza o durante un precedente trattamento con steroidi sessuali richiede l'interruzione del contraccettivo orale combinato.

Sebbene i contraccettivi orali combinati possono avere un effetto sulla resistenza periferica dell'insulina e sulla tolleranza al glucosio, non vi è alcuna prova della necessità di modificare il regime terapeutico nelle pazienti diabetiche che usano contraccettivi orali combinati a basso dosaggio (contenenti <0,05 mg di etinilestradiolo). Tuttavia, le donne diabetiche devono essere tenute sotto stretto controllo, in particolare nella fase iniziale di utilizzo di contraccettivi orali combinati.

E' stato segnalato un aggravamento della depressione endogena, dell'epilessia, del morbo di Crohn e della colite ulcerosa durante l'uso di COC.

Occasionalmente può verificarsi cloasma, soprattutto 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 il trattamento con contraccettivi orali combinati.

L'umore depresso e la depressione sono effetti indesiderati ben noti dell'uso di contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.8). La depressione può essere grave ed è un noto fattore di rischio ben noto per il comportamento suicidario e il suicidio. Alle donne va consigliato di contattare il medico in caso di

cambiamenti d'umore e sintomi depressivi, anche se insorti poco dopo l'inizio del trattamento.

Esame/consulenza medica

Prima di iniziare o riprendere LERNA è necessario raccogliere una completa anamnesi medica (compresa quella familiare) ed escludere una gravidanza. Deve essere misurata la pressione sanguigna e deve essere eseguito un esame fisico, alla luce delle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e delle 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 LERNA 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 avvisate che i contraccettivi ormonali non proteggono contro le infezioni da HIV (AIDS) e altre patologie sessualmente trasmissibili.

Ridotta efficacia

L'efficacia dei contraccettivi orali combinati può essere ridotta in caso ad es. di mancata assunzione delle compresse attive (vedere paragrafo 4.2), o in caso di disturbi gastro-intestinali durante l'assunzione delle compresse attive (vedere paragrafo 4.2) o terapia concomitante (vedere paragrafo 4.5).

Ridotto controllo del ciclo

Con l'uso di contraccettivi orali combinati possono verificarsi sanguinamenti irregolari (spotting o emorragia da rottura), soprattutto durante i primi mesi di utilizzo. Pertanto, la valutazione di eventuale sanguinamento irregolare ha significato solo dopo un periodo di adattamento di circa tre cicli.

Se il sanguinamento irregolare persiste o si manifesta dopo cicli precedentemente regolari, devono essere valutate cause non ormonali ed adottare adeguate misure diagnostiche per escludere forme maligne o una gravidanza. Queste possono includere il raschiamento.

In alcune donne il sanguinamento da sospensione durante i giorni di assunzione delle compresse placebo può non verificarsi. Se il contraccettivo orale combinato è stato assunto secondo le indicazioni descritte nel paragrafo 4.2, è improbabile che l'utilizzatrice sia in stato di gravidanza. Tuttavia, se il contraccettivo orale combinato non è stato assunto in base a queste indicazioni prima della prima mancata mestruazione da sospensione, o se sono mancate due mestruazioni da sospensione, si deve escludere una gravidanza prima di proseguire l'uso del contraccettivo orale combinato.

Ogni compressa rosa di questo medicinale contiene 44 mg di lattosio monoidrato, ogni compressa bianca contiene 89,5 mg di lattosio anidro.

Aumenti di ALT

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

Lerna contiene lattosio e sodio

Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio"

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

- Effetti di altri medicinali su Lerna

Le interazioni possono avvenire con medicinali che inducono gli enzimi microsomiali che possono portare ad un'aumentata clearance degli ormoni sessuali e che possono portare a perdite ematiche e/o insuccesso dell'efficacia contraccettiva.

Gestione

L'induzione enzimatica può essere osservata già dopo alcuni giorni di trattamento. La massima induzione enzimatica è generalmente vista nel giro di poche settimane. Dopo la cessazione della terapia farmacologica, l'induzione enzimatica può essere mantenuta per circa 4 settimane.

Trattamento a breve termine

Le donne in trattamento con farmaci induttori enzimatici devono usare temporaneamente un metodo di barriera o un altro metodo di contraccezione oltre al COC. 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 prosegue oltre la fine delle compresse attive nella confezione COC, le compresse placebo devono essere scartate e la successiva confezione di COC deve essere iniziata immediatamente.

Trattamento a lungo termine

Nelle donne in trattamento a lungo termine con i principi attivi induttori degli enzimi epatici, si raccomanda l'uso di un altro affidabile metodo contraccettivo non ormonale.

Le seguenti interazioni sono state riportate in letteratura.

Le sostanze che aumentano la clearance dei COC (diminuita efficacia dei COC per induzione enzimatica), es.:

Barbiturici, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifampicina e farmaci per l'HIV ritonavir, nevirapina ed efavirenz ed eventualmente anche felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato e prodotti contenenti il rimedio a base di erbe Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*).

Le 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, incluse le combinazioni con inibitori HCV possono aumentare o diminuire la concentrazione plasmatica di estrogeni o progestinici. L'effetto netto di questi cambiamenti può essere clinicamente rilevante in alcuni casi.

Pertanto, le informazioni sulla prescrizione di farmaci concomitanti HIV/ HCV dovrebbero essere consultate per identificare potenziali interazioni ed eventuali relative raccomandazioni. In caso di dubbio, dovrebbe essere utilizzato un

supplementare metodo barriera contraccettivo dalle donne in terapia con inibitori della proteasi o con inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa.

Sostanze che riducono la clearance dei COC (inibitori enzimatici):

La rilevanza clinica delle potenziali interazioni con inibitori enzimatici rimane sconosciuta.

La somministrazione concomitante di inibitori potenti del CYP3A4 può aumentare le concentrazioni di estrogeno, di progestinico o di entrambi.

In uno studio con dosi multiple di una combinazione di drospirenone (3 mg/die)/etinilestradiolo (0,02 mg/die), la somministrazione contemporanea dell'inibitore potente del CYP3A4, il ketoconazolo, per 10 giorni aumentava la AUC (0-24 ore) del drospirenone e dell'etinilestradiolo rispettivamente di 2,7 e 1,4 volte.

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

- Effetti di Lerna su altri medicinali

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

Sulla base degli studi di interazione in vivo eseguiti in donne volontarie che usavano omeprazolo, simvastatina o midazolam come substrato marker, un'interazione clinicamente rilevante del drospirenone, alla dose di 3 mg, con il metabolismo di altri principi attivi mediato dal citocromo P450 è improbabile.

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

- Altre forme di interazione

Nei 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 Lerna con antagonisti dell'aldosterone o con diuretici risparmiatori di potassio non è stato studiato. In questo caso, il potassio sierico deve essere monitorato 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 ad esempio la globulina legante i corticosteroidi e le frazioni lipido/lipoproteiche, i parametri del metabolismo glucidico ed i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Generalmente, le variazioni 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 anti-mineralcorticoide.

- Interazioni farmacodinamiche

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

Pertanto, gli utilizzatori di Lerna devono passare a un metodo alternativo di contraccezione (ad esempio: contraccezione con il solo progestinico) prima di iniziare la terapia con questi medicinali.

Lerna può essere ripreso 2 settimane dopo il completamento di questi trattamenti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

LERNA non è indicato in gravidanza.

In caso di gravidanza durante l'uso di LERNA, il prodotto deve essere sospeso immediatamente. Ampi studi epidemiologici non hanno rivelato alcun aumento del rischio di difetti alla nascita nei bambini nati da donne che hanno utilizzato contraccettivi orali combinati prima della gravidanza, né un effetto teratogeno in caso di assunzione accidentale di contraccettivi orali combinati durante la gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno mostrato 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 delle componenti attive. Tuttavia, l'esperienza generale con contraccettivi orali combinati durante la gravidanza non ha fornito alcuna prova di effetti avversi sull'uomo.

I dati disponibili riguardanti l'utilizzo di LERNA durante la gravidanza sono troppo limitati per consentire conclusioni riguardanti gli effetti negativi di LERNA sulla gravidanza, sulla salute del feto o del neonato. Ad oggi non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti.

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

Allattamento

L'allattamento può essere influenzato dai contraccettivi orali combinati in quanto essi possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. Pertanto, l'uso dei contraccettivi orali combinati non deve essere raccomandato fino a quando la madre che allatta non abbia completato lo svezzamento del bambino. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o di loro metaboliti possono essere escreti con il latte durante l'uso dei contraccettivi orali combinati. Tali quantità possono influire sul bambino.

Fertilità

LERNA è indicato per la prevenzione della gravidanza. Per informazioni sul ritorno alla fertilità vedere paragrafo 5.1.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Per gravi effetti indesiderati nelle utilizzatrici di COC vedere anche il paragrafo 4.4.

Durante l'uso di LERNA sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati:

La tabella seguente riporta gli effetti indesiderati secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA (MedDRA SOC). Le frequenze sono basate su dati clinici. Si è utilizzato il termine più appropriato MedDRA per descrivere una determinata reazione, i suoi sinonimi e le condizioni correlate.

Effetti indesiderati che sono stati associati all'uso di LERNA come contraccettivo orale o nel trattamento di acne vulgaris moderata secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA e termini MedDRA

Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi (versione MedDRA 9.1)	Comune ($\geq 1/100$ fino $<1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$ fino $<1/100$)	Raro ($\geq 1/10000$ fino $<1/1000$)	Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni e infestazioni			candidiasi	
Patologie del sistema emolinfopoietico			anemia, trombocitemia	
Disturbi del sistema immunitario			reazioni allergiche	ipersensibilità
Patologie endocrine			disturbo endocrino	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			aumento dell'appetito, anoressia, ipercaliemia, iponatriemia	
Disturbi psichiatrici	labilità emotiva	depressione, nervosismo, sonnolenza,	anorgasmia, insonnia	
Patologie del sistema nervoso	cefalea	capogiri, parestesia	vertigine, tremore	
Patologie dell'occhio			congiuntivite, secchezza oculare, disturbo oculare	
Patologie cardiache			tachicardia	
Patologie vascolari		emicrania, vene varicose, ipertensione	flebite, disturbo vascolare, epistassi, sincope, Tromboembolia venosa (TEV), tromboembolia arteriosa (TEA)	
Patologie gastrointestinali	nausea	dolore addominale, vomito, dispepsia,	addome ingrossato, disturbo gastrointestinale, pienezza	

		flatulenza, gastrite, diarrea	gastrointestinale, ernia iatale, candidiasi orale, stipsi, secchezza della bocca	
Patologie epatobiliari			dolore biliare, colecistite	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		acne, prurito, eruzione cutanea	cloasma, eczema, alopecia, dermatite acneiforme, pelle secca, eritema nodoso, ipertricosi, disturbi della pelle, strie della pelle, dermatite da contatto, dermatite fotosensibile, noduli cutanei	Eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloschelet rico e del tessuto connettivo		dolore alla schiena, dolore alle estremità, crampi muscolari		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	dolore al seno, metrorragi a*, amenorrea	candidiasi vaginale, dolore pelvico, ingrossament o del seno, seno fibrocistico, sanguinament o uterino/vagina le*, secrezione genitale, vampate di calore, vaginite, patologia mestruale, dismenorrea, ipomenorrea, menorragia, secchezza vaginale, PAP test sospetto, riduzione della	dispareunia, vulvovaginite, sanguinamento post- coitale, emorragia da interruzione, cisti mammaria, iperplasia mammaria, tumore della mammella, polipo cervicale, atrofia endometriale, cisti ovariche, ingrossamento dell'utero	

		libido		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		astenia, aumento della sudorazione, edema (generalizzato, periferico, facciale)	malessere	
Esami diagnostici		aumento di peso	diminuzione di peso	

* i sanguinamenti irregolari di solito diminuiscono durante il trattamento continuato.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

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 stati segnalati i seguenti effetti indesiderati gravi, che sono discussi nel paragrafo 4.4

- disturbi venosi tromboembolici;
- disturbi arteriosi tromboembolici;
- ipertensione;
- tumori epatici;
- presenza o aggravamento di condizioni per le quali l'associazione con l'uso di contraccettivi orali combinati non è dimostrata: morbo di Crohn, colite ulcerosa, epilessia, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistemico, herpes gravidico, corea di Sydenham, sindrome uremica emolitica, ittero colestatico;
- cloasma;
- disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere l'interruzione dei contraccettivi orali fino al ritorno alla normalità dei markers epatici;
- nelle donne con angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema.

La frequenza di diagnosi di tumore al seno è leggermente aumentata tra le utilizzatrici di contraccettivi orali combinati. Dato che il tumore al seno è raro nelle donne sotto i 40 anni di età, l'aumento è modesto in rapporto al rischio complessivo di tumore al seno. La correlazione con i contraccettivi orali combinati non è nota. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

Interazioni

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non esiste ad oggi alcuna esperienza di sovradosaggio con LERNA. Sulla base dell'esperienza generale con i contraccettivi orali combinati, i sintomi che possono presentarsi in caso di assunzione di una dose eccessiva di compresse attive sono: nausea, vomito e lieve sanguinamento vaginale da sospensione. Il sanguinamento da sospensione può verificarsi anche nelle ragazze prima del loro menarca, se prendono accidentalmente il medicinale. Non ci sono antidoti e il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: progestinici ed estrogeni, combinazioni fisse.

Codice ATC: G03AA12.

Pearl Index per fallimento del metodo: 0,41 (valore superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95%: 0,85). Pearl Index complessivo (insuccesso del metodo + errore della paziente): 0,80 (valore superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95%: 1,30).

Meccanismo d'azione

L'effetto contraccettivo di LERNA è basato sull'interazione di vari fattori, i più importanti dei quali sono l'inibizione dell'ovulazione e le modifiche dell'endometrio.

Effetto farmacodinamico

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

Efficacia clinica e sicurezza

LERNA è un contraccettivo orale combinato con etinilestradiolo e il progestinico drospirenone. In un dosaggio terapeutico, il drospirenone possiede anche proprietà antiandrogene e lievi proprietà antimineralcorticoidi. Esso è privo di attività estrogenica, glucocorticoide e antiglicocorticoide. Questo conferisce al drospirenone un profilo farmacologico simile al progesterone naturale.

Esistono evidenze rilevate da studi clinici che indicano come le lievi proprietà antimineralcorticoidi di LERNA si traducano in una lieve attività antimineralcorticoidica.

Due studi multicentrici, doppio cieco, randomizzati, controllati con placebo sono stati condotti per valutare l'efficacia e la sicurezza di LERNA nelle pazienti con acne vulgaris moderata.

Dopo sei mesi di trattamento, rispetto al placebo, etinilestradiolo/ drospirenone ha mostrato una riduzione statisticamente significativa maggiore del 15,6% (49,3% versus 33,7%) nelle lesioni infiammatorie, il 18,5% (40,6% versus 22,1%) in lesioni non infiammatorie, e il 16,5% (44,6% versus 28,1%) della conta totale delle lesioni. Inoltre, una percentuale più alta di soggetti, 11,8% (18,6% versus 6,8%), ha mostrato un punteggio nella scala ISGA (Investigator's Static Global Assessment) di "libera" o "quasi libera".

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Drospirenone

Assorbimento

Il drospirenone somministrato per via orale è rapidamente e quasi completamente assorbito. Le concentrazioni massime del principio attivo nel siero di circa 38 ng/ml vengono raggiunte entro 1-2 ore dopo singola somministrazione. La biodisponibilità è compresa tra 76% e 85%. L'assunzione contemporanea di cibo non ha influenza sulla biodisponibilità di drospirenone.

Distribuzione

Dopo somministrazione orale, i livelli sierici di drospirenone diminuiscono con emivita di 31 h. Il drospirenone si lega all'albumina sierica e non si lega alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) o globulina legante i corticoidi (CBG). Solo il 3 - 5% delle concentrazioni sieriche totali del principio attivo è presente come steroide libero. L'aumento delle SHBG indotto dall'etinilestradiolo non influenza il legame sierico del drospirenone con le proteine trasportatrici. Il volume apparente medio di distribuzione del drospirenone è di $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale il drospirenone viene completamente metabolizzato. I principali metaboliti nel plasma sono la forma acida del drospirenone, prodotto dall'apertura dell'anello lattonico e il 4,5-diidrodrospirenone-3-solfato, formato dalla riduzione e successiva solfatazione. Il drospirenone inoltre è soggetto a metabolismo ossidativo catalizzato dal CYP3A4. In vitro, il drospirenone è capace di inibire gli enzimi del citocromo P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19, e CYP3A4 da debolmente a moderatamente.

Eliminazione

La velocità della clearance metabolica del drospirenone nel siero è di $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Il drospirenone viene eliminato solo in tracce in forma immodificata. I metaboliti del drospirenone vengono eliminati con le feci e le urine in un rapporto di escrezione di circa 1,2 a 1,4. L'emivita di escrezione dei metaboliti con urine e feci è di circa 40h.

Condizioni allo stato stazionario

Durante un ciclo di trattamento, le massime concentrazioni allo stato stazionario del drospirenone nel siero di circa 70 ng/ml si raggiungono dopo circa 8 giorni di trattamento. I livelli di drospirenone sierici si accumulano

secondo un fattore di circa 3, come conseguenza del rapporto tra l'emivita e l'intervallo di dosaggio.

Popolazioni speciali

Effetto della compromissione renale

Lo stato stazionario dei livelli sierici del drospirenone nelle donne con lieve compromissione renale (clearance della creatinina CL_{cr} , 50-80 ml/min) sono paragonabili a quelli delle donne con una funzione renale normale. I livelli sierici di drospirenone sono in media superiori del 37% nelle donne con compromissione renale moderata (CL_{cr} , 30-50 ml/min) rispetto a quelli delle donne con normale funzione renale. Il trattamento con drospirenone è ben tollerato anche dalle donne con compromissione renale da lieve a moderata. Il trattamento con drospirenone non ha mostrato alcun effetto clinicamente significativo sulla concentrazione sierica del potassio.

Effetto della compromissione epatica

In uno studio a dose singola in volontarie con compromissione epatica moderata, la clearance orale (CL/f) è diminuita di circa il 50% rispetto a quelle con funzione epatica normale. La riduzione della clearance osservata nelle volontarie con moderata compromissione della funzionalità epatica non ha dato luogo a evidenti differenze in termini di concentrazioni sieriche di potassio. Perfino in presenza di diabete e trattamenti concomitanti con spironolattone (due fattori che possono predisporre un paziente a ipercaliemia) non è stato osservato alcun aumento di potassio sierico sopra i limiti superiori dell'intervallo di normalità. Si può concludere che il drospirenone è ben tollerato in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (classificazione di Child-Pugh B).

Gruppi etnici

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

Etinilestradiolo

Assorbimento

Somministrato per via orale l'etinilestradiolo viene assorbito rapidamente e completamente. Il picco di concentrazione sierica di circa 33 pg/ml viene raggiunto entro 1 - 2 ore dopo singola somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta come risultato di coniugazione presistemica e un metabolismo di primo passaggio è circa il 60%. L'assunzione concomitante di cibo riduce la biodisponibilità di etinilestradiolo in circa il 25% dei soggetti studiati mentre nessun cambiamento è stato osservato negli altri.

Distribuzione

I livelli sierici di etinilestradiolo diminuiscono in due fasi, la fase terminale di disposizione è caratterizzata da una emivita di circa 24 ore. L'etinilestradiolo è altamente, ma non specificamente, legato all'albumina sierica (circa il 98,5%), e induce un aumento delle concentrazioni sieriche di SHBG e la globulina legante i corticoidi (CBG). Un volume apparente di distribuzione è stato determinato in circa 5 l/kg.

Biotrasformazione

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

In vitro, ethinylestradiol is a reversible inhibitor of CYP2C19, CYP1A1 and CYP1A2 as well as a mechanism based inhibitor of CYP3A4/5, CYP2C8, and CYP2J2.

Eliminazione

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

Condizioni allo stato stazionario

Le condizioni allo stato stazionario si raggiungono durante la seconda metà di un ciclo di trattamento ed i livelli di etinilestradiolo nel siero si accumulano in misura di circa 2,0 a 2,3.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli animali da laboratorio gli effetti del drospirenone e dell'etinilestradiolo sono stati limitati a quelli associati all'attività farmacologica riconosciuta. In particolare, negli animali, gli studi di tossicità sulla riproduzione hanno rivelato effetti embriotossici e fetotossici che sono stati considerati specie specifici. A dosi superiori a quelle impiegate nelle utilizzatrici di LERNA, si sono osservati effetti sulla differenziazione sessuale su feti di ratto, ma non nella scimmia. Studi di valutazione dei rischi ambientali hanno dimostrato che l'etinilestradiolo e il drospirenone hanno un potenziale di rischio per l'ambiente acquatico (vedere paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse rivestite con film attive (rosa):

- **Nucleo della compressa:**

- Lattosio monoidrato
- Amido pregelatinizzato (mais)
- Povidone K-30 (E1201)
- Croscarmellosa sodica
- Polisorbato 80
- Magnesio stearato (E572)

- **Film di rivestimento della compressa:**

- Alcool polivinilico parzialmente idrolizzato
- Titanio diossido (E171)
- Macrogol 3350
- Talco
- Ferro ossido giallo (E172)
- Ferro ossido rosso (E172)

- Ferro ossido nero (E172)

Comprese rivestite con film Placebo (bianco):

• Nucleo della compressa:

- o Lattosio anidro
- o Povidone K-30 (E1201)
- o Magnesio stearato (E572)

• Film di rivestimento della compressa:

- o Alcool polivinilico parzialmente idrolizzato
- o Titanio diossido (E171)
- o Macrogol 3350
- o Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC-Al trasparente, da chiaro a lievemente opaco. Ogni blister contiene 24 compresse rosa rivestite con film (compresse attive) e 4 compresse bianche rivestite con film placebo.

Confezioni:

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

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3).

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

FARMITALIA s.r.l.

Viale A. De Gasperi 165/B - 95127 CATANIA

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

AIC n. 041345012 0,02 mg/3 mg compresse rivestite con film 1x28 compresse in blister PVC/PVDC/Al

AIC n. 041345024 0,02 mg/3 mg compresse rivestite con film 3x28 compresse in blister PVC/PVDC/Al

AIC n. 041345036 0,02 mg/3 mg compresse rivestite con film 6x28 compresse in blister PVC/PVDC/Al

AIC n. 041345048 0,02 mg/3 mg compresse rivestite con film 13x28 compresse in blister PVC/PVDC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Gennaio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco