

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lestronette 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 effetto noto:

Lattosio (89 mg/compressa), lacca di alluminio rosso (E 129)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rotonde di colore rosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione orale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Come usare Lestronette

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, durante il quale generalmente si manifesta sanguinamento da sospensione. Tale sanguinamento in genere si presenta dopo 2-3 giorni dall'assunzione dell'ultima

compressa e potrebbe essere ancora presente al momento di iniziare la confezione successiva.

Come iniziare il trattamento con Lestronette

- Nessun trattamento contraccettivo ormonale (nel mese precedente)
L'assunzione delle compresse deve iniziare il primo giorno del ciclo mestruale naturale (cioè il primo giorno della mestruazione). È possibile iniziare anche tra il secondo e il quinto giorno del ciclo ma, in questo caso, durante i primi sette giorni del primo ciclo si raccomanda di impiegare anche un ulteriore metodo contraccettivo.
- Passaggio da un altro contraccettivo ormonale di tipo combinato (COC, anello vaginale o cerotto transdermico)
L'uso di Lestronette deve preferibilmente iniziare il giorno dopo l'ultima compressa attiva del precedente COC (o dopo la rimozione dell'anello o del cerotto) o al più tardi il giorno dopo il consueto periodo di sospensione da pillola (da anello, 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 Lestronette in qualsiasi momento se proviene dalla minipillola (o da un impianto o da uno 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 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.

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 contraccettivo nei primi 7 giorni di assunzione delle compresse. Se nel frattempo la donna ha avuto rapporti sessuali, prima di iniziare l'assunzione del COC si deve escludere una gravidanza o si deve attendere la comparsa della prima mestruazione.

Compresse dimenticate

Le raccomandazioni che seguono sono applicabili in caso di mancata assunzione delle compresse attive:

Lestronette 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 le compresse successive devono essere assunte 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

Si deve assumere l'ultima compressa dimenticata non appena ci si ricorda, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Si deve quindi continuare l'assunzione delle altre compresse secondo il ritmo consueto. Inoltre, nei successivi 7 giorni deve essere impiegato un metodo contraccettivo come, ad esempio, un profilattico.

Se nei 7 giorni precedenti la donna ha avuto rapporti sessuali, si deve prendere in considerazione la possibilità di una gravidanza. Maggiore è il numero di compresse dimenticate e più ravvicinato è il periodo di sospensione, maggiore è il rischio di gravidanza.

Settimana 2

Si deve prendere l'ultima compressa dimenticata non appena ci si ricorda, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Si 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 le compresse non siano state assunte correttamente, o se le compresse dimenticate fossero più di una, 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 di seguire la prima delle due opzioni e di usare anche precauzioni aggiuntive nei successivi 7 giorni:

1. Si deve assumere l'ultima compressa dimenticata non appena ci si ricorda, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Si 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 il periodo di sospensione. In questo caso è probabile che non si verifichi sanguinamento da sospensione prima dell'intervallo 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 che duri fino a 7 giorni, compresi quelli nei quali sono state dimenticate le compresse, e poi proseguire con una nuova confezione.

Qualora le compresse non siano state assunte e, nel primo regolare periodo di sospensione 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 entro 3-4 ore dall'assunzione della compressa si verifica vomito o diarrea grave, si deve assumere il prima possibile una nuova compressa. Se sono trascorse più di 12 ore, si devono applicare le raccomandazioni relative alle compresse dimenticate. Se non si vuole modificare il consueto schema posologico, si devono prendere compresse extra da una nuova confezione.

Come modificare il giorno di inizio o come posticipare una mestruazione

Per posticipare una mestruazione, si deve iniziare una nuova confezione immediatamente dopo aver terminato la confezione corrente, senza osservare il periodo di sospensione. 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 Lestronette viene quindi ripresa dopo il normale periodo di sospensione di 7 giorni.

Se si vuole spostare il giorno di inizio della mestruazione in modo che abbia inizio in un giorno diverso della settimana, la donna può abbreviare la durata del successivo periodo di sospensione 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 (COC) non devono essere utilizzati in presenza di una qualunque delle condizioni sotto elencate. Qualora durante l'impiego del COC 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).
- Evento cerebrovascolare presente o pregresso.
- Presenza di un grave fattore di rischio, o di più fattori di rischio, per la 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 antifosfolipidi (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 siano tornati alla norma.
- Presenza o anamnesi di tumori epatici (benigni o maligni).
- Patologie maligne ormono-dipendenti accertate o sospette (per es. degli organi genitali o della mammella).
- Sanguinamento vaginale di natura non accertata.
- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze e precauzioni di impiego

Avvertenze

Qualora sia presente una delle condizioni/dei fattori di rischio sotto elencati, i benefici dell'impiego del COC devono essere valutati rispetto ai possibili rischi per ciascun caso individuale, e discussi con la paziente 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 paziente deve contattare il proprio medico. Il medico deve decidere se l'assunzione del COC deve essere interrotta.

- Disturbi circolatori

Studi epidemiologici hanno dimostrato che l'incidenza della tromboembolia venosa (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 donne all'anno, ma il rischio stimato varia a seconda del progestinico. Nelle donne che non ne fanno uso questo dato è pari a 5-10 casi per 100.000 donne all'anno. L'uso

di qualsiasi contraccettivo orale combinato comporta un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso.

L'eccessivo rischio di TEV è maggiore durante il primo anno in cui una donna inizia ad usare COC o quando ricomincia ad usare COC dopo un intervallo senza pillola di almeno un mese. 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 contenenti levonorgestrel con 30 µg di etinilestradiolo è di circa 20 casi per 100.000 donne per anni d'uso.

Studi epidemiologici hanno inoltre associato l'uso di COC 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 riportata 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:

- insolito dolore e/o gonfiore unilaterale ad una gamba
- forte dolore improvviso al petto, che si irradia o meno al braccio sinistro
- improvvisa mancanza di respiro
- tosse che inizia improvvisamente
- mal di testa insolito, forte e prolungato
- prima comparsa o peggioramento dell'emicrania
- improvvisa perdita parziale o completa della visione
- diplopia
- difficoltà di parola 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 Lestronette.

Il rischio di complicazioni tromboemboliche venose nelle donne che fanno uso di un COC 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, la donna deve essere indirizzata ad uno specialista per un consiglio prima di decidere di usare qualunque COC;
- immobilizzazione prolungata, importanti interventi chirurgici, qualunque operazione alle gambe o grave trauma. In queste circostanze è raccomandabile sospendere l'assunzione del COC (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 alle arterie o di accidenti cerebrovascolari in donne che fanno uso di COC aumenta con:

- aumento dell'età;
- abitudine al fumo (alle donne di età superiore ai 35 anni, che desiderano fare uso di un COC, è fortemente consigliato di non fumare);
- dislipoproteinemia;
- obesità (indice di massa corporea superiore a 30 Kg/m²);
- anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa anche in un fratello o genitore in età relativamente giovane). Se vi è il sospetto di una predisposizione ereditaria, la donna deve essere indirizzata ad uno specialista per un consiglio prima di decidere di usare qualunque COC.
- 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, per malattia venosa o arteriosa può anche costituire una controindicazione.

Si può anche considerare la possibilità di una terapia anticoagulante. Si deve indicare alle donne che fanno uso di un COC di contattare il proprio medico in caso di possibili sintomi di trombosi. In caso di trombosi sospetta o confermata, l'uso del COC deve essere interrotto. È necessario ricorrere ad adeguati metodi contraccettivi alternativi a causa della teratogenicità associata alla terapia con anticoagulanti (cumarinici).

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

Altre condizioni mediche che sono state associate ad eventi avversi di tipo circolatorio comprendono diabete mellito, lupus eritematoso sistemico, sindrome

emolitico-uremica, malattia infiammatoria cronica dell'intestino (morbo di Crohn o colite ulcerosa) e malattia a cellule falciformi.

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

Tumori

Alcuni studi epidemiologici hanno riportato un aumentato rischio di sviluppo di cancro alla cervice in donne in trattamento a lungo termine con un COC, 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 COC 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. Questi studi non forniscono prove di una relazione causale.

Il pattern osservato di un rischio aumentato potrebbe essere dovuto ad una diagnosi più precoce di cancro mammario nelle donne che assumono COC, agli effetti biologici dei COC o ad una combinazione di entrambi. I tumori mammari diagnosticati nelle utilizzatrici tendono ad essere clinicamente meno avanzati rispetto ai tumori diagnosticati nelle non-utilizzatrici.

Nelle donne che assumono un COC sono stati riportati 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 COC 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 COC.

Benché in molte donne che assumono un COC sia stato riscontrato lieve innalzamento della pressione sanguigna, un aumento clinicamente rilevante è

evento raro. Solo in questi rari casi l'immediata sospensione del COC è giustificata. Non è stata stabilita correlazione sistematica tra l'uso di un COC e ipertensione clinicamente significativa. Se durante l'uso di un COC, in presenza di preesistente ipertensione, i valori di pressione sanguigna costantemente elevati o un significativo aumento di pressione sanguigna non rispondono adeguatamente al trattamento antiipertensivo, l'assunzione del COC deve essere sospesa. Se appropriato, l'impiego del COC può essere ripreso qualora con la terapia antipertensiva siano stati ottenuti valori normali di pressione sanguigna.

Sia durante la gravidanza sia durante l'assunzione di un COC è stata riportata comparsa o aggravamento delle condizioni di seguito elencate; tuttavia non vi è prova conclusiva della correlazione tra dette condizioni e l'uso di un COC: 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 COC finché i marker della funzionalità epatica non siano tornati nella norma. La ricomparsa di ittero e/o prurito colestatico manifestatosi per la prima volta in gravidanza o durante un precedente trattamento con steroidi sessuali impone l'interruzione del COC.

Benché i COC 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 COC a basso dosaggio. Tuttavia le pazienti diabetiche debbono essere seguite attentamente, soprattutto all'inizio del trattamento con un COC.

Durante l'uso di COC sono stati riportati 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 COC, 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.

Esame/consulto medico

Prima di iniziare o di ricominciare la somministrazione di Lestronette 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) e nelle Avvertenze (vedere paragrafo 4.4). Bisogna inoltre istruire la donna a leggere attentamente il foglio

illustrativo e a seguire le raccomandazioni che vengono fornite. La frequenza e 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 COC 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 COC possono verificarsi sanguinamenti vaginali irregolari (spotting o sanguinamento da rottura), 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. Nelle utilizzatrici di Lestronette, qualsiasi sanguinamento (spotting e/o sanguinamento da rottura) è stato segnalato in oltre il 50% dei casi durante i primi 6 mesi di utilizzo.

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 di sospensione. Se il COC è stato assunto secondo quanto descritto nella sezione 4.2, è improbabile che si sia instaurata una gravidanza. Tuttavia se prima del mancato sanguinamento da sospensione il COC non è stato assunto secondo queste indicazioni o se i sanguinamenti da sospensione non verificatisi sono due, prima di continuare a prendere il COC si deve escludere una gravidanza.

Contiene lattosio

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

Contiene lacca di alluminio rossa (E129)

Può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazioni con altri medicinali

L'interazione tra contraccettivi orali di tipo combinato e altri medicinali può determinare insuccesso dell'efficacia del contraccettivo e/o un sanguinamento da rottura.

Assorbimento ridotto: medicinali che aumentano la motilità gastrointestinale, come ad es. Metoclopramide, possono ridurre l'assorbimento ormonale.

Metabolismo epatico: con i medicinali che inducono gli enzimi microsomiali epatici si possono verificare interazioni risultanti in un aumento della clearance degli ormoni sessuali.

Questi medicinali comprendono derivati idantoinici (ad es. fenitoina), barbiturici, primidone, carbamazepina, rifampicina, e probabilmente anche oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, griseofulvina. I prodotti contenenti Erba di San Giovanni non devono essere assunti in concomitanza con Lestronette poiché potrebbero potenzialmente portare ad una perdita di efficacia contraccettiva. Sono stati riportati sanguinamento da rottura e gravidanze indesiderate. L'induzione enzimatica può mantenersi per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con l'Erba di San Giovanni.

Le donne sottoposte a trattamenti con uno o più di questi medicinali, oltre ad assumere il COC, debbono temporaneamente adottare un metodo barriera o un altro metodo contraccettivo. Nel caso di trattamento con medicinali induttori degli enzimi microsomiali, il metodo contraccettivo di barriera deve essere usato per tutto il tempo di assunzione concomitante dei medicinali e nei 28 giorni successivi alla loro sospensione. Se la terapia farmacologica prosegue anche dopo la fine delle compresse della confezione di COC, la successiva confezione del COC dovrà essere iniziata senza osservare il consueto intervallo libero da pillola.

I contraccettivi orali possono interferire con il metabolismo di altri medicinali. Con la somministrazione concomitante di COC sono stati riportati aumenti della concentrazione plasmatica di ciclosporina.

È stato dimostrato che i COC influenzano il metabolismo della lamotrigina comportando concentrazioni plasmatiche sub-terapeutiche di lamotrigina.

Nota: devono essere consultate le informazioni prescrittive dei medicinali da assumere in combinazione al fine di identificare potenziali interazioni.

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

Lestronette non è indicato durante la gravidanza.

Se la gravidanza si instaura durante il trattamento con Lestronette, deve esserne interrotta immediatamente la somministrazione.

Tuttavia la maggior parte degli studi epidemiologici non ha rilevato un aumentato rischio di difetti alla nascita in bambini nati da donne che avevano usato pillole anticoncezionali prima della gravidanza, né alcun effetto teratogeno qualora all'inizio della gravidanza fossero state inavvertitamente assunte pillole anticoncezionali.

L'allattamento al seno può essere influenzato dalle pillole anticoncezionali, in quanto questi possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. L'uso dei COC deve perciò essere sconsigliato fino al termine dell'allattamento. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte. Queste quantità possono avere effetti sul bambino.

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

Lestronette non altera o altera moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

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

Altri effetti indesiderati, riportati tra le utilizzatrici di COC, incluso Lestronette, sono:

Sistema organico	Frequenza delle reazioni avverse		
	Comune	Non comune	Raro
	(>1/100 e > 1/10)	(>1/1000 e <1/100)	(>1/10.000 e <1/1000)
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ritenzione dei liquidi	
Disturbi psichiatrici	Depressione, umore alterato	Libido diminuita	Libido aumentata
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Emicrania	
Patologie dell'occhio			Intolleranza a lenti a contatto
Patologie gastrointestinali	Nausea, dolore addominale	Vomito, diarrea	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, orticaria	Eritema nodoso, eritema multiforme
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolorabilità mammaria, dolore al seno	Aumento di volume mammario	Secrezione mammaria, secrezione vaginale
Esami diagnostici	Peso aumentato		Peso diminuito

La lacca di alluminio rosso (E 129) può causare reazioni allergiche.

Nelle donne che fanno uso di un COC sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati gravi, discussi nella sezione 4.4:

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

Il numero di casi di diagnosi di tumore alla mammella è leggermente aumentato tra le donne che assumono COC. Poiché nelle donne sotto i 40 anni il cancro mammario è evento raro, il numero di casi in più di cancro mammario è basso rispetto al rischio complessivo di cancro mammario. Per ulteriori informazioni vedere le sezioni 4.3 e 4.4.

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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati effetti negativi gravi dovuti a sovradosaggio. I sintomi che possono essere causati da sovradosaggio sono nausea, vomito e, nelle ragazze, lieve sanguinamento vaginale. Non vi sono antidoti e 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 COC si basa sull'interazione di vari fattori. I fattori più importanti sono l'inibizione dell'ovulazione e le modificazioni della secrezione 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 (intervallo di confidenza 95 % 0,30-1,36) sulla base di 15026 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 Lestronette. 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. E' stato determinato un volume di distribuzione apparente di circa 2,8-8,6 l/Kg.

Metabolismo

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 porta alla formazione di una ampia gamma di metaboliti idrossilati e metilati presenti nel siero 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 immodificata. 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 Lestronette. 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 dei livelli plasmatici, approssimativamente pari a 2,3 ng/ml, viene raggiunto in circa 1,3 ore dopo l'ingestione di Lestronette. 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 apparente di distribuzione del levonorgestrel è di 129 l dopo singola somministrazione.

Metabolismo

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

Eliminazione

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 immodificata. I suoi metaboliti vengono escreti per via urinaria e per via biliare (feci) con un rapporto di circa 1:1. L'emivita dell'escrezione del metabolita è di circa 1 giorno.

Stato stazionario

Durante l'uso continuo di Lestronette 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 la 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 che possono essere spiegati 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)
 Magnesio stearato (E572)
 Opadry II rosa:
 Alcool polivinilico
 Talco (E553b)
 Titanio diossido (E 171)

Polietilenglicole 3350
Lacca di alluminio rosso (E 129)
Lecitina (di soia) (E_322)
Ossido di ferro rosso (E 172)
Lacca di alluminio blu (E 132)

6.2 **Incompatibilità**

Non pertinente

6.3 **Periodo di validità**

3 anni

6.4 **Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperature superiore a 30°C.

6.5 **Natura e contenuto del contenitore**

Blisters costituito da foglio di alluminio e film di PVC/PVDC.

Sono disponibili astucci da 1, 3 e 6 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 o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Strasse, 3 - 89079 Ulm (Germania)

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

A.I.C. n. 039759016/M - "0,10 mg/0,02 mg compresse rivestite con film" 21 compresse in blister Pvc/Pvdc-Al

A.I.C. n. 039759028/M - "0,10 mg/0,02 mg compresse rivestite con film" 3x21
compresse in blister Pvc/Pvdc-Al

A.I.C. n. 039759030/M - "0,10 mg/0,02 mg compresse rivestite con film" 6x21
compresse in blister Pvc/Pvdc-Al

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 11 Maggio 2011

Data del rinnovo più recente: 16 Luglio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO