RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma 0,02 mg/3mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

24 compresse rivestite con film rosa chiaro:
Ogni compressa rivestita con film contiene 0,020 mg di etinilestradiolo (come clatrato di betadestrina) e 3 mg di drospirenone.
Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato 46 mg
4 compresse placebo (inattive) rivestite con film bianche:
La compressa non contiene principi attivi.
Eccipiente: lattosio monoidrato 50 mg
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film
La compressa attiva è di colore rosa chiaro, rotonda, con facce convesse, su una delle quali sono impresse le lettere "DS" in un esagono regolare.
La compressa di placebo è bianca, rotonda, con facce convesse, su una delle quali sono impresse le lettere "DP" in un esagono regolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccezione orale.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione: uso orale.
Posologia

Come assumere Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma
Le compresse devono essere assunte ogni giorno circa alla stessa ora, se necessario con una piccola quantità di liquido, e nell'ordine indicato sulla confezione.L'assunzione delle compresse è continua. La posologia è di una compressa al giorno per 28 giorni consecutivi. Ciascuna confezione successiva deve essere iniziata il giorno dopo l'ultima compressa della confezione precedente. Generalmente, 2-3 giorni dopo aver iniziato le compresse di placebo (ultima fila) si verifica un'emorragia da sospensione, che può non essere ancora terminata prima dell'inizio della confezione successiva.

Come iniziare il trattamento con Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma

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

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

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

L'assunzione di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma deve iniziare preferibilmente il giorno dopo l'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente i principi attivi) del precedente contraccettivo orale combinato, o al più tardi il giorno dopo il consueto intervallo libero da pillola o dopo l'ultima compressa di placebo del precedente contraccettivo orale combinato. Nel caso sia stato usato un anello vaginale o un cerotto transdermico, l'assunzione di Etinilestradiolo e Drospirenone

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Midas Pharma deve iniziare preferibilmente il giorno della rimozione, o al più tardi quando deve essere effettuata l'applicazione successiva.

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

La donna può passare a Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma in qualsiasi momento se utilizza la pillola a base di solo progestinico (nel caso di un impianto o di uno IUS, il giorno della sua rimozione; nel caso di un iniettabile, il giorno in cui deve essere praticata l'iniezione successiva). Tuttavia, in tutti questi casi, la donna deve essere avvertita di adottare un metodo contraccettivo di barriera supplementare per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

• Dopo un aborto nel primo trimestre di gravidanza.

L'assunzione può iniziare immediatamente. In questo caso non è necessario prendere alcuna misura contraccettiva aggiuntiva.

• Dopo un parto o un aborto nel secondo trimestre di gravidanza.

L'assunzione delle compresse deve iniziare fra il 21° e il 28° giorno dopo un parto o un aborto nel secondo trimestre di gravidanza. In caso di inizio successivo, la donna deve essere avvertita di adottare un metodo contraccettivo di barriera supplementare per i primi 7 giorni. Tuttavia, se nel frattempo si fossero avuti rapporti sessuali è necessario escludere una gravidanza, oppure attendere la mestruazione successiva, prima di iniziare ad usare il contraccettivo orale combinato.

Per le donne che allattano vedere paragrafo 4.6.

Comportamento in caso di mancata assunzione di compresse

Le compresse di placebo dell'ultima fila (quarta) del blister possono essere ignorate. Tuttavia, devono essere eliminate per evitare di prolungare inavvertitamente la fase placebo.

I seguenti suggerimenti si riferiscono solo alla **dimenticanza di compresse attive**:

Se il ritardo nell'assunzione di una compressa è **inferiore alle 24 ore**, la protezione contraccettiva non viene ridotta. La donna deve assumere la compressa appena se ne ricorda e quindi assumere le compresse successive secondo lo schema previsto.

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

1. L'intervallo libero da pillola raccomandato 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 possono essere dati i seguenti consigli:

- Giorni 1-7

La compressa dimenticata deve essere assunta non appena la donna se ne ricordi, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Quindi si deve continuare ad assumere le compresse regolarmente come previsto. Inoltre per i successivi 7 giorni è necessario adottare un metodo contraccettivo di barriera, come il profilattico. Se nei 7 giorni precedenti si sono avuti rapporti sessuali, deve essere presa in considerazione la possibilità che si sia instaurata una gravidanza. Quanto maggiore è il numero di compresse dimenticate e più tale dimenticanza è vicina ai giorni delle compresse placebo, tanto più elevato è il rischio di gravidanza.

- Giorni 8-14

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

- Giorni 15-24

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

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

necessario seguire la prima delle due opzioni ed adottare anche misure contraccettive supplementari nei 7 giorni seguenti.

1. La compressa dimenticata deve essere assunta non appena la donna se ne ricordi, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Quindi, è necessario continuare ad assumere le compresse regolarmente come previsto fino a che le compresse attive sono finite. Le 4 compresse di placebo dell'ultima fila devono essere eliminate. Si deve passare direttamente alla confezione successiva. È improbabile che si verifichi emorragia da sospensione fino al termine delle compresse attive della seconda confezione, tuttavia, durante l'assunzione delle compresse, possono presentarsi spotting o metrorragia da interruzione.
2. Si può anche consigliare di interrompere l'assunzione delle compresse attive della confezione in uso. In tal caso, si devono prendere dall'ultima fila compresse di placebo fino a coprire un periodo di 4 giorni, compresi i giorni in cui sono state dimenticate le compresse, e successivamente riprendere con una nuova confezione.

Se la donna ha dimenticato di prendere le compresse e nella successiva fase delle compresse placebo, non si presenta emorragia da interruzione, deve essere considerata l'eventualità di una gravidanza in atto.

Raccomandazioni in caso di disturbi gastrointestinali
In caso di gravi disturbi gastrointestinali (per esempio vomito o diarrea), l'assorbimento può risultare incompleto e devono essere adottate misure contraccettive supplementari.
In caso di vomito entro 3-4 ore dall'assunzione di una compressa attiva, è necessario assumere quanto prima una nuova compressa (sostitutiva). Se possibile, la nuova compressa deve essere assunta entro 24 ore dalla consueta ora di assunzione della compressa. Se passano più di 24 ore, si applicano le stesse istruzioni relative alla dimenticanza di compresse, come illustrato nel paragrafo 4.2. "Comportamento in caso di mancata assunzione di compresse ". Se non si vuole modificare il consueto schema posologico, si dovrà prelevare la(e) compressa(e) necessaria(e) da un'altra confezione.

Come ritardare l'emorragia da interruzione
Per ritardare una mestruazione si deve continuare con un'altra confezione di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma senza prendere le compresse di placebo della confezione attuale. L'assunzione può essere proseguita per il tempo desiderato fino alla fine delle compresse attive della seconda confezione. Durante tale assunzione prolungata possono presentarsi metrorragia da interruzione o spotting. L'assunzione di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma deve riprendere regolarmente dopo i giorni delle compresse placebo.
Per spostare le mestruazioni a un altro giorno della settimana rispetto a quello in cui si verificano con lo schema attuale, si può abbreviare la prima fase placebo per i giorni desiderati. Quanto più breve sarà questa fase, tanto maggiore sarà la possibilità che non si presenti emorragia da interruzione, ma metrorragia da interruzione o spotting durante la confezione successiva (come quando si vuole ritardare la mestruazione).

4.3 Controindicazioni

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4)

- Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)
  - Tromboembolia arteriosa – tromboembolia arteriosa in corso o pregressa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris)
  - Malattia cerebrovascolare – ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack*, TIA))
  - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante)
  - Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali
  - Rischio elevato di tromboembolia arteriosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4) o alla presenza di un fattore di rischio grave come:
    - diabete mellito con sintomi vascolari
    - ipertensione grave
    - dislipoproteinemia grave
- grave malattia epatica in atto o pregressa, fino al ritorno alla normalità dei valori della funzionalità epatica
- insufficienza renale grave o acuta
- tumori epatici (benigni o maligni) in atto o pregressi
- patologie maligne accertate o sospette dipendenti dagli ormoni sessuali (ad es. degli organi genitali o della mammella)
- sanguinamento vaginale non diagnosticato
- ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

- Nel caso in cui fosse presente una delle condizioni o uno dei fattori di rischio menzionati sotto, l'idoneità di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma deve essere discussa con la donna.
- In caso di peggioramento o di prima comparsa di uno qualsiasi di questi fattori di rischio o di queste condizioni, la donna deve rivolgersi al proprio medico per determinare se l'uso di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma debba essere interrotto.
- In caso di TEV o TEA sospetta o accertata, l'uso del COC deve essere interrotto. Nel caso in cui fosse iniziata una terapia con anticoagulanti, si deve adottare un metodo contraccettivo alternativo idoneo a causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarinici).

- **Disturbi Circolatori**

Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

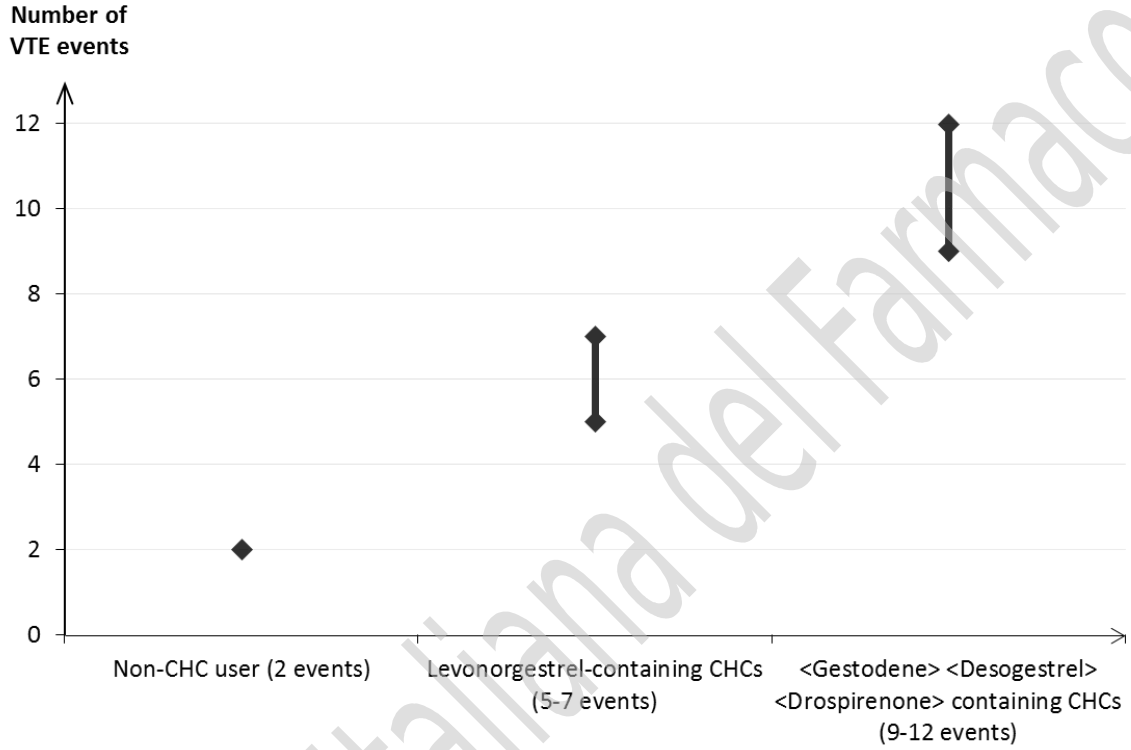
L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) determina un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso. **I prodotti che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati a un rischio inferiore di TEV. Il rischio associato agli altri prodotti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

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Si stima[1] che su 10.000 donne che usano un COC contenente drospirenone, tra 9 e 12 svilupperanno una TEV in un anno; questo dato si confronta con circa 6[2] 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



Molto raramente, in donne che usavano i COC, sono stati segnalati 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).
Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma 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

[1] Queste incidenze sono state stimate dalla totalità dei dati di studi epidemiologici, usando i rischi relativi dei diversi prodotti rispetto ai 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata , interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore 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	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso del cerotto/della pillola/dell'anello (in caso di interventi elettivi almeno quattro settimane prima) e non riavviarlo fino a due settimane dopo la ripresa completa della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro metodo contraccettivo. Se Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Altre condizioni mediche associate a TEV	Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni

Non vi è accordo sul possibile ruolo delle vene varicose e della tromboflebite superficiale nell'esordio e nella progressione della trombosi venosa.
Il maggior rischio di tromboembolia in gravidanza, in particolare nel periodo di 6 settimane del puerperio, deve essere preso in considerazione (per informazioni su "Fertilità, gravidanza e allattamento" vedere paragrafo 4.6).

Sintomi di TEV (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare)

Nel caso si presentassero sintomi di questo tipo, le donne devono rivolgersi immediatamente a un medico e informarlo che stanno assumendo un COC.
I sintomi di trombosi venosa profonda (TVP) possono includere:

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

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere:

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

Fattori di rischio di TEA
Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un incidente cerebrovascolare nelle donne che utilizzano COC aumenta in presenza di fattori di rischio (vedere la tabella). Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma 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/m2)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante nelle donne con altri fattori di rischio.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Emicrania	Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'uso di COC (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può rappresentare un motivo di interruzione immediata.
Altre condizioni mediche associate ad eventi vascolari avversi	Diabete mellito, iperomocisteinemia, valvulopatia e fibrillazione atriale, dislipoproteinemia e lupus eritematoso sistemico.

Sintomi di TEA
Nel caso si presentassero sintomi di questo tipo, le donne devono rivolgersi immediatamente a un operatore sanitario e informarlo che stanno assumendo un COC.
I sintomi di incidente cerebrovascolare possono includere:

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

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- 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 aumento del rischio di cancro della cervice nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati per lunghi periodi (>5 anni), ma è tuttora controverso in che misura questo risultato sia attribuibile agli effetti confondenti dovuti al comportamento sessuale e ad altri fattori quale il papilloma virus umano (HPV).
Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che usano attualmente contraccettivi orali combinati hanno un rischio relativo lievemente aumentato (RR=1,24) di avere diagnosticato un cancro della mammella. L'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione dei contraccettivi orali combinati. Poiché il cancro della mammella è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni, il numero di casi in più di cancro della mammella diagnosticati in donne che usano o che hanno usato recentemente contraccettivi orali combinati è modesto in rapporto al rischio complessivo di cancro della mammella. Tali studi non forniscono alcuna prova di una relazione causale. L'aumento del rischio osservato può essere dovuto ad una più precoce diagnosi di cancro della mammella nelle donne che usano contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici degli stessi o ad una combinazione di entrambi i fattori. Il cancro mammario diagnosticato nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati tende ad essere clinicamente meno avanzato rispetto a quello diagnosticato nelle donne che non ne hanno mai fatto uso.
Nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati sono stati segnalati raramente tumori epatici benigni e, ancor più raramente, tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragie intraddominali pericolose per la vita. Se una donna che assume un contraccettivo orale combinato dovesse presentare forte dolore nella parte alta dell'addome, ingrossamento epatico o segni indicativi di emorragia intraddominale, nel fare la diagnosi differenziale deve essere presa in considerazione la possibilità che si tratti di un tumore epatico.
Con l'uso dei contraccettivi orali combinati a dosi più alte (50 microgrammi di etinilestradiolo) il rischio di cancro dell'endometrio e dell'ovaio è ridotto. Rimane da confermare se questo valga anche per i contraccettivi orali combinati a dosi più basse.

- Altre condizioni

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

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Le donne con ipertrigliceridemia o anamnesi familiare di tale condizione possono presentare un aumento del rischio di pancreatite durante l'uso di contraccettivi orali combinati.
Benché in molte donne che assumono contraccettivi orali combinati sia stato riscontrato un lieve innalzamento della pressione sanguigna, un aumento clinicamente rilevante è raro. Solo in questi rari casi è giustificata un'immediata sospensione dei contraccettivi orali combinati. Se, durante l'uso di un contraccettivo orale combinato in una paziente con preesistente ipertensione, i valori della pressione sanguigna sono costantemente elevati o un incremento significativo della pressione sanguigna non risponde adeguatamente alla terapia antiipertensiva, il contraccettivo orale combinato deve essere sospeso. Se ritenuto appropriato, l'impiego del contraccettivo orale combinato può essere ripreso qualora, a seguito di terapia antiipertensiva, la pressione sanguigna si sia normalizzata.
Sia durante la gravidanza sia durante l'assunzione di contraccettivi orali combinati è stata segnalata comparsa o aggravamento delle condizioni di seguito elencate tuttavia non ci sono evidenze conclusive di una correlazione tra dette condizioni e l'uso di contraccettivi orali combinati: 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.
Nelle donne con angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema.
Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere l'interruzione del trattamento con il contraccettivo orale combinato fino a quando gli indici di funzionalità epatica non siano tornati alla norma. La ricomparsa di ittero colestatico e/o prurito da colestasi già manifestatosi in gravidanza o durante un precedente trattamento con steroidi sessuali richiede l'interruzione del contraccettivo orale combinato.
Sebbene i contraccettivi orali combinati possano avere un effetto sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio, non vi è evidenza della necessità di modificare il regime terapeutico nelle pazienti diabetiche che usano contraccettivi orali combinati a basse dosi (contenenti <0,05 mg di etinilestradiolo). Tuttavia, le donne diabetiche devono essere attentamente monitorate, specialmente all'inizio del trattamento con contraccettivi orali combinati.
Durante l'uso di contraccettivi orali combinati è stato segnalato aggravamento della depressione endogena, dell'epilessia, del morbo di Crohn e della colite ulcerosa.
Occasionalmente può verificarsi cloasma, specialmente nelle donne con anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o ai raggi ultravioletti durante l'uso dei contraccettivi orali combinati.

Ogni compressa rosa chiaro di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma contiene 46 mg di lattosio e ogni compressa bianca contiene 50 mg di lattosio. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio che seguono una dieta senza lattosio devono tenere conto di questa quantità.
Esame/visite mediche
Prima di iniziare o di riprendere l'uso di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma, si deve raccogliere un'anamnesi completa (inclusa l'anamnesi familiare) e si deve escludere una gravidanza. Si deve misurare la pressione arteriosa ed eseguire un esame clinico, guidato dalle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dalle avvertenze (vedere paragrafo 4.4). È importante attirare l'attenzione della donna sulle informazioni relative alla trombosi venosa o arteriosa, incluso il rischio associato a Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma rispetto ad altri COC, i sintomi di TEV e TEA, i fattori di rischio noti e cosa fare in caso di sospetta trombosi. La donna deve anche essere informata della necessità di leggere attentamente il foglio illustrativo e di seguirne i consigli. La frequenza e il tipo di esami devono basarsi sulle linee guida stabilite e devono adattarsi alla singola donna.
Le donne devono essere informate che i contraccettivi ormonali non proteggono dalle infezioni da HIV (AIDS) e da altre malattie sessualmente trasmesse.

Ridotta efficacia

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'efficacia dei contraccettivi orali combinati può diminuire in caso di mancata assunzione di compresse attive (vedere paragrafo 4.2), di disturbi gastrointestinalinel periodo di assunzione delle compresse attive (vedere paragrafo 4.2) o di somministrazione contemporanea di altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Ridotto controllo del ciclo

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

Se i sanguinamenti irregolari persistono o si manifestano dopo cicli precedentemente regolari, si deve prendere in considerazione un'eziologia non ormonale e devono essere attuate misure diagnostiche adeguate per escludere forme maligne o una gravidanza. Tali misure possono includere il raschiamento.

In alcune donne può non verificarsi emorragia da interruzione durante i giorni di placebo Se il contraccettivo orale combinato è stato assunto secondo le indicazioni riportate nel paragrafo 4.2, è improbabile che la donna sia incinta. Tuttavia, se precedentemente alla prima mancata emorragia da interruzione il contraccettivo orale combinato non è stato assunto secondo le indicazioni, oppure le emorragie da interruzione non verificatesi sono due, è necessario escludere una gravidanza prima di proseguire l'uso del contraccettivo orale combinato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nota: devono essere consultate le informazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di medicinali assunti in concomitante allo scopo di identificare possibili interazioni.

- Effetti di altri medicinali su Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma

Possono verificarsi interazioni con farmaci che inducono gli enzimi microsomali che possonodeterminare un aumento della clearance degli ormoni sessuali e che possono portare a metrorragia da interruzione e/o a insuccesso del metodo contraccettivo.

Comportamento da seguire

L'induzione enzimatica può essere osservata già dopo alcuni giorni di trattamento. L'induzione enzimatica massima viene generalmente osservata entro poche settimane. Dopo l'interruzione del farmaco l'induzione può protrarsi per circa 4 settimane.

Trattamento a breve termine

Le donne trattate con farmaci che inducono enzimi, devono adottare temporaneamente un metodo contraccettivo di barriera o un altro metodo contraccettivo oltre al contraccettivo orale combinato. Il metodo di barriera deve essere usato per tutta la durata della somministrazione contemporanea del medicinale e per 28 giorni dopo la sospensione del trattamento. Se la somministrazione del medicinale concomitante continua oltre il termine delle compresse contenenti il principio attivo contenute nella confezione corrente del contraccettivo orale combinato, le compresse di placebo devono essere gettate e la confezione successiva di contraccettivo orale combinato deve essere iniziata immediatamente.

Trattamento a lungo termine

Alle donne in trattamento a lungo termine con principi attivi che inducono gli enzimi epatici, si raccomanda di utilizzare un altro metodo contraccettivo non ormonale affidabile.

In letteratura sono state segnalate le seguenti interazioni.

Sostanze che aumentano la clearance dei contraccettivi orali combinati (diminuzione dell'efficacia dei contraccettivi orali combinati mediante induzione enzimatica), ad es.:

Barbiturici, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifampicina, e medicinale contro l'HIV ritonavir, nevirapina e efavirenz e probabilmente anche felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato e medicinali contenenti Erba di San Giovanni (hypericum perforatum).

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Sostanze con effetto variabile sulla clearance dei contraccettivi orali combinati:
Quando somministrati insieme ai contraccettivi orali combinati, molte combinazioni di inibitori delle proteasi del HIV e inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa, comprese combinazioni con inibitori HCV, possono aumentare o diminuire la concentrazione plasmatica dell'estrogeno o del progestinico. L'effetto netto di questi cambiamenti può essere in alcuni casi clinicamente rilevante.

Pertanto, devono essere consultate le informazioni dei medicinali concomitanti contro HIV/HCV per identificare possibili interazioni e qualsiasi relativa raccomandazione. In caso di dubbi, le donne in cura con inibitori della proteasi o inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa devono usare un metodo contraccettivo aggiuntivo di barriera.
I principali metaboliti del drospirenone nel plasma umano vengono prodotti senza il coinvolgimento del sistema del citocromo P450. È improbabile che gli inibitori di tale sistema enzimatico influenzino il metabolismo del drospirenone.

- Effetti di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma su altri medicinali

I contraccettivi orali possono influenzare il metabolismo di alcuni principi attivi. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche e tissutali di questi possono sia aumentare (ad esempio ciclosporina) sia diminuire (ad esempio lamotrigina).
Sulla base degli studi di inibizione *in vitro* e degli studi di interazione *in vivo* eseguiti in donne volontarie che usavano l'omeprazolo, la simvastatina e il midazolam come substrato marker, un'interazione del drospirenone, alla dose di 3 mg, con il metabolismo di altri principi attivi è improbabile.

• Altre interazioni
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 Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma con antagonisti dell'aldosterone o diuretici risparmiatori di potassio non è stato studiato. In questo caso, deve essere monitorato il potassio sierico durante il primo ciclo di trattamento. Vedere anche paragrafo 4.4.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma non è indicato in gravidanza.
Nel caso di insorgenza di una gravidanza durante l'utilizzo di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma, il medicinale deve essere immediatamente sospeso. Studi epidemiologici di grandi dimensioni non hanno mostrato né aumento del rischio di malformazioni congenite in bambini nati da donne che avevano fatto uso di contraccettivi orali combinati prima della gravidanza, né effetti teratogeni in caso di assunzione accidentale di contraccettivi orali combinati durante la gravidanza.
Studi sugli animali hanno mostrato effetti indesiderati durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). In base a questi dati nell'animale non possono essere esclusi effetti indesiderati dovuti all'azione ormonale dei principi attivi. Tuttavia, l'esperienza clinica generale con i contraccettivi orali combinati durante la gravidanza non ha fornito alcuna evidenza di un reale effetto indesiderato nell'uomo.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I dati disponibili sull'uso di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma in gravidanza sono troppo limitati per poter trarre conclusioni circa gli effetti negativi di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma sulla gravidanza o sulla salute del feto o del neonato. A tutt'oggi non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti.
Il maggior rischio di tromboembolia nel periodo dopo il parto, deve essere preso in considerazione quando viene ripresa l'assunzione di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma (vedere paragrafo 4.2. e 4.4).

Allattamento
L'allattamento può essere influenzato dai contraccettivi orali combinati, in quanto questi possono diminuire la quantità e modificare la composizione del latte materno. Pertanto, l'uso dei contraccettivi orali combinati non deve essere di norma raccomandato fino a quando lo svezzamento non sia stato completato. Modeste quantità di steroidi ad azione contraccettiva e/o di loro metaboliti possono essere escrete nel latte materno durante l'uso di contraccettivi orali combinati. Tali quantità possono avere effetti sul bambino.

Fertilità
Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma è indicato per la prevenzione della gravidanza. Per informazioni sul ripristino della fertilità, vedere paragrafo 5.1

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

4.8 Effetti indesiderati
Per gli effetti indesiderati gravi nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati, vedere anche il paragrafo 4.4.
Nel corso dell'impiego di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma sono state segnalate le seguenti reazioni avverse:

La tabella sottostante riporta le reazioni avverse per sistemi e organi secondo MedDRA (MedDRA SOC). Le frequenze sono derivate dai dati degli studi clinici. Si è utilizzato il termine più appropriato MedDRA per descrivere una specifica reazione, i suoi sinonimi e le condizioni correlate.

Effetti indesiderati che sono stati associati con l'uso di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma come contraccettivo orale o nel trattamento dell'acne volgare moderata in accordo con la classificazione per sistemi ed organi MedDRA e con i termini MedDRA.

Classificazione per **sistemi e organi**	**Comune (≥ 1/100, <1/10)**	**Non comune (≥ 1/1.000, <1/100)**	**Raro (≥ 1/10.000, <1/1.000)**	**Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)**
Infezioni e infestazioni			candidosi	
Patologie del sistema emolinfopoietico			anemia, trombocitemia	
Disturbi del sistema immunitario			reazione allergica	ipersensibilità
Patologie endocrine			Disturbi endocrini	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			aumento dell'appetito, anoressia, iperkaliemia,	

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

			iponatriemia	
Disturbi psichiatrici	labilità emotiva	depressione, nervosismo, sonnolenza	anorgasmia, insonnia	
Patologie del sistema nervoso	cefalea	capogiro, parestesia	vertigine, tremore	
Patologie dell'occhio			congiuntivite, secchezza oculare, disturbi oculari	
Patologie cardiache			tachicardia	
Patologie vascolari		emicrania, vena varicosa, ipertensione	flebite, disturbi vascolari, epistassi, sincope, tromboembolismo venoso (TEV) tromboembolismo arterioso (ATE)	
Patologie gastrointestinali	nausea	dolore addominale, vomito, dispepsia, flatulenza, gastrite, diarrea	addome ingrossato, disturbi gastrointestinali, pienezza gastrointestinale, ernia iatale, candidosi orale, stipsi, secchezza delle fauci	
Patologie epatobiliari			dolore biliare, colecistite	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		acne, prurito, eruzione cutanea	cloasma, eczema, alopecia, dermatite acneiforme, secchezza della cute, eritema nodoso, ipertricosi, disturbi cutanei, smagliature, dermatite da contatto, dermatite da fotosensibilità, nodulo cutaneo	Eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		dolore alla schiena, dolore alle estremità, crampi muscolari		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	dolore al seno, metrorragia*, amenorrea	candidosi vaginale, dolore pelvico, ingrossamento del	dispareunia, vulvovaginite, sanguinamento post-	

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

		seno, mastopatia fibrocistica, sanguinamento uterino/vaginale*, secrezione genitale, vampate di calore, vaginite, disturbi mestruali, dismenorrea, ipomenorrea, menorragia, secchezza vaginale, PAP test sospetto, diminuzione della libido	coitale, emorragia da sospensione, cisti mammaria, iperplasia mammaria, neoplasia mammaria, polipo cervicale, atrofia endometriale, ciste ovarica, ingrossamento dell'utero	
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	

* le irregolarità mestruali generalmente tendono a scomparire con la prosecuzione del trattamento.

Interazioni

Da interazioni con altri farmaci (induttori enzimatici) con i contraccettivi orali, possono derivare metrorragia da interruzione e/o a insuccesso del metodo contraccettivo (vedere paragrafo 4.5).

Descrizione di alcune reazioni avverse

Nelle donne che usano COC è stato osservato un maggior rischio di eventi trombotici e tromboembolici arteriosi e venosi, tra cui infarto miocardico, ictus, attacchi ischemici transitori, trombosi venosa ed embolia polmonare, e tale rischio è discusso più dettagliatamente nel paragrafo 4.4.

Nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati sono state riportate le seguenti reazioni avverse gravi, discusse nel paragrafo 4.4 *"Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego"*:

- disturbi tromboembolici venosi
- disturbi tromboembolici arteriosi
- ipertensione
- tumori epatici
- insorgenza o aggravamento di condizioni per le quali l'associazione con l'uso 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 emolitico-uremica, ittero colestatico
- cloasma
- disturbi cronici o acuti della funzionalità epatica possono richiedere l'interruzione dei contraccettivi orali combinati fino a quando gli indici di funzionalità epatica non siano ritornati nella norma;
- nelle donne con angioedema ereditario gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

4.9 Sovradosaggio
Non si ha ad oggi esperienza di sovradosaggio con Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma. Sulla base dell'esperienza generale con i contraccettivi orali combinati, i sintomi che possono verificarsi in caso di assunzione eccessiva di compresse attive sono: nausea, vomito e, nelle ragazze giovani, lievi sanguinamenti vaginali. Non vi sono antidoti e il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica (ATC): progestinici ed estrogeni, combinazioni fisse.
Codice ATC: G03AA12.
Indice di Pearl per l'insuccesso del metodo: 0,41 (limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95%: 0,85).Indice di Pearl complessivo (insuccesso del metodo + errore della paziente): 0,80 (limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95%: 1,30).
L'effetto contraccettivo di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma si basa sull'interazione di vari fattori, i più importanti dei quali sono l'inibizione dell'ovulazione e i cambiamenti che si verificano a livello dell'endometrio.
In uno studio di inibizione dell'ovulazione per 3 cicli che confronta il drospirenone 3 mg / etinilestradiolo 0,020 mg in un regime di 24 giorni e 21 giorni, il regime di 24 giorni è stato associato con una maggiore soppressione dello sviluppo follicolare. Dopo aver introdotto intenzionalmente errori di assunzione durante il terzo ciclo di trattamento, una maggiore percentuale di donne nel regime di 21 giorni ha mostrato attività ovarica inclusa l'ovulazione rispetto alle donne che seguivano il regime di 24 giorni. L'attività ovarica ritornava ai livelli di pre-trattamento durante il ciclo post-trattamento nel 91,8% delle donne che avevano seguito il regime di 24 giorni.
Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma è un contraccettivo orale combinato contenente etinilestradiolo e il progestinico drospirenone. Alla dose terapeutica, il drospirenone possiede anche proprietà antiandrogene e deboli proprietà antimineralcorticoidi. Esso è privo di attività estrogenica, glucocorticoide e antiglucocorticoide. Questo conferisce al drospirenone un profilo farmacologico simile a quello del progesterone naturale.
Dai dati degli studi clinici indicano che le deboli proprietà antimineralcorticoidi di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma si traducono in un debole effetto antimineralcorticoide.
L'efficacia e la sicurezza di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma nelle donne con acne volgare moderata sono state valutate in due studi multicentrici, in doppio cieco, randomizzati, controllati verso placebo.
Dopo sei mesi di trattamento, Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma ha prodotto una maggiore riduzione rispetto al placebo, statisticamente significativa, del 15,6% (49,3% vs 33,7%) nelle lesioni infiammatorie, del 18,5% (40,6% vs 22,1%) nelle lesioni non-infiammatorie e del 16,5% (44,6% vs 28,1%) nel numero totale delle lesioni. Inoltre, una più elevata percentuale di soggetti, 11,8% (18,6% vs 6,8%) ha avuto un punteggio alla scala ISGA (*Investigator's Stated Global Assessment*) di "libera" o "quasi libera".

5.2 Proprietà farmacocinetiche
Drospirenone

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

Biotrasformazione
Dopo somministrazione orale, il drospirenone viene completamente metabolizzato. I principali metaboliti nel plasma sono la forma acida del drospirenone, prodotto dall'apertura dell'anello lattonico, e il 4,5-diidro-drospirenone-3-solfato, entrambi prodotti senza coinvolgimento del sistema del P450. Il drospirenone viene metabolizzato in minor misura dal citocromo P450 3A4 e si è dimostrato in grado di inibire questo enzima e i citocromi P450 1A1, P450 2C9 e P450 2C19 *in vitro.*

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

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

Popolazioni particolari di pazienti

Effetto della compromissione della funzione renale
I livelli sierici di drospirenone allo stato stazionario nelle donne con lieve compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina CLcr, 50-80 ml/min) sono paragonabili a quelli delle donne con funzionalità renale normale. I livelli sierici di drospirenone sono in media del 37% più alti nelle donne con compromissione della funzionalità renale moderata (CLcr, 30-50 ml/min) rispetto a quelli delle donne con funzionalità renale normale. Il trattamento con drospirenone risulta anche ben tollerato dalle donne con funzionalità renale lievemente e moderatamente compromessa. Il trattamento con drospirenone non mostra nessun effetto clinicamente significativo sulla concentrazione sierica di potassio.
Effetto della compromissione della funzione epatica
In uno studio a dose singola in volontarie con moderata compromissione della funzionalità epatica, la clearance orale (CL/F) era diminuita di circa il 50% rispetto a quella delle pazienti con funzionalità epatica normale. La riduzione della clearance osservata nelle volontarie con moderata compromissione della funzionalità epatica non ha dato luogo a evidenti differenze in termini di concentrazioni sieriche di potassio. Anche in presenza di diabete e trattamento concomitante con spironolattone (due fattori che possono predisporre a iperkaliemia) non è stato osservato un aumento del potassio sierico al di sopra del limite superiore di normalità. Si può concludere che il drospirenone è ben tollerato nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve o moderata (Child- Pugh B).

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

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Etinilestradiolo

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

Distribuzione
I livelli sierici di etinilestradiolo diminuiscono con andamento bifasico e la fase terminale di eliminazione è caratterizzata da un'emivita di circa 24 ore. L'etinilestradiolo è in gran parte legato all'albumina sierica (circa il 98.5%) ma in modo aspecifico, e induce un aumento nelle concentrazioni sieriche della SHBG e della globulina legante i corticoidi (CBG). È stato calcolato un volume apparente di distribuzione di circa 5 l/kg.

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

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

Condizioni allo stato stazionario
Le condizioni dello stato stazionario si raggiungono durante la seconda metà di un ciclo di trattamento e i livelli di etinilestradiolo nel siero mostrano un accumulo di un fattore compreso approssimativamente tra 2,0 e 2,3.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compressa rivestita con film attiva (rosa chiaro)	Compressa rivestita con film placebo (bianca)
Nucleo della compressa:	
Lattosio monoidrato	Lattosio monoidrato
Amido di mais	Povidone K25
Magnesio stearato (E470b)	Amido di mais
	Magnesio stearato (E470b)
Rivestimento con film della compressa:	
ipromellosa (E464)	ipromellosa (E464)
talco (E553b)	talco (E553b)

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

titanio diossido (E171) titanio diossido (E171)
ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
5 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 trasparente /alluminio in un portafoglio di cartone.
Confezioni da:
1x28 compresse.
3x28 compresse.
6x28 compresse.
13x28 compresse.
Ogni blister contiene 24 compresse rivestite con film attive rosa chiaro e 4 compresse rivestite con film di placebo.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento
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
Midas Pharma GmbH, Rheinstrasse 49, 55218 Ingelheim, Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
042672016 - "0,02 mg/3 mg compressa rivestita con film" 24 compresse + 4 compresse placebo in blister PVC/AL
042672028 - "0,02 mg/3 mg compressa rivestita con film" 3 x 24 compresse + 4 compresse placebo in blister PVC/AL
042672030 - "0,02 mg/3 mg compressa rivestita con film" 6 x 24 compresse + 4 compresse placebo in blister PVC/AL
042672042 - "0,02 mg/3 mg compressa rivestita con film" 13 x 24 compresse + 4 compresse placebo in blister PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma 0,02 mg/3mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 0,020 mg di etinilestradiolo (come clatrato di betadestrina) e 3 mg di drospirenone.
Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato 46 mg.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.
Compressa rosa chiaro, rotonda con facce convesse, su una delle quali sono impresse le lettere "DS" in un esagono regolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccezione orale.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione: uso orale.
Posologia

Come assumere Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma
Le compresse devono essere assunte ogni giorno circa alla stessa ora, se necessario con una piccola quantità di liquido, e nell'ordine indicato sul blister. La posologia è di una compressa al giorno per 21 giorni consecutivi. Ciascuna confezione successiva deve essere iniziata dopo un intervallo di sette giorni senza compresse, durante il quale si verifica generalmente un'emorragia da interruzione. Questo inizia in genere a 2-3 giorni di distanza dall'assunzione dell'ultima compressa e può non essere ancora terminato prima dell'inizio della confezione successiva.

Come iniziare il trattamento con Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma
• Nessun uso precedente di contraccettivi ormonali (nel mese precedente).
La prima compressa deve essere assunta il primo giorno del ciclo mestruale naturale (cioè il primo giorno della mestruazione).
• Passaggio da un contraccettivo ormonale combinato (contraccettivo orale combinato , anello vaginale o cerotto transdermico).
L'assunzione di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma deve iniziare preferibilmente il giorno dopo l'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente i principi attivi) del precedente contraccettivo orale combinato, o al più tardi il giorno dopo il consueto intervallo libero da pillola o dopo l'ultima compressa di placebo del precedente contraccettivo orale combinato. Nel caso sia stato usato un anello vaginale o un cerotto transdermico, l'assunzione di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma deve iniziare preferibilmente il giorno della rimozione, o al più tardi quando dovrebbe essere effettuata l'applicazione successiva.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

La donna può passare a Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma in qualsiasi momento se utilizza la pillola a base di solo progestinico (nel caso di un impianto o di uno IUS, il giorno della sua rimozione; nel caso di un iniettabile, il giorno in cui dovrebbe essere praticata l'iniezione successiva); tuttavia, in tutti questi casi, la donna deve essere avvertita di adottare un metodo contraccettivo di barriera supplementare per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

- Dopo un aborto nel primo trimestre di gravidanza

L'assunzione può iniziare immediatamente. In questo caso non è necessario prendere alcuna misura contraccettiva aggiuntiva.

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

L'assunzione delle compresse deve iniziare fra il 21° e il 28° giorno dopo un parto o un aborto nel secondo trimestre di gravidanza. In caso di inizio successivo, la donna deve essere avvertita di adottare un metodo contraccettivo di barriera supplementare per i primi 7 giorni. Tuttavia, se nel frattempo si fossero avuti rapporti sessuali è necessario escludere una gravidanza, oppure attendere la mestruazione successiva, prima di iniziare ad usare il contraccettivo orale combinato.

Per le donne che allattano vedere paragrafo 4.6.

Comportamento in caso di mancata assunzione di compresse

Se il ritardo nell'assunzione di una compressa è **inferiore alle 12 ore**, la protezione contraccettiva non viene ridotta. La donna deve assumere la compressa appena se ne ricorda e quindi assumere le compresse successive secondo lo schema previsto.

Se il ritardo nell'assunzione di una compressa è **superiore alle 12 ore**, la protezione contraccettiva può essere ridotta. Nel caso di mancata assunzione di compresse valgono le due seguenti regole fondamentali:

3. L'assunzione delle compresse non deve mai essere interrotta per più di 7 giorni.
4. Sono necessari 7 giorni di assunzione ininterrotta delle compresse per ottenere un'adeguata soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio.

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

• Settimana 1

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

• Settimana 2

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

• Settimana 3

Considerata l'imminenza dell'intervallo libero da pillola di 7 giorni, il rischio di ridotta affidabilità contraccettiva è maggiore. Tuttavia, modificando lo schema di assunzione delle compresse, si può ancora prevenire la riduzione della protezione contraccettiva. Adottando una delle due seguenti opzioni, non è pertanto necessario adottare misure contraccettive supplementari, a condizione che nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata tutte le compresse siano state assunte correttamente. In caso contrario, è necessario seguire la prima delle due opzioni e adottare anche misure contraccettive supplementari nei 7 giorni seguenti.

3. La compressa dimenticata deve essere assunta non appena la donna se ne ricordi, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Quindi è necessario continuare ad assumere le compresse regolarmente come previsto. La confezione successiva deve essere iniziata immediatamente dopo la fine di quella in uso, cioè senza osservare alcuna

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016

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

pausa fra le due confezioni. È improbabile che si verifichi emorragia da interruzione fino al termine della seconda confezione; tuttavia, durante l'assunzione delle compresse, possono presentarsi spotting o metrorragia da interruzione.

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

Se la donna ha dimenticato di prendere le compresse e nel primo regolare intervallo libero da pillola non si presenta emorragia da interruzione, deve essere considerata l'eventualità di una gravidanza in atto.

Raccomandazioni in caso di disturbi gastrointestinali

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

In caso di vomito entro 3-4 ore dall'assunzione di una compressa, è necessario assumere quanto prima una nuova compressa (sostitutiva). Se possibile, la nuova compressa deve essere assunta entro 12 ore dalla consueta ora di assunzione. Se passano più di 12 ore, si applicano le stesse istruzioni relative alla dimenticanza di compresse, come illustrato nel paragrafo 4.2. "Comportamento in caso di mancata assunzione di compresse ". Se non si vuole modificare il consueto schema posologico, si dovrà prelevare la(e) compressa(e) necessaria(e) da un'altra confezione.

Come ritardare l'emorragia da interruzione

Per ritardare una mestruazione si deve continuare con un'altra confezione di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma senza osservare l'intervallo libero da pillola. L'assunzione può essere proseguita per il tempo desiderato fino alla fine della seconda confezione. Durante tale assunzione prolungata, possono presentarsi metrorragia da interruzione o spotting. L'assunzione di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma deve riprendere regolarmente dopo il consueto intervallo libero da pillola di 7 giorni.

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

4.3 Controindicazioni

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

- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)
  - Tromboembolia venosa – TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o pregressa (ad es. trombosi venosa profonda (TVP) o embolia polmonare (EP))
  - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia venosa, come resistenza alla proteina C attivata (incluso fattore V di Leiden), carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S
  - Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4)
  - Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4)
- Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)
  - Tromboembolia arteriosa – tromboembolia arteriosa in corso o pregressa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris)
  - Malattia cerebrovascolare – ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack*, TIA))
  - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante)

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali
- Rischio elevato di tromboembolia arteriosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4) o alla presenza di un fattore di rischio grave come:
    - diabete mellito con sintomi vascolari
    - ipertensione grave
    - dislipoproteinemia grave

- grave malattia epatica in atto o pregressa, fino al ritorno alla normalità dei valori della funzionalità epatica;
- insufficienza renale grave o acuta;
- tumori epatici (benigni o maligni) in atto o pregressi;
- patologie maligne accertate o sospette, dipendenti dagli steroidi sessuali (ad es. degli organi genitali o della mammella);
- Sanguinamento vaginale non diagnosticato;

ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma compresse rivestite con film elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

- Nel caso in cui fosse presente una delle condizioni o uno dei fattori di rischio menzionati sotto, l'idoneità di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma deve essere discussa con la donna. In caso di peggioramento o di prima comparsa di uno qualsiasi di questi fattori di rischio o di queste condizioni, la donna deve rivolgersi al proprio medico per determinare se l'uso di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma debba essere interrotto.
- In caso di TEV o TEA sospetta o accertata, l'uso del COC deve essere interrotto. Nel caso in cui fosse iniziata una terapia con anticoagulanti, si deve adottare un metodo contraccettivo alternativo idoneo a causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarinici).

- **Disturbi Circolatori**

Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) determina un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso. **I prodotti che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati a un rischio inferiore di TEV. Il rischio associato agli altri prodotti come Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma 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 Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma, 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 stima[3] che su 10.000 donne che usano un COC contenente drospirenone, tra 9 e 12 svilupperanno una TEV in un anno; questo dato si confronta con circa 6[4] donne che usano un COC contenente levonorgestrel.

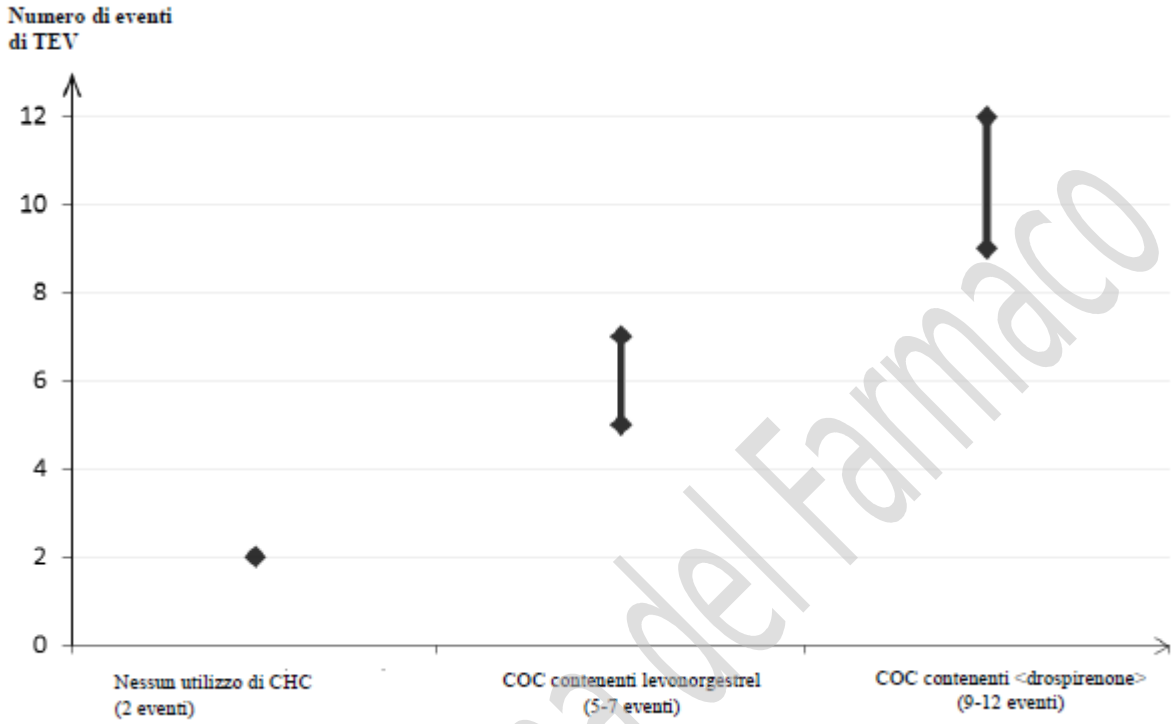
[3] Queste incidenze sono state stimate dalla totalità dei dati di studi epidemiologici, usando i rischi relativi dei diversi prodotti rispetto ai COC contenenti levonorgestrel

[4] 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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



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).

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

Tabella: Fattori di rischio di TEV

Fattore di rischio	Commento
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata , interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso del cerotto/della pillola/dell'anello (in caso di interventi elettivi almeno quattro settimane prima) e non riavviarlo fino a due settimane dopo la ripresa completa della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro metodo contraccettivo.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Nota: l'immobilizzazione temporanea, inclusi i viaggi in aereo di durata >4 ore, può anche essere un fattore di rischio di TEV, specialmente in donne con altri fattori di rischio	Se Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Altre condizioni mediche associate a TEV	Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni

Non vi è accordo sul possibile ruolo delle vene varicose e della tromboflebite superficiale nell'esordio e nella progressione della trombosi venosa.
Il maggior rischio di tromboembolia in gravidanza, in particolare nel periodo di 6 settimane del puerperio, deve essere preso in considerazione (per informazioni su "Fertilità, gravidanza e allattamento" vedere paragrafo 4.6).

Sintomi di TEV (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare)
Nel caso si presentassero sintomi di questo tipo, le donne devono rivolgersi immediatamente a un medico e informarlo che stanno assumendo un COC.
I sintomi di trombosi venosa profonda (TVP) possono includere:

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

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere:

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

Alcuni di questi sintomi (come "mancanza di respiro" e "tosse") sono aspecifici e possono essere interpretati erroneamente come eventi più comuni o meno gravi (ad es. infezioni delle vie respiratorie).
Altri segni di occlusione vascolare possono includere: dolore improvviso, gonfiore o colorazione blu pallida di un'estremità.
Se l'occlusione ha luogo nell'occhio i sintomi possono variare da offuscamento indolore della vista fino a perdita della vista. Talvolta la perdita della vista avviene quasi immediatamente.

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

Fattori di rischio di TEA

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un incidente cerebrovascolare nelle donne che utilizzano COC aumenta in presenza di fattori di rischio (vedere la tabella). Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma 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/m2)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante nelle donne con altri fattori di rischio.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC
Emicrania	Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'uso di COC (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può rappresentare un motivo di interruzione immediata.
Altre condizioni mediche associate ad eventi vascolari avversi	Diabete mellito, iperomocisteinemia, valvulopatia e fibrillazione atriale, dislipoproteinemia e lupus eritematoso sistemico.

Sintomi di TEA

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

I sintomi di incidente cerebrovascolare possono includere:

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

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

I sintomi di infarto miocardico (IM) possono includere:

- dolore, fastidio, pressione, pesantezza, sensazione di schiacciamento o di pienezza al torace, a un braccio o sotto lo sterno;

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- 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 aumento del rischio di cancro della cervice nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati per lunghi periodi (>5 anni), ma è tuttora controverso in che misura questo risultato sia attribuibile agli effetti confondenti dovuti al comportamento sessuale e ad altri fattori quale il papilloma virus umano (HPV).

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che usano attualmente contraccettivi orali combinati hanno un rischio relativo lievemente aumentato (RR=1,24) di avere diagnosticato un cancro della mammella. L'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione dei contraccettivi orali combinati. Poiché il cancro della mammella è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni, il numero di casi in più di cancro della mammella diagnosticati in donne che usano o che hanno usato recentemente contraccettivi orali combinati è modesto in rapporto al rischio complessivo di cancro della mammella. Tali studi non forniscono alcuna prova di una relazione causale. L'aumento del rischio osservato può essere dovuto ad una più precoce diagnosi di cancro della mammella nelle donne che usano contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici degli stessi o ad una combinazione di entrambi i fattori. Il cancro mammario diagnosticato nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati tende ad essere clinicamente meno avanzato rispetto a quello diagnosticato nelle donne che non ne hanno mai fatto uso.

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

Con l'uso dei contraccettivi orali combinati a dosi più alte (50 microgrammi di etinilestradiolo) il rischio di cancro dell'endometrio e dell'ovaio è ridotto. Rimane da confermare se questo valga anche per i contraccettivi orali combinati a dosi più basse.

Altre condizioni

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

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

Benché in molte donne che assumono contraccettivi orali combinati sia stato riscontrato un lieve innalzamento della pressione sanguigna, un aumento clinicamente rilevante è raro. Solo in questi rari casi è giustificata un'immediata sospensione dei contraccettivi orali combinati. Se, durante l'uso di un contraccettivo orale combinato in una paziente con preesistente ipertensione, i valori della pressione sanguigna sono costantemente elevati o un incremento significativo della pressione sanguigna non

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

risponde adeguatamente alla terapia antiipertensiva, il contraccettivo orale combinato deve essere sospeso. Se ritenuto appropriato, l'impiego del contraccettivo orale combinato può essere ripreso qualora, a seguito di terapia antiipertensiva, la pressione sanguigna si sia normalizzata.
Sia durante la gravidanza sia durante l'assunzione di contraccettivi orali combinati è stata segnalata comparsa o aggravamento delle condizioni di seguito elencate, tuttavia non ci sono evidenze conclusive di una correlazione tra dette condizioni e l'uso di contraccettivi orali combinati: 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.
Nelle donne con angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema.
Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere l'interruzione del trattamento con il contraccettivo orale combinato fino a quando gli indici di funzionalità epatica non siano tornati alla norma. La ricomparsa di ittero colestatico e/o prurito da colestasi già manifestatosi in gravidanza o durante un precedente trattamento con steroidi sessuali richiede l'interruzione del contraccettivo orale combinato.
Sebbene i contraccettivi orali combinati possano avere un effetto sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio, non vi è evidenza della necessità di modificare il regime terapeutico nelle pazienti diabetiche che usano contraccettivi orali combinati a basse dosi (contenenti <0,05 mg di etinilestradiolo). Tuttavia, le donne diabetiche devono essere attentamente monitorate, specialmente all'inizio del trattamento con contraccettivi orali combinati.
Durante l'uso di contraccettivi orali combinati è stato segnalato aggravamento della depressione endogena, dell'epilessia, del morbo di Crohn e della colite ulcerosa.
Occasionalmente può verificarsi cloasma, specialmente nelle donne con anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o ai raggi ultravioletti durante l'uso dei contraccettivi orali combinati.
Questo medicinale contiene 46 mg di lattosio per compressa. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio che seguono una dieta senza lattosio, devono tenere conto di questa quantità.

Esame/visite mediche
Prima di iniziare o di riprendere l'uso di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma, si deve raccogliere un'anamnesi completa (inclusa l'anamnesi familiare) e si deve escludere una gravidanza . Si deve misurare la pressione arteriosa ed eseguire un esame clinico, guidato dalle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dalle avvertenze (vedere paragrafo 4.4). È importante attirare l'attenzione della donna sulle informazioni relative alla trombosi venosa o arteriosa, incluso il rischio associato a Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma 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 essere anche informata della necessità di leggere il foglio illustrativo e di seguirne i consigli . La frequenza e il tipo dei esami devono basarsi sulle linee guida stabilite e devono adattarsi alla singola donna.
Le donne devono essere informate che i contraccettivi ormonali non proteggono dalle infezioni da HIV (AIDS) e da altre malattie sessualmente trasmesse.

Ridotta efficacia
L'efficacia dei contraccettivi orali combinati può diminuire in caso di mancata assunzione di compresse (vedere paragrafo 4.2), di disturbi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.2) o di somministrazione contemporanea di altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Ridotto controllo del ciclo
Con tutti i contraccettivi orali combinati possono verificarsi sanguinamenti vaginali irregolari (spotting o metrorragia da interruzione), specialmente nei primi mesi d'uso. Pertanto, la valutazione di

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

eventuali sanguinamenti irregolari ha significato solo dopo un periodo di assestamento di circa tre cicli di trattamento.
Se i sanguinamenti irregolari persistono o si manifestano dopo cicli precedentemente regolari, si deve prendere in considerazione un'eziologia non ormonale e devono essere attuate misure diagnostiche adeguate per escludere forme maligne o una gravidanza. Tali misure possono includere il raschiamento.
In alcune donne può non verificarsi emorragia da interruzione durante i giorni di intervallo libero da pillola. Se il contraccettivo orale combinato è stato assunto secondo le indicazioni riportate nel paragrafo 4.2, è improbabile che la donna sia incinta. Tuttavia, se precedentemente alla prima mancata emorragia da interruzione il contraccettivo orale combinato non è stato assunto secondo le indicazioni, oppure le emorragie da interruzione non verificatesi sono due, è necessario escludere una gravidanza prima di proseguire l'uso del contraccettivo orale combinato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nota: devono essere consultate le informazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di medicinali assunti in concomitante allo scopo di identificare possibili interazioni.

- Effetti di altri medicinali su Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma

Possono verificarsi interazioni con farmaci che inducono gli enzimi microsomali che possono determinare un aumento della clearance degli ormoni sessuali e che possono portare a metrorragia da interruzione e/o a insuccesso del metodo contraccettivo.
Comportamento da seguire
L'induzione enzimatica può essere osservata già dopo alcuni giorni di trattamento. L'induzione enzimatica massima viene generalmente osservata entro poche settimane. Dopo l'interruzione del farmaco, l'induzione può protrarsi per circa 4 settimane.
Trattamento a breve termine
Le donne trattate con farmaci che inducono enzimi, devono adottare temporaneamente un metodo contraccettivo di barriera o un altro metodo contraccettivo in aggiunta al contraccettivo orale combinato. Il metodo di barriera deve essere usato per tutta la durata della somministrazione contemporanea del medicinale e per 28 giorni dopo la sospensione del trattamento. Se la somministrazione del medicinale concomitante continua oltre il termine della confezione corrente del contraccettivo orale combinato, la confezione successiva di contraccettivo orale combinato deve essere iniziata immediatamente senza osservare il consueto intervallo libero da pillola.
Trattamento a lungo termine
Alle donne in trattamento a lungo termine con principi attivi che inducono gli enzimi epatici, si raccomanda di utilizzare un altro metodo contraccettivo non ormonale affidabile.
In letteratura sono state segnalate le seguenti interazioni.

Sostanze che aumentano la clearance dei contraccettivi orali combinati (diminuzione dell'efficacia dei contraccettivi orali combinati mediante induzione enzimatica), ad es.:
Barbiturici, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifampicina, e medicinali contro l'HIV ritonavir, nevirapina e efavirenz e probabilmente anche felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato e medicinali contenenti Erba di San Giovanni (hypericum perforatum).

Sostanze con effetto variabile sulla clearance dei contraccettivi orali combinati:
Quando somministrati insieme ai contraccettivi orali combinati, molte combinazioni di inibitori delle proteasi del HIV e inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa, comprese combinazioni con inibitori HCV, possono aumentare o diminuire la concentrazione plasmatica dell'estrogeno o del progestinico. L'effetto netto di questi cambiamenti può essere in alcuni casi clinicamente rilevante. Pertanto, devono essere consultate le informazioni dei medicinali concomitanti contro HIV/HCV per identificare possibili interazioni e qualsiasi relativa raccomandazione. In caso di dubbi, le donne in cura con inibitori della proteasi o inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa devono usare un metodo contraccettivo aggiuntivo di barriera.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

- Effetti di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma su altri medicinali

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

• Altre interazioni

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 Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma con antagonisti dell'aldosterone o diuretici risparmiatori di potassio non è stato studiato. In questo caso, deve essere monitorato il potassio sierico durante il primo ciclo di trattamento. Vedere anche paragrafo 4.4.

• Esami di laboratorio

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma non è indicato in gravidanza.

Nel caso di insorgenza di una gravidanza durante l'utilizzo di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma, il medicinale deve essere immediatamente sospeso. Studi epidemiologici di grandi dimensioni non hanno mostrato né aumento del rischio di malformazioni congenite in bambini nati da donne che avevano fatto uso di contraccettivi orali combinati prima della gravidanza, né effetti teratogeni in caso di assunzione accidentale di contraccettivi orali combinati durante la gravidanza.
Studi sugli animali hanno mostrato effetti indesiderati durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). In base a questi dati nell'animale non possono essere esclusi effetti indesiderati dovuti all'azione ormonale dei principi attivi. Tuttavia, l'esperienza clinica generale con i contraccettivi orali combinati durante la gravidanza non ha fornito alcuna evidenza di un reale effetto indesiderato nell'uomo.
I dati disponibili sull'uso di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma in gravidanza sono troppo limitati per poter trarre conclusioni circa gli effetti negativi di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma sulla gravidanza o sulla salute del feto o del neonato. A tutt'oggi non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti.
Il maggior rischio di tromboembolia nel periodo dopo il parto, deve essere preso in considerazione quando viene ripresa l'assunzione di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma (vedere paragrafo 4.2. e 4.4).

Allattamento

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'allattamento può essere influenzato dai contraccettivi orali combinati, in quanto questi possono diminuire la quantità e modificare la composizione del latte materno. Pertanto, l'uso dei contraccettivi orali combinati non deve essere di norma raccomandato fino a quando lo svezzamento non sia stato completato. Modeste quantità di steroidi ad azione contraccettiva e/o di loro metaboliti possono essere escrete nel latte materno durante l'uso di contraccettivi orali combinati. Tali quantità possono avere effetti sul bambino.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Per gli effetti indesiderati gravi nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati, vedere anche il paragrafo 4.4.

Nel corso dell'impiego di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma sono state segnalate le seguenti reazioni avverse:

La tabella sottostante riporta le reazioni avverse per sistemi e organi secondo MedDRA (MedDRA SOC). Le frequenze sono derivate dai dati degli studi clinici.

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza delle reazioni avverse**		
	Comune (≥1/100, <1/10)	**Non comune (≥1/1.000, <1/100)**	**Rara (≥1/10.000, <1/1.000)**
Infezioni e infestazioni		Candidosi, Herpes simplex	
Disturbi del sistema Immunitario		Reazione allergica	Asma
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento dell'appetito	
Disturbi psichiatrici	Labilità emozionale	Depressione, nervosismo, disturbi del sonno	
Patologie del Sistema Nervoso	Cefalea	Parestesia, vertigine	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Ipoacusia
Patologie dell'occhio		Disturbi visivi	
Patologie cardiache		Extrasistole, tachicardia	
Patologie vascolari		Embolia polmonare, ipertensione, ipotensione, emicrania, vene varicose	Tromboembolismo venoso (TEV)Tromboembolismo arterioso (TEA)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Faringite	
Patologie Gastrointestinali	Dolore addominale	Nausea, vomito, gastroenterite,	

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

		diarrea, stipsi, disturbi gastrointestinali	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Acne	Angioedema, alopecia, eczema, prurito, eruzione cutanea, pelle secca, seborrea, disturbi della pelle	Eritema nodoso, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore al collo, dolore alle estremità, crampi muscolari	
Patologie renali e urinarie		Cistite	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolore al seno, ingrossamento del seno, dolorabilità del seno, dismenorrea, metrorragia,	Neoplasia del seno, seno fibrocistico, galattorrea, cisti ovariche, vampate di calore, disturbi mestruali, amenorrea, menorragia, candidosi vaginale, vaginite, secrezione vaginale, disturbi vulvovaginali, secchezza vaginale, dolore pelvico, PAP-test sospetto, diminuzione della libido	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema, astenia, dolore, sete eccessiva, aumento della sudorazione	
Esami diagnostici	Aumento di peso	diminuzione di peso	

Si è utilizzato il termine MedDRA più appropriato per descrivere una specifica reazione, i suoi sinonimi e le condizioni correlate.

Descrizione di alcune reazioni avverse

Nelle donne che usano COC è stato osservato un maggior rischio di eventi trombotici e tromboembolici arteriosi e venosi, tra cui infarto miocardico, ictus, attacchi ischemici transitori, trombosi venosa ed embolia polmonare, e tale rischio è discusso più dettagliatamente nel paragrafo 4.4.

Nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati sono state riportate le seguenti reazioni avverse gravi, discusse nel paragrafo 4.4 *"Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"*:

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

Interazioni
Da interazioni con altri farmaci (induttori enzimatici) con i contraccettivi orali, possono derivare metrorragia da interruzione e/o a insuccesso del metodo contraccettivo (vedere paragrafo 4.5).

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

4.9 Sovradosaggio
Non si ha ad oggi esperienza di sovradosaggio con Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma. Sulla base dell'esperienza generale con i contraccettivi orali combinati, i sintomi che possono verificarsi in tal caso sono: nausea, vomito e, nelle ragazze giovani, lievi sanguinamenti vaginali. Non vi sono antidoti e il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica (ATC): progestinici ed estrogeni, combinazioni fisse.
Codice ATC: G03AA12.
Indice di Pearl per l'insuccesso del metodo: 0,11 (limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95%: 0,60).
Indice di Pearl complessivo (insuccesso del metodo + errore della paziente): 0,31 (limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95%: 0,91).
L'effetto contraccettivo di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma si basa sull'interazione di vari fattori, i più importanti dei quali sono l'inibizione dell'ovulazione e i cambiamenti che si verificano a livello dell'endometrio.
Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma è un contraccettivo orale combinato contenente etinilestradiolo e il progestinico drospirenone. Alla dose terapeutica, il drospirenone possiede anche proprietà antiandrogene e deboli proprietà antimineralcorticoidi. Esso è privo di attività estrogenica, glucocorticoide e antiglucocorticoide. Questo conferisce al drospirenone un profilo farmacologico simile a quello del progesterone naturale.
Dati provenienti da studi clinici indicano che le deboli proprietà antimineralcorticoidi di etinilestradiolo/drospirenone si traducono in un debole effetto antimineralcorticoide.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Drospirenone

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale, il drospirenone viene completamente metabolizzato. I principali metaboliti nel plasma sono la forma acida del drospirenone, prodotto dall'apertura dell'anello lattonico, e il 4,5-diidro-drospirenone-3-solfato, entrambi prodotti senza coinvolgimento del sistema del P450. Il drospirenone viene metabolizzato in minor misura dal citocromo P450 3A4 e si è dimostrato in grado di inibire questo enzima e i citocromi P450 1A1, P450 2C9 e P450 2C19 *in vitro.*

Eliminazione

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

Condizioni allo stato stazionario

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

Popolazioni particolari di pazienti

Effetto della compromissione della funzione renale

I livelli sierici di drospirenone allo stato stazionario nelle donne con lieve compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina CLcr, 50-80 ml/min) sono paragonabili a quelli delle donne con funzionalità renale normale. I livelli sierici di drospirenone sono in media del 37% più alti nelle donne con compromissione della funzionalità renale moderata (CLcr, 30-50 ml/min) rispetto a quelli delle donne con funzionalità renale normale. Il trattamento con drospirenone risulta anche ben tollerato dalle donne con funzionalità renale lievemente e moderatamente compromessa. Il trattamento con drospirenone non mostra nessun effetto clinicamente significativo sulla concentrazione sierica di potassio.

Effetto della compromissione della funzione epatica

In uno studio a dose singola in volontarie con moderata compromissione della funzionalità epatica, la clearance orale (CL/F) era diminuita di circa il 50% rispetto a quella delle pazienti con funzionalità epatica normale. La riduzione della clearance osservata nelle volontarie con moderata compromissione della funzionalità epatica non ha dato luogo a evidenti differenze in termini di concentrazioni sieriche di potassio. Anche in presenza di diabete e trattamento concomitante con spironolattone (due fattori che possono predisporre a iperkalemia) non è stato osservato un aumento del potassio sierico al di

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

sopra del limite superiore di normalità. Si può concludere che il drospirenone è ben tollerato nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve o moderata (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
Dopo somministrazione orale, l'etinilestradiolo viene assorbito rapidamente e completamente. Concentrazioni sieriche massime di circa 33 pg/ml vengono raggiunte entro 1-2 ore dopo singola assunzione. La biodisponibilità assoluta è di circa il 60%, come conseguenza di una coniugazione presistemica e del metabolismo di primo passaggio. La contemporanea ingestione di cibo ha ridotto la biodisponibilità dell'etinilestradiolo in circa il 25% dei soggetti studiati, mentre non è stato osservato nessun cambiamento negli altri.

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

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

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

Condizioni allo stato stazionario
Le condizioni dello stato stazionario si raggiungono durante la seconda metà di un ciclo di trattamento e i livelli di etinilestradiolo nel siero mostrano un accumulo di un fattore compreso approssimativamente tra 2,0 e 2,3.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
6.1 Elenco degli eccipienti
Nucleo della compressa:
Lattosio monoidrato,
Amido di mais,
Magnesio stearato (E470b)
Rivestimento della compressa:
ipromellosa (E464),
talco (E553b),

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

titanio diossido (E171),
ferro ossido rosso (E172).

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
5 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 trasparente /alluminio.
Confezioni da:
21 compresse.
3x21 compresse.
6x21 compresse.
13x21 compresse.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento
Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Midas Pharma GmbH, Rheinstrasse 49, 55218 Ingelheim, Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
042672055 - " 0,02 mg/3 mg compressa rivestita con film" 21 compresse in blister PVC/AL
042672067 - "0,02 mg/3 mg compressa rivestita con film" 3 x 21 compresse in blister PVC/AL
042672079 - "0,02 mg/3 mg compressa rivestita con film" 6 x 21 compresse in blister PVC/AL
042672081 - "0,02 mg/3 mg compressa rivestita con film" 13 x 21 compresse in blister PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma 0,03 mg/3mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 0,03 mg di etinilestradiolo e 3 mg di drospirenone.
Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato 46 mg.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.
Compressa giallo chiaro, rotonda, con facce convesse, su una delle quali sono impresse le lettere "DO" in un esagono regolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccezione orale.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione: uso orale.
Posologia

Come assumere Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma
Le compresse devono essere assunte ogni giorno circa alla stessa ora, se necessario con una piccola quantità di liquido, e nell'ordine indicato sulla confezione. La posologia è di una compressa al giorno per 21 giorni consecutivi. Ciascuna confezione successiva deve essere iniziata dopo un intervallo di sette giorni senza compresse, durante il quale si verifica generalmente un'emorragia da interruzione. Questo inizia in genere a 2-3 giorni di distanza dall'assunzione dell'ultima compressa e può non essere ancora terminato prima dell'inizio della confezione successiva.
Come iniziare il trattamento con Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma

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

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

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

L'assunzione di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma deve iniziare preferibilmente il giorno dopo l'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente i principi attivi) del precedente contraccettivo orale combinato, o al più tardi il giorno dopo il consueto intervallo libero da pillola o dopo l'ultima compressa di placebo del precedente contraccettivo orale combinato . Nel caso sia stato usato un anello vaginale o un cerotto transdermico, l'assunzione di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma deve iniziare preferibilmente il giorno della rimozione, o al più tardi quando dovrebbe essere effettuata l'applicazione successiva.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

La donna può passare a Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma in qualsiasi momento se utilizza la pillola a base di solo progestinico (nel caso di un impianto o di uno IUS, il giorno della sua rimozione; nel caso di un iniettabile, il giorno in cui dovrebbe essere praticata l'iniezione successiva). Tuttavia, in tutti questi casi, la donna deve essere avvertita di adottare un metodo contraccettivo di barriera supplementare per i primi 7 giorni di assunzione.

- Dopo un aborto nel primo trimestre di gravidanza

L'assunzione può iniziare immediatamente. In questo caso non è necessario prendere alcuna misura contraccettiva aggiuntiva.

• Dopo un parto o un aborto nel secondo trimestre di gravidanza.

L'assunzione delle compresse deve iniziare fra il 21° e il 28° giorno dopo un parto o un aborto nel secondo trimestre di gravidanza. In caso di inizio successivo, la donna deve essere avvertita di adottare un metodo contraccettivo di barriera supplementare per i primi 7 giorni. Tuttavia, se nel frattempo si fossero avuti rapporti sessuali è necessario escludere una gravidanza, oppure attendere la mestruazione successiva, prima di iniziare ad usare il contraccettivo orale combinato.

Per le donne che allattano vedere paragrafo 4.6.

Comportamento in caso di mancata assunzione di compresse

Se il ritardo nell'assunzione di una compressa è **inferiore alle 12 ore**, la protezione contraccettiva non viene ridotta. La donna deve assumere la compressa appena se ne ricorda e quindi assumere le compresse successive secondo lo schema previsto.

Se il ritardo nell'assunzione di una compressa è **superiore alle 12 ore**, la protezione contraccettiva può essere ridotta. Nel caso di mancata assunzione di compresse valgono le due seguenti regole fondamentali:

5. l'assunzione delle compresse non deve mai essere interrotta per più di 7 giorni.
6. Sono necessari 7 giorni di assunzione ininterrotta delle compresse per ottenere un'adeguata soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio.

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

• Settimana 1

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

• Settimana 2

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

• Settimana 3

Considerata l'imminenza dell'intervallo libero da pillola di 7 giorni, il rischio di ridotta affidabilità contraccettiva è maggiore. Tuttavia, modificando lo schema di assunzione delle compresse, si può ancora prevenire la riduzione della protezione contraccettiva. Adottando una delle due seguenti opzioni, non è pertanto necessario adottare misure contraccettive supplementari, a condizione che nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata tutte le compresse siano state assunte correttamente. In caso contrario, è necessario seguire la prima delle due opzioni e adottare anche misure contraccettive supplementari nei 7 giorni seguenti.

1. La compressa dimenticata deve essere assunta non appena la donna se ne ricordi, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente.

Quindi è necessario continuare ad assumere le compresse regolarmente come previsto. La confezione

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016

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

successiva deve essere iniziata immediatamente dopo la fine di quella in uso, cioè senza osservare alcuna pausa fra le due confezioni. È improbabile che si verifichi emorragia da interruzione fino al termine della seconda confezione; tuttavia, durante l'assunzione delle compresse, possono presentarsi spotting o metrorragia da interruzione.
2. Si può anche consigliare di interrompere l'assunzione delle compresse della confezione in uso. In tal caso, si deve osservare un intervallo libero da pillola che duri fino a 7 giorni, compresi quelli nei quali sono state dimenticate le compresse, e successivamente riprendere con una nuova confezione. Se la donna ha dimenticato di prendere le compresse e nel primo regolare intervallo libero da pillola non si presenta emorragia da interruzione, deve essere considerata l'eventualità di una gravidanza in atto.

Raccomandazioni in caso di disturbi gastrointestinali
In caso di gravi disturbi gastrointestinali (per esempio vomito o diarrea), l'assorbimento può risultare incompleto e devono essere adottate misure contraccettive supplementari.
In caso di vomito entro 3-4 ore dall'assunzione di una compressa, è necessario assumere quanto prima una nuova compressa (sostitutiva). Se possibile, la nuova compressa deve essere assunta entro 12 ore dalla consueta ora di assunzione. Se passano più di 12 ore, si applicano le stesse istruzioni relative alla dimenticanza di compresse, come illustrato nel paragrafo 4.2. "Comportamento in caso di mancata assunzione di compresse ". Se non si vuole modificare il consueto schema posologico, si dovrà prelevare la(e) compressa(e) necessaria(e) da un'altra confezione.

Come ritardare l'emorragia da interruzione
Per ritardare una mestruazione si deve continuare con un'altra confezione di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma senza osservare l'intervallo libero da pillola. L'assunzione può essere proseguita per il tempo desiderato fino alla fine della seconda confezione. Durante tale assunzione prolungata, possono presentarsi metrorragia da interruzione o spotting. L'assunzione di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma deve riprendere regolarmente dopo il consueto intervallo libero da pillola di 7 giorni.
Per spostare le mestruazioni a un altro giorno della settimana rispetto a quello in cui si verificano con lo schema attuale, si può abbreviare il primo intervallo libero da pillola per i giorni desiderati. Quanto più breve sarà tale intervallo, tanto maggiore sarà la possibilità di non presentare emorragia da interruzione, ma metrorragia da interruzione o spotting durante la confezione successiva (come quando si vuole ritardare la mestruazione).
Informazioni aggiuntive sulle popolazioni particolari
Bambini ed adolescenti
Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma è indicato solo dopo il menarca. In base a dati epidemiologici raccolti su più di 2000 donne adolescenti con meno di 18 anni, non vi sono dati che indichino che la sicurezza e l'efficacia in questo gruppo di giovane età siano diverse da quelle note in donne con età superiore a 18 anni.

4.3 Controindicazioni

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- Tromboembolia arteriosa – tromboembolia arteriosa in corso o pregressa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris)
- Malattia cerebrovascolare – ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack*, TIA))
- Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante)
- Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali
- Rischio elevato di tromboembolia arteriosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4) o alla presenza di un fattore di rischio grave come:
    - diabete mellito con sintomi vascolari
    - ipertensione grave
    - dislipoproteinemia grave

- grave malattia epatica in atto o pregressa, fino al ritorno alla normalità dei valori della funzionalità epatica
- insufficienza renale grave o acuta
- tumori epatici (benigni o maligni) in atto o pregressi
- patologie maligne accertate o sospette, dipendenti dagli steroidi sessuali (ad es. degli organi genitali o della mammella)
- sanguinamento vaginale non diagnosticato
- ipersensibilità ai principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma compresse rivestite con film elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

- Nel caso in cui fosse presente una delle condizioni o uno dei fattori di rischio menzionati sotto, l'idoneità di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma deve essere discussa con la donna. In caso di peggioramento o di prima comparsa di uno qualsiasi di questi fattori di rischio o di queste condizioni, la donna deve rivolgersi al proprio medico per determinare se l'uso di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma debba essere interrotto.
- In caso di TEV o TEA sospetta o accertata, l'uso del COC deve essere interrotto. Nel caso in cui fosse iniziata una terapia con anticoagulanti, si deve adottare un metodo contraccettivo alternativo idoneo a causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarinici).

- **Disturbi circolatori**

Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

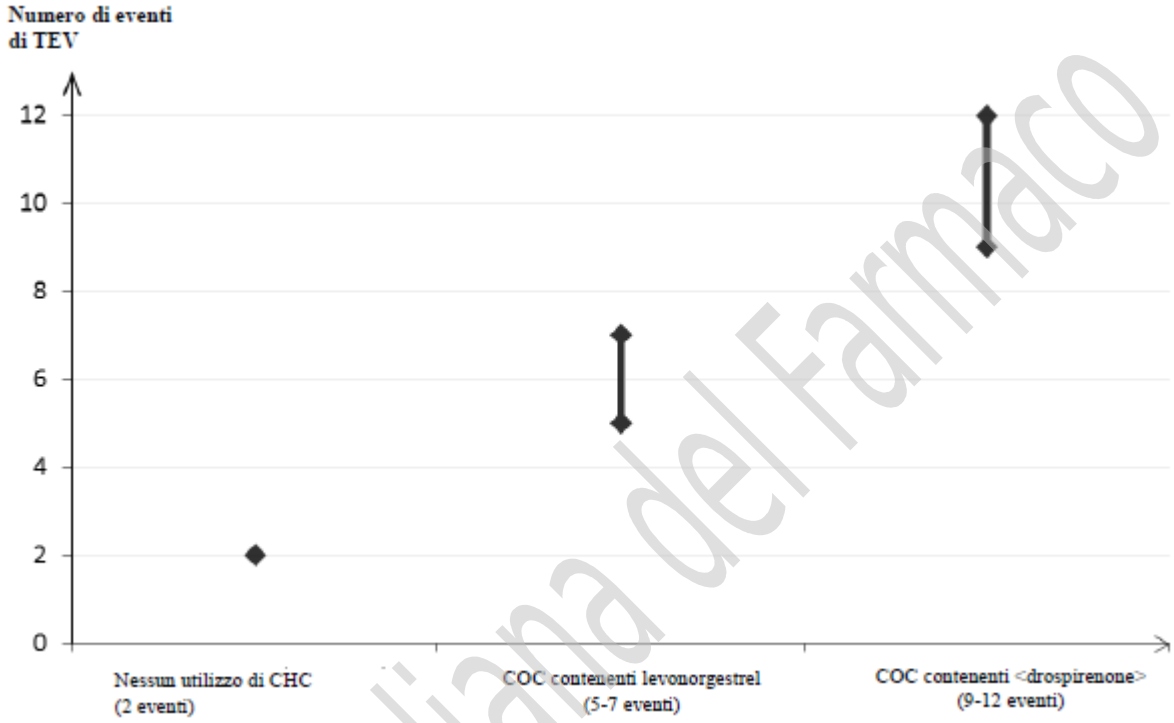
L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) determina un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso. **I prodotti che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati a un rischio inferiore di TEV. Il rischio associato agli altri prodotti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

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Si stima[5] che su 10.000 donne che usano un COC contenente drospirenone, tra 9 e 12 svilupperanno una TEV in un anno; questo dato si confronta con circa 6[6] donne che usano un COC contenente levonorgestrel.
In entrambi i casi, il numero di TEV all'anno è inferiore al numero previsto in gravidanza o nel periodo post-parto.
La TEV può essere fatale nell'1-2% dei casi.

Numero di eventi di TEV per 10.000 donne in un anno



Molto raramente, in donne che usavano i COC, sono stati segnalati 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).
Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma 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

[5] Queste incidenze sono state stimate dalla totalità dei dati di studi epidemiologici, usando i rischi relativi dei diversi prodotti rispetto ai CHC contenenti levonorgestrel

[6] 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata , interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore 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	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso del cerotto/della pillola/dell'anello (in caso di interventi elettivi almeno quattro settimane prima) e non riavviarlo fino a due settimane dopo la ripresa completa della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro metodo contraccettivo. Se Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Altre condizioni mediche associate a TEV	Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni

Non vi è accordo sul possibile ruolo delle vene varicose e della tromboflebite superficiale nell'esordio e nella progressione della trombosi venosa.
Il maggior rischio di tromboembolia in gravidanza, in particolare nel periodo di 6 settimane del puerperio, deve essere preso in considerazione (per informazioni su "Fertilità, gravidanza e allattamento" vedere paragrafo 4.6).

Sintomi di TEV (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare)
Nel caso si presentassero sintomi di questo tipo, le donne devono rivolgersi immediatamente a un medico e informarlo che stanno assumendo un COC.
I sintomi di trombosi venosa profonda (TVP) possono includere:

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

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere:

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Altri segni di occlusione vascolare possono includere: dolore improvviso, gonfiore o colorazione blu pallida di un'estremità.
Se l'occlusione ha luogo nell'occhio i sintomi possono variare da offuscamento indolore della vista fino a perdita della vista. Talvolta la perdita della vista avviene quasi immediatamente.

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

Fattori di rischio di TEA
Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un incidente cerebrovascolare nelle donne che utilizzano COC aumenta in presenza di fattori di rischio (vedere la tabella). Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma 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/m2)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante nelle donne con altri fattori di rischio.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Emicrania	Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'uso di COC (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può rappresentare un motivo di interruzione immediata.
Altre condizioni mediche associate ad eventi vascolari avversi	Diabete mellito, iperomocisteinemia, valvulopatia e fibrillazione atriale, dislipoproteinemia e lupus eritematoso sistemico.

Sintomi di TEA
Nel caso si presentassero sintomi di questo tipo, le donne devono rivolgersi immediatamente a un operatore sanitario e informarlo che stanno assumendo un COC.
I sintomi di incidente cerebrovascolare possono includere:

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

0 - intorpidimento o debolezza improvvisa del viso, di un braccio o di una gamba, soprattutto su un lato del corpo;
1 - improvvisa difficoltà a camminare, capogiri, perdita dell'equilibrio o della coordinazione;
2 - improvvisa confusione, difficoltà di elocuzione o di comprensione;
3 - improvvisa difficoltà a vedere con uno o con entrambi gli occhi;
4 - improvvisa emicrania, grave o prolungata, senza causa nota;
5 - perdita di conoscenza o svenimento con o senza convulsioni.
6
Sintomi temporanei suggeriscono che si tratti di un attacco ischemico transitorio (TIA).
I sintomi di infarto miocardico (IM) possono includere:
0 - dolore, fastidio, pressione, pesantezza, sensazione di schiacciamento o di pienezza al torace, a un braccio o sotto lo sterno;
1 - fastidio che si irradia a schiena, mascella, gola, braccia, stomaco;
2 - sensazione di pienezza, indigestione o soffocamento;
3 - sudorazione, nausea, vomito o capogiri;
4 - estrema debolezza, ansia o mancanza di respiro;
5 - battiti cardiaci accelerati o irregolari.
6

Tumori

In alcuni studi epidemiologici è stato segnalato un aumento del rischio di cancro della cervice nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati per lunghi periodi (>5 anni), ma è tuttora controverso in che misura questo risultato sia attribuibile agli effetti confondenti dovuti al comportamento sessuale e ad altri fattori quale il papilloma virus umano (HPV).
Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che usano attualmente contraccettivi orali combinati hanno un rischio relativo lievemente aumentato (RR=1,24) di avere diagnosticato un cancro della mammella. L'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione dei contraccettivi orali combinati. Poiché il cancro della mammella è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni, il numero di casi in più di cancro della mammella diagnosticati in donne che usano o che hanno usato recentemente contraccettivi orali combinati è modesto in rapporto al rischio complessivo di cancro della mammella. Tali studi non forniscono alcuna prova di una relazione causale. L'aumento del rischio osservato può essere dovuto ad una più precoce diagnosi di cancro della mammella nelle donne che usano contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici degli stessi o ad una combinazione di entrambi i fattori. Il cancro mammario diagnosticato nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati tende ad essere clinicamente meno avanzato rispetto a quello diagnosticato nelle donne che non ne hanno mai fatto uso.
Nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati sono stati segnalati raramente tumori epatici benigni e, ancor più raramente, tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragie intraddominali pericolose per la vita. Se una donna che assume un contraccettivo orale combinato dovesse presentare forte dolore nella parte alta dell'addome, ingrossamento epatico o segni indicativi di emorragia intraddominale, nel fare la diagnosi differenziale deve essere presa in considerazione la possibilità che si tratti di un tumore epatico.
Con l'uso dei contraccettivi orali combinati a dosi più alte (50 microgrammi di etinilestradiolo) il rischio di cancro dell'endometrio e dell'ovaio è ridotto. Rimane da confermare se questo valga anche per i contraccettivi orali combinati a dosi più basse.

Altre condizioni

La componente progestinica di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma è un antagonista dell'aldosterone con proprietà di risparmio del potassio. Nella maggior parte dei casi, non sono da attendersi aumenti dei livelli di potassio. In uno studio clinico, tuttavia, in alcune pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve o moderata che assumevano contemporaneamente medicinali risparmiatori di potassio, i livelli sierici di potassio sono aumentati leggermente, ma non in modo significativo, durante l'assunzione di drospirenone. Quindi, si raccomanda di monitorare il potassio sierico durante il primo ciclo di trattamento nelle pazienti che presentino insufficienza

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

renale e che abbiano un valore di potassio sierico pre-trattamento nella parte alta dell'intervallo di riferimento, e ciò in modo particolare se assumono contemporaneamente medicinali risparmiatori di potassio. Vedere anche il paragrafo 4.5.
Le donne con ipertrigliceridemia o anamnesi familiare di tale condizione possono presentare un aumento del rischio di pancreatite durante l'uso di contraccettivi orali combinati.
Benché in molte donne che assumono contraccettivi orali combinati sia stato riscontrato un lieve innalzamento della pressione sanguigna, un aumento clinicamente rilevante è raro. Solo in questi rari casi è giustificata un'immediata sospensione dei contraccettivi orali combinati. Se, durante l'uso di un contraccettivo orale combinato in una paziente con preesistente ipertensione, i valori della pressione sanguigna sono costantemente elevati o un incremento significativo della pressione sanguigna non risponde adeguatamente alla terapia antiipertensiva, il contraccettivo orale combinato deve essere sospeso. Se ritenuto appropriato, l'impiego del contraccettivo orale combinato può essere ripreso qualora, a seguito di terapia antiipertensiva, la pressione sanguigna si sia normalizzata.
Sia durante la gravidanza sia durante l'assunzione di contraccettivi orali combinati è stata segnalata comparsa o aggravamento delle condizioni di seguito elencate, tuttavia non ci sono evidenze conclusive di una correlazione tra dette condizioni e l'uso di contraccettivi orali combinati: 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.
Nelle donne con angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema.
Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere l'interruzione del trattamento con il contraccettivo orale combinato fino a quando gli indici di funzionalità epatica non siano tornati alla norma. La ricomparsa di ittero colestatico e/o prurito da colestasi già manifestatosi in gravidanza o durante un precedente trattamento con steroidi sessuali richiede l'interruzione del contraccettivo orale combinato.
Sebbene i contraccettivi orali combinati possano avere un effetto sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio, non vi è evidenza della necessità di modificare il regime terapeutico nelle pazienti diabetiche che usano contraccettivi orali combinati a basse dosi (contenenti <0,05 mg di etinilestradiolo). Tuttavia, le donne diabetiche devono essere attentamente monitorate, specialmente all'inizio del trattamento con contraccettivi orali combinati.
Durante l'uso di contraccettivi orali combinati è stato segnalato aggravamento della depressione endogena, dell'epilessia, del morbo di Crohn e della colite ulcerosa.
Occasionalmente può verificarsi cloasma, specialmente nelle donne con anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o ai raggi ultravioletti durante l'uso dei contraccettivi orali combinati.
Questo medicinale contiene 46 mg di lattosio per compressa. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio che seguono una dieta senza lattosio, devono tenere conto di questa quantità.

Esami/visite mediche
Prima di iniziare o di riprendere l'uso di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma, si deve raccogliere un'anamnesi completa (inclusa l'anamnesi familiare) e si deve escludere una gravidanza. Si deve misurare la pressione arteriosa ed eseguire un esame clinico, guidato dalle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dalle avvertenze (vedere paragrafo 4.4). È importante attirare l'attenzione della donna sulle informazioni relative alla trombosi venosa o arteriosa, incluso il rischio associato a Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma rispetto ad altri COC, i sintomi di TEV e TEA, i fattori di rischio noti e cosa fare in caso di sospetta trombosi. La donna deve anche essere informata della necessità di leggere attentamente il foglio illustrativo e di seguirne i consigli. La frequenza e il tipo di esami devono basarsi sulle linee guida stabilite e devono adattarsi alla singola donna.
Le donne devono essere informate che i contraccettivi ormonali non proteggono dalle infezioni da HIV (AIDS) e da altre malattie sessualmente trasmesse.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Ridotta efficacia
L'efficacia dei contraccettivi orali combinati può diminuire in caso di mancata assunzione di compresse (vedere paragrafo 4.2), di disturbi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.2) o di somministrazione contemporanea di altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Ridotto controllo del ciclo
Con tutti i contraccettivi orali combinati possono verificarsi sanguinamenti vaginali irregolari (spotting o metrorragia da interruzione), specialmente nei primi mesi d'uso. Pertanto, la valutazione di eventuali sanguinamenti irregolari ha significato solo dopo un periodo di assestamento di circa tre cicli di trattamento.
Se i sanguinamenti irregolari persistono o si manifestano dopo cicli precedentemente regolari, si deve prendere in considerazione un'eziologia non ormonale e devono essere attuate misure diagnostiche adeguate per escludere forme maligne o una gravidanza. Tali misure possono includere il raschiamento.
In alcune donne può non verificarsi emorragia da interruzione durante i giorni di intervallo libero da pillola. Se il contraccettivo orale combinato è stato assunto secondo le indicazioni riportate nel paragrafo 4.2, è improbabile che la donna sia incinta. Tuttavia, se precedentemente alla prima mancata emorragia da interruzione il contraccettivo orale combinato non è stato assunto secondo le indicazioni, oppure le emorragie da interruzione non verificatesi sono due, è necessario escludere una gravidanza prima di proseguire l'uso del contraccettivo orale combinato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
Nota: devono essere consultate le informazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di medicinali assunti in concomitante allo scopo di identificare possibili interazioni.

- Effetti di altri medicinali su Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma

Possono verificarsi interazioni con farmaci che inducono gli enzimi microsomali che possono determinare un aumento della clearance degli ormoni sessuali e che possono portare a metrorragia da interruzione e/o a insuccesso del metodo contraccettivo.

Comportamento da seguire

L'induzione enzimatica può essere osservata già dopo alcuni giorni di trattamento. L'induzione enzimatica massima viene generalmente osservata entro poche settimane. Dopo l'interruzione del farmaco, l'induzione può protrarsi per circa 4 settimane.

Trattamento a breve termine

Le donne trattate con farmaci che inducono enzimi, devono adottare temporaneamente un metodo contraccettivo di barriera o un altro metodo contraccettivo in aggiunta al contraccettivo orale combinato. Il metodo di barriera deve essere usato per tutta la durata della somministrazione contemporanea del medicinale e per 28 giorni dopo la sospensione del trattamento. Se la somministrazione del medicinale concomitante continua oltre il termine della confezione corrente del contraccettivo orale combinato, la confezione successiva di contraccettivo orale combinato deve essere iniziata immediatamente senza osservare il consueto intervallo libero da pillola.

Trattamento a lungo termine
Alle donne in trattamento a lungo termine con principi attivi che inducono gli enzimi epatici, si raccomanda di utilizzare un altro metodo contraccettivo non ormonale affidabile.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In letteratura sono state segnalate le seguenti interazioni.

Sostanze che aumentano la clearance dei contraccettivi orali combinati (diminuzione dell'efficacia dei contraccettivi orali combinati mediante induzione enzimatica), ad es.:

Barbiturici, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifampicina, e medicinali contro l'HIV ritonavir, nevirapina e efavirenz e probabilmente anche felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato e medicinali contenenti Erba di San Giovanni (hypericum perforatum).

Sostanze con effetto variabile sulla clearance dei contraccettivi orali combinati:
Quando somministrati insieme ai contraccettivi orali combinati, molte combinazioni di inibitori delle proteasi del HIV e inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa, comprese combinazioni con inibitori HCV, possono aumentare o diminuire la concentrazione plasmatica dell'estrogeno o del progestinico. L'effetto netto di questi cambiamenti può essere in alcuni casi clinicamente rilevante. Pertanto, devono essere consultate le informazioni dei medicinali concomitanti contro HIV/HCV per identificare possibili interazioni e qualsiasi relativa raccomandazione. In caso di dubbi, le donne in cura con inibitori della proteasi o inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa devono usare un metodo contraccettivo aggiuntivo di barriera.
I principali metaboliti del drospirenone nel plasma umano vengono prodotti senza il coinvolgimento del sistema del citocromo P450. È improbabile che gli inibitori di tale sistema enzimatico influenzino il metabolismo del drospirenone.

- Effetti di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma su altri medicinali

I contraccettivi orali possono influenzare il metabolismo di alcuni principi attivi. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche e tissutali di questi possono sia aumentare (ad esempio ciclosporina) sia diminuire (ad esempio lamotrigina).
Sulla base degli studi di inibizione *in vitro* e degli studi di interazione *in vivo* eseguiti in donne volontarie che usavano l'omeprazolo, la simvastatina e il midazolam come substrato marker, un'interazione del drospirenone, alla dose di 3 mg, con il metabolismo di altri principi attivi è improbabile.

• Altre interazioni
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 Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma con antagonisti dell'aldosterone o diuretici risparmiatori di potassio non è stato studiato. In questo caso, deve essere monitorato il potassio sierico durante il primo ciclo di trattamento. Vedere anche paragrafo 4.4.

- Esami di laboratorio

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

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma non è indicato in gravidanza.
Nel caso di insorgenza di una gravidanza durante l'utilizzo di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma, il medicinale deve essere immediatamente sospeso. Studi epidemiologici di grandi

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

dimensioni non hanno mostrato né aumento del rischio di malformazioni congenite in bambini nati da donne che avevano fatto uso di contraccettivi orali combinati prima della gravidanza, né effetti teratogeni in caso di assunzione accidentale di contraccettivi orali combinati durante la gravidanza. Studi sugli animali hanno mostrato effetti indesiderati durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). In base a questi dati nell'animale non possono essere esclusi effetti indesiderati dovuti all'azione ormonale dei principi attivi. Tuttavia, l'esperienza clinica generale con i contraccettivi orali combinati durante la gravidanza non ha fornito alcuna evidenza di un reale effetto indesiderato nell'uomo.
I dati disponibili sull'uso di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma in gravidanza sono troppo limitati per poter trarre conclusioni circa gli effetti negativi di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma sulla gravidanza o sulla salute del feto o del neonato. A tutt'oggi non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti.
Il maggior rischio di tromboembolia nel periodo dopo il parto, deve essere preso in considerazione quando viene ripresa l'assunzione di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma (vedere paragrafo 4.2. e 4.4).

Allattamento
L'allattamento può essere influenzato dai contraccettivi orali combinati, in quanto questi possono diminuire la quantità e modificare la composizione del latte materno. Pertanto, l'uso dei contraccettivi orali combinati non deve essere di norma raccomandato fino a quando lo svezzamento non sia stato completato. Modeste quantità di steroidi ad azione contraccettiva e/o di loro metaboliti possono essere escrete nel latte materno durante l'uso di contraccettivi orali combinati. Tali quantità possono avere effetti sul bambino.

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

4.8. Effetti indesiderati
Per gli effetti indesiderati gravi nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati, vedere anche il paragrafo 4.4.

Nel corso dell'impiego di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma sono state segnalate le seguenti reazioni avverse:

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza delle reazioni avverse**		
	Comune (≥1/100, <1/10)	**Non comune (≥1/1.000, <1/100)**	**Raro (≥1/10.000, <1/1.000)**
Disturbi del sistema immunitario			ipersensibilità, asma
Disturbi psichiatrici	Umore depresso	Aumento della libido Diminuzione della libido	
Patologie del Sistema Nervoso	Cefalea		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Ipoacusia
Patologie	Emicrania	Ipertensione,	Tromboembolismo

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

vascolari		ipotensione	venoso (TEV) Tromboembolismo arterioso (TEA)
Patologie Gastrointestinali	Nausea	Vomito, diarrea	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne, eczema, prurito, alopecia	Eritema nodoso, eritema multiforme
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disturbi mestruali, sanguinamento intermestruale, dolore al seno, dolorabilità del seno, secrezioni vaginali, candidosi vaginale	Ingrossamento del seno, vaginite	Galattorrea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Ritenzione dei liquidi, aumento del peso corporeo, diminuzione del peso corporeo	

Descrizione di alcune reazioni avverse

Nelle donne che usano COC è stato osservato un maggior rischio di eventi trombotici e tromboembolici arteriosi e venosi, tra cui infarto miocardico, ictus, attacchi ischemici transitori, trombosi venosa ed embolia polmonare, e tale rischio è discusso più dettagliatamente nel paragrafo 4.4.

Nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati sono state segnalate le seguenti reazioni avverse gravi, discusse nel paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego":

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016

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

Interazioni
Da interazioni con altri farmaci (induttori enzimatici) con i contraccettivi orali, possono derivare metrorragia da interruzione e/o a insuccesso del metodo contraccettivo (vedere paragrafo 4.5).

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

4.9 Sovradosaggio
Non si ha ad oggi esperienza di sovradosaggio con Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma. Sulla base dell'esperienza generale con i contraccettivi orali combinati, i sintomi che possono verificarsi in tal caso sono: nausea, vomito e, nelle ragazze giovani, lievi sanguinamenti vaginali. Non vi sono antidoti e il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica (ATC): progestinici ed estrogeni, combinazioni fisse.
Codice ATC: G03AA12.
Indice di Pearl per l'insuccesso del metodo: 0,09 (limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95%: 0,32).
Indice di Pearl complessivo (insuccesso del metodo + errore della paziente): 0,57 (limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95%: 0,90).
L'effetto contraccettivo di Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma si basa sull'interazione di vari fattori, i più importanti dei quali sono l'inibizione dell'ovulazione e i cambiamenti che si verificano a livello dell'endometrio.
Etinilestradiolo e Drospirenone Midas Pharma è un contraccettivo orale combinato contenente etinilestradiolo e il progestinico drospirenone. Alla dose terapeutica, il drospirenone possiede anche proprietà antiandrogene e deboli proprietà antimineralcorticoidi. Esso è privo di attività estrogenica, glucocorticoide e antiglucocorticoide. Questo conferisce al drospirenone un profilo farmacologico simile a quello del progesterone naturale.
Dati provenienti da studi clinici indicano che le deboli proprietà antimineralcorticoidi di etinilestradiolo/drospirenone si traducono in un debole effetto antimineralcorticoide.

5.2 Proprietà farmacocinetiche
Drospirenone

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

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

Popolazioni particolari di pazienti

Effetto della compromissione della funzione renale
I livelli sierici di drospirenone allo stato stazionario nelle donne con lieve compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina CLcr, 50-80 ml/min) sono paragonabili a quelli delle donne con funzionalità renale normale. I livelli sierici di drospirenone sono in media del 37% più alti nelle donne con compromissione della funzionalità renale moderata (CLcr, 30-50 ml/min) rispetto a quelli delle donne con funzionalità renale normale. Il trattamento con drospirenone risulta anche ben tollerato dalle donne con funzionalità renale lievemente e moderatamente compromessa. Il trattamento con drospirenone non mostra nessun effetto clinicamente significativo sulla concentrazione sierica di potassio.

Effetto della compromissione della funzione epatica
In uno studio a dose singola in volontarie con moderata compromissione della funzionalità epatica, la clearance orale (CL/F) era diminuita di circa il 50% rispetto a quella delle pazienti con funzionalità epatica normale. La riduzione della clearance osservata nelle volontarie con moderata compromissione della funzionalità epatica non ha dato luogo a evidenti differenze in termini di concentrazioni sieriche di potassio. Anche in presenza di diabete e trattamento concomitante con spironolattone (due fattori che possono predisporre a iperkaliemia) non è stato osservato un aumento del potassio sierico al di sopra del limite superiore di normalità. Si può concludere che il drospirenone è ben tollerato nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve o moderata (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
Dopo somministrazione orale, l'etinilestradiolo viene assorbito rapidamente e completamente. Dopo somministrazione di 30 mcg, le concentrazioni sieriche massime di 100 pg/ml vengono raggiunte entro 1-2 ore dopo l'assunzione.
L'etinilestradiolo viene sottoposto ad un intenso effetto di primo passaggio, che presenta grandi variazioni tra individui. La biodisponibilità assoluta è di circa il 45%.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Biotrasformazione
L'etinilestradiolo e completamente metabolizzato (clearance plasmatica metabolica è di 5 ml/min/kg).

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 di escrezione dei metaboliti è di circa 1 giorno. L'emivita è di 20 ore.

Condizioni allo stato stazionario
Le condizioni dello stato stazionario si raggiungono durante la seconda metà di un ciclo di trattamento e i livelli di etinilestradiolo nel siero mostrano un accumulo di un fattore compreso approssimativamente tra 1,4 e 2,1.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Nucleo della compressa
Lattosio monoidrato
amido di mais
amido di mais pregelatinizzato
povidone K25
magnesio stearato
Rivestimento della compressa:
ipromellosa
macrogol 6.000
talco
titanio diossido (E171)
ferro ossido giallo (E172)

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/alluminio.
Confezioni da:
21 compresse
3x21 compresse
6x21 compresse
13x21 compresse
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nessuna istruzione particolare.

7.TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Midas Pharma GmbH, Rheinstrasse 49, 55218 Ingelheim, Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
042672093 - " 0,03 mg/3 mg compressa rivestita con film" 21 compresse in blister PVC/AL
042672105 - "0,03 mg/3 mg compressa rivestita con film" 3 x 21 compresse in blister PVC/AL
042672117 - "0,03 mg/3 mg compressa rivestita con film" 6 x 21 compresse in blister PVC/AL
042672129 - "0,03 mg/3 mg compressa rivestita con film" 13 x 21 compresse in blister PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).