RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Etinilestradiolo e drospirenone Aristo 0,02 mg/ 3,0 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa contiene 72 mg lattosio monoidrato, 0,03 mg di E102 tartrazina e 0,008 mg di E110 giallo tramonto FCF.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

Ogni compressa di placebo non contiene alcun principio attivo

Eccipienti con effetti noti: Ogni compressa di placebo contiene 78 mg lattosio monoidrato, 0,400 mg di ossido di ferro giallo e 0,160 mg di FD&C blu nº1

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Le compresse attive sono rotonde, di colore giallo chiaro, con diametro di 6,00 mm, biconvesse con impresso "144" su un lato e lisce dall'altro.

Le compresse di placebo sono rotonde, di colore verde, con diametro di 6,00 mm, biconvesse con impresso “304” su un lato e lisce dall’altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccezione orale.

La decisione di prescrivere Etinilestradiolo e drospirenone Aristo 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 Aristo e quello associato ad altri COC (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione
Uso orale.

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

Come prendere Etinilestradiolo e drospirenone Aristo

Le compresse devono essere assunte ogni giorno all'incirca alla stessa ora, se necessario con un po' di liquido, nell'ordine indicato nel blister. La posologia è di una compressa al giorno per 28 giorni consecutivi. Ogni confezione successiva deve essere iniziata dopo il completamento del primo blister, senza osservare alcun intervallo tra i due blister; durante il periodo di assunzione delle compresse placebo, di solito, si verifica un'emorragia da interruzione. Questa inizia generalmente il 2° o il 3° giorno dopo l'assunzione dell'ultima compressa attiva del blister e potrebbe non essere ancora terminata prima dell'inizio della confezione successiva.

Come iniziare a prendere Etinilestradiolo e drospirenone Aristo

- Nessun trattamento contraccettivo ormonale nel mese precedente.

Iniziare a prendere Etinilestradiolo e drospirenone Aristo il primo giorno del ciclo mestruale (cioè il primo giorno del sanguinamento mestruale).

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

L'assunzione di Etinilestradiolo e drospirenone Aristo deve iniziare preferibilmente il giorno dopo l'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente il principio attivo) 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. In caso di anello vaginale o cerotto transdermico, l'assunzione di Etinilestradiolo e drospirenone Aristo deve iniziare preferibilmente il giorno della rimozione, o al più tardi il giorno in cui sarebbe dovuta avvenire l'applicazione successiva.

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

È possibile passare in qualunque momento dalla pillola a base di solo progestinico (da un impianto o dalla spirale il giorno in cui viene rimosso; da un anticoncezionale iniettabile, il giorno in cui è prevista l'iniezione successiva) ma in tutti questi casi deve essere raccomandato l'uso anche di un metodo di barriera per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

- Dopo un aborto nel primo trimestre

È possibile iniziare immediatamente a prendere le compresse. In tal caso non sono necessarie ulteriori misure contraccettive.

- Dopo il parto o un aborto nel secondo trimestre

L'inizio dell'assunzione è consigliata da 21 a 28 giorni dopo il parto o dopo un aborto al secondo trimestre di gravidanza. Se l'assunzione inizia più tardi, si deve suggerire anche l'impiego di un ulteriore metodo di barriera aggiuntivo nei primi 7 giorni. Tuttavia, se la donna ha già avuto rapporti sessuali, deve essere esclusa una gravidanza o si deve attendere la comparsa del successivo ciclo mestruale, prima di iniziare effettivamente l'assunzione del COC.

Per le donne che allattano vedere il paragrafo 4.6 "Fertilità, gravidanza e allattamento".

Agenzia Italiana del Farmaco

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

Comportamento in caso di mancata assunzione delle compresse

Le compresse verdi nell'ultima fila del blister sono compresse di placebo, pertanto dimenticare di assumere queste compresse non ha reale importanza. Tuttavia, le compresse dimenticate devono essere eliminate, per evitare di prolungare inavvertitamente la fase di placebo.
I seguenti suggerimenti si riferiscono solo alla mancata assunzione di compresse attive, cioè le compresse di colore giallo chiaro.
una compressa per meno di 24 ore non diminuisce la protezione contraccettiva. La donna deve assumere la compressa appena se ne ricorda e continuare ad assumere le rimanenti compresse alla solita ora.

La mancata assunzione di una compressa per più di 24 ore può ridurre la protezione contraccettiva. Le seguenti due regole possono essere utili in caso di mancata assunzione delle compresse.

1. L'assunzione delle compresse non deve mai essere interrotta per più di 7 giorni.
2. Sono necessari 7 giorni di assunzione ininterrotta delle compresse per raggiungere una sufficiente soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio.

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

- Prima settimana

La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata appena se ne ricorda, anche se questo significa dover prendere due compresse contemporaneamente. In seguito, dovrà continuare ad assumere le compresse all'ora consueta. Inoltre, nei successivi 7 giorni deve essere impiegato un metodo contraccettivo di barriera, ad esempio un profilattico. Se nei 7 giorni precedenti la donna ha avuto rapporti sessuali, deve essere presa in considerazione la possibilità di una gravidanza. Maggiore è il numero di compresse dimenticate e più ravvicinato è l'intervallo libero da pillola, maggiore è il rischio di una gravidanza.

- Seconda settimana

La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata appena se ne ricorda, anche se questo significa dover prendere due compresse contemporaneamente. In seguito, dovrà continuare ad assumere le compresse all'ora consueta. Non è necessario impiegare alcun metodo contraccettivo aggiuntivo, a condizione che, nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata, le compresse siano state assunte correttamente. Tuttavia, se le compresse dimenticate sono più di 1, si deve raccomandare l'impiego di precauzioni aggiuntive per 7 giorni.

- Terza settimana

Considerata l'imminenza dell'intervallo di 4 giorni di 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 vi è pertanto necessità di usare metodi contraccettivi aggiuntivi, purché nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata tutte le compresse siano state prese correttamente.

Agenzia Italiana del Farmaco

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).

In caso contrario si deve raccomandare di seguire la prima delle due opzioni e di usare anche precauzioni aggiuntive nei successivi 7 giorni.

1. La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata appena se ne ricorda, anche se questo significa dover prendere due compresse contemporaneamente. In seguito, dovrà continuare ad assumere le compresse all'ora consueta. La confezione successiva deve essere iniziata subito dopo aver terminato le compresse di colore giallo chiaro della confezione in corso, cioè senza l'assunzione delle compresse verdi della prima confezione. È improbabile che si verifichi emorragia da interruzione prima della fine della seconda confezione; tuttavia, nei giorni di assunzione delle compresse, possono presentarsi spotting o metrorragia da interruzione.

2. Si può anche raccomandare di sospendere l'assunzione delle compresse di colore giallo chiaro della confezione in corso. Si deve allora iniziare con le compresse verdi di placebo, compresi quelli nei quali sono state dimenticate le compresse, e poi proseguire con un nuovo blister.

Se la donna ha dimenticato di prendere le compresse e, nel primo regolare periodo di assunzione di compresse di placebo non si presenta emorragia da interruzione, deve essere considerata l'eventualità di una gravidanza.

Raccomandazioni in caso di disturbi gastrointestinali

In caso di gravi disturbi gastrointestinali (ad esempio vomito o diarrea), l'assorbimento potrebbe non essere completo e devono essere adottate misure contraccettive aggiuntive.

In caso di vomito entro 3-4 ore dall'assunzione di una compressa, deve essere assunta una nuova compressa (sostitutiva) appena possibile. La nuova compressa deve essere assunta, se possibile, entro 12 ore dall'orario consueto di assunzione delle compresse. Se sono trascorse più di 12 ore, si possono seguire le raccomandazioni in caso di mancata assunzione delle compresse descritte nel paragrafo 4.2 "Comportamento in caso di mancata assunzione delle compresse". Se la donna non vuole cambiare il suo normale schema di assunzione delle compresse, deve prendere la compressa aggiuntiva da un'altra confezione.

Come posticipare un ciclo mestruale

Per ritardare un ciclo mestruale la donna deve continuare con un altro blister di Etinilestradiolo e drospirenone Aristo pillola escludendo le compresse di placebo. L'estensione può protrarsi per quanto desiderato fino alla fine della seconda confezione. Durante l'estensione la donna può avere metrorragia da interruzione o spotting. L'assunzione regolare di Etinilestradiolo e drospirenone Aristo è poi ripresa dopo il periodo di assunzione delle compresse di placebo.

Per modificare la mestruazione in modo che abbia inizio un giorno della settimana diverso da quello consueto, si può abbreviare la durata del periodo di assunzione delle compresse di placebo di quanti giorni si desidera. Tanto più breve è l'intervallo, tanto più alto è il rischio che non ci sia emorragia da interruzione e che la donna abbia metrorragia da interruzione o spotting durante l'assunzione della seconda confezione (come quando si ritarda un ciclo).

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati nelle seguenti condizioni. Se una delle seguenti situazioni si verifica per la prima volta durante l'uso del COC, questo deve essere immediatamente interrotto:

Agenzia Italiana del Farmaco

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).

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)
    - Tromboembolia venosa - TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o pregressa (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP])
    - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia venosa, come resistenza alla proteina C attivata (incluso fattore V di Leiden), carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S
    - Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4)
    - Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4)
- Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)
    - Tromboembolia arteriosa - tromboembolia arteriosa in corso o pregressa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris)
    - Malattia cerebrovascolare - ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack*, TIA))
    - Predisposizione ereditaria 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
- Malattia epatica grave, in atto o pregressa, fino a quando i valori della funzione epatica non sono tornati normali.
- Insufficienza renale grave o insufficienza renale acuta.
- Presenza o anamnesi di tumore epatico (benigno o maligno).
- Patologie maligne dipendenti dagli steroidi sessuali accertate o sospette (ad esempio degli organi genitali o mammella)
- Sanguinamento vaginale di natura non accertata.
- Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni 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 Aristo 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 Aristo debba essere interrotto.

Agenzia Italiana del Farmaco

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 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 Aristo 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 Aristo, 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.**

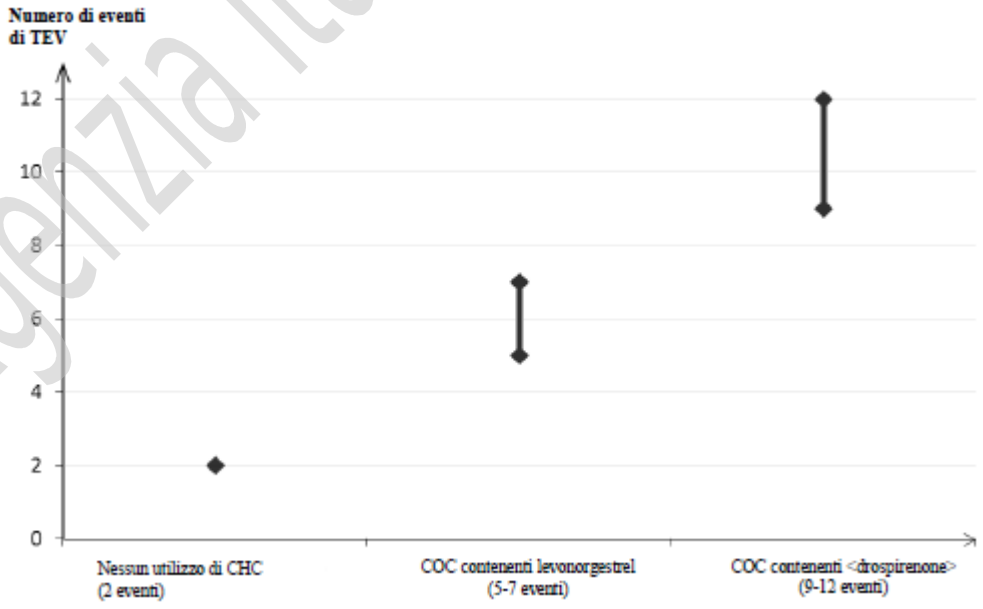
Circa 2 donne su 10.000 che non usano un COC e che non sono in gravidanza svilupperanno una TEV in un periodo di un anno. In una singola donna, però, il rischio può essere molto superiore, a seconda dei suoi fattori di rischio sottostanti (vedere oltre).

Si stima[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% di casi.

Numero di eventi di TEV su 10.000 donne in un anno



Agenzia Italiana del Farmaco

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).

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.

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

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 Aristo 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 con l'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 Aristo 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.

Agenzia Italiana del Farmaco

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

Altre condizioni mediche associate a TEV	Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni.

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

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

Sintomi di TEV (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare)

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

I sintomi di trombosi venosa profonda (TVP) possono includere:
- gonfiore unilaterale della gamba e/o del piede o lungo una vena della gamba;
- dolore o sensibilità alla gamba che può essere avvertito solo in piedi o camminando;
- maggiore sensazione di calore nella gamba colpita; pelle della gamba arrossata o con colorazione anomala.

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere:
- comparsa improvvisa e inspiegata di mancanza di respiro e di respirazione accelerata;
- tosse improvvisa che può essere associata a emottisi;
- dolore acuto al torace;
- stordimento grave o capogiri;
- battito cardiaco accelerato o irregolare.

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

Rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)

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

Fattori di rischio di TEA

Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un incidente cerebrovascolare nelle donne che utilizzano COC aumenta in presenza di fattori di rischio (vedere la tabella).Etinilestradiolo e drospirenone Aristo è controindicato se una donna presenta un fattore di

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

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.

Agenzia Italiana del Farmaco

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).

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, nelle donne in trattamento a lungo termine con contraccettivi orali combinati (> 5 anni), un aumento del rischio di cancro della cervice, tuttavia continua a non esservi consenso su quanto questo risultato sia attribuibile ad effetti confondenti dovuti al comportamento sessuale e ad altri fattori quali il papilloma virus umano (HPV).

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

In rari casi, sono stati segnalati nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati tumori epatici benigni e, ancor più raramente, tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragie intra-addominali che hanno messo la paziente in pericolo di vita. Se una donna che assume contraccettivi orali combinati dovesse presentare forte dolore nella parte alta dell'addome, ingrossamento epatico o segni indicativi di emorragia intraddominale, nella diagnosi differenziale deve essere presa in considerazione la possibilità che si tratti di un tumore epatico.

Con l'uso di dosi più alte di contraccettivi orali combinati (50 µg di etinilestradiolo) si riduce il rischio di cancro all'endometrio e alle ovaie. Resta da confermare se questo è vero anche per i contraccettivi orali combinati a dose più bassa.

- Altre condizioni

La componente progestinica di Etinilestradiolo e drospirenone Aristo è un antagonista dell'aldosterone con proprietà di risparmio del potassio. Nella maggior parte dei casi, non sono da

Agenzia Italiana del Farmaco

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).

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 la somministrazione di drospirenone. Quindi, si consiglia di controllare 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 farmaci risparmiatori di potassio. Vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione".

Le donne con ipertrigliceridemia o con storia familiare di tale condizione possono essere a maggior rischio di pancreatite quando usano i contraccettivi orali combinati.

Sebbene lievi aumenti della pressione sanguigna siano stati riportati in molte donne che assumono contraccettivi orali combinati, sono rari gli aumenti clinicamente rilevanti. Una interruzione del contraccettivo orale combinato è giustificata solo in questi rari casi. Se durante l'uso di un contraccettivo orale combinato, in casi di ipertensione pre-esistente, i valori di pressione costantemente elevata o un aumento significativo della pressione non rispondono adeguatamente al trattamento con antipertensivi, il contraccettivo orale combinato deve essere sospeso. Quando considerato appropriato, il contraccettivo orale combinato può essere ripreso se i valori normotensivi possono essere ottenuti con una terapia antiipertensiva.

È stata segnalata l'insorgenza o il peggioramento delle seguenti malattie sia con la gravidanza che con l'uso del contraccettivo orale combinato, ma l'evidenza di una associazione con l'uso del contraccettivo orale combinato è inconcludente : ittero e/o prurito correlato a colestasi, calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremica emolitica, corea di Sydenham, herpes gestationis, perdita di udito correlata ad otosclerosi.

In donne affette da angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi di angioedema.

Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono necessitare l'interruzione del contraccettivo orale combinato fino a quando i marker della funzione epatica siano tornati normali. La ricorrenza di ittero colestatica e/o prurito correlato a colestasi, verificatosi precedentemente durante la gravidanza o durante l'uso precedente di steroidi sessuali, necessita l'interruzione dei contraccettivi orali combinati.

Aumenti di ALT
Durante gli studi clinici condotti in pazienti trattati per infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir / paritaprevir / ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, aumenti delle transaminasi (ALT) superiori a 5 volte il limite superiore della norma (ULN) si sono verificati in modo significativamente più frequente nelle donne che usano medicinali contenenti etinilestradiolo come contraccettivi ormonali combinati (CHC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Sebbene i contraccettivi orali combinati possano avere un effetto sulla resistenza all'insulina periferica e sulla tolleranza al glucosio, non ci sono dati che indichino la necessità di modificare il regime terapeutico nelle pazienti diabetiche che usano basse dosi di contraccettivi orali combinati (contenenti <0,05 mg di etinilestradiolo). Tuttavia, le donne diabetiche devono essere attentamente seguite, particolarmente nei primi periodi dell'uso del contraccettivo orale combinato.

Agenzia Italiana del Farmaco

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).

Durante l'uso del contraccettivo orale combinato è stato segnalato il peggioramento della depressione endogena, dell'epilessia, della malattia di Crohn e della colite ulcerosa.

Occasionalmente si può verificare cloasma, soprattutto in donne con anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con la tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette mentre assumono contraccettivi orali combinati.

Le compresse di questo medicinale contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Esami/visite mediche

Prima di iniziare o riprendere l'uso di Etinilestradiolo e drospirenone Aristo 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 Aristo 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.

Riduzione dell'efficacia

L'efficacia dei contraccettivi orali può essere ridotta nel caso di mancata assunzione delle compresse, diarrea grave o vomito (vedere paragrafo 4.2) o uso concomitante di un altro medicinale (vedere paragrafo 4.5).

Riduzione del controllo del ciclo

Durante l'assunzione di qualunque contraccettivo orale combinato possono verificarsi emorragie irregolari (spotting o metrorragia da rottura), soprattutto nei primi mesi di trattamento. Pertanto, la valutazione di un qualunque sanguinamento irregolare ha significato solo dopo una fase di assestamento di circa 3 cicli.

Se il sanguinamento irregolare persiste o si verifica dopo cicli regolari precedenti, devono essere prese in considerazione cause non ormonali e sono indicate misure diagnostiche adeguate per escludere la presenza di tumori maligni o la gravidanza. Queste misure possono comprendere il raschiamento.

In alcune donne, l'emorragia da sospensione potrebbe non verificarsi durante l'intervallo senza compressa. Se il contraccettivo orale combinato è stato assunto secondo le raccomandazioni descritte nel paragrafo 4.2, è improbabile che la donna sia in stato di gravidanza. Tuttavia, se il contraccettivo orale combinato non è stato preso seguendo queste raccomandazioni nel periodo precedente la prima emorragia da interruzione mancata, o se non si verificano due emorragie da

Agenzia Italiana del Farmaco

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).

interruzione, deve essere esclusa la gravidanza prima di continuare ad usare il contraccettivo orale combinato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nota: per identificare potenziali interazioni, devono essere consultate le informazioni relative ad altri medicinali assunti contemporaneamente.

• Effetti di altri medicinali su Etinilestradiolo e drospirenone Aristo

Possono verificarsi interazioni con medicinali che inducono gli enzimi microsomiali che possono risultare in un aumento della clearance degli ormoni sessuali e che possono portare a metrorragia da interruzione e/o al fallimento della contraccezione.

Comportamento da seguire in caso di terapie concomitanti
L'induzione enzimatica può essere osservata già dopo pochi giorni di trattamento. L'induzione enzimatica massima è raggiunta generalmente entro poche settimane. Dopo l'interruzione della terapia con il farmaco, l'induzione enzimatica si può mantenere per circa 4 settimane.

Trattamento a breve termina
Le donne in trattamento con farmaci che inducono gli enzimi devono temporaneamente usare un metodo a barriera o un altro metodo contraccettivo oltre al contraccettivo orale combinato. Il metodo a barriera deve essere impiegato per l'intera durata del trattamento con il farmaco concomitante e per 28 giorni dopo la sua interruzione.
(Per i medicinali con le compresse di placebo:)
Se la terapia farmacologica va oltre la fine delle compresse attive della confezione 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
Nelle donne in trattamento a lungo termine con principi attivi che inducono enzimi, si raccomanda un altro metodo affidabile, non ormonale di contraccezione.

In letteratura sono state segnalate le seguenti interazioni.

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

barbiturici, bosetan carbamazepina, fenitoina, primidone, rifampicina e i medicinali per l'HIV ritonavir, nevirapina e efavirenz e forse anche, felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato e prodotti a base del medicinale erboristico Erba di San Giovanni (hypericum perforatum)).

Sostanze con effetti variabili sulla clearance dei contraccettivi orali combinati

Quando somministrate insieme ai contraccettivi orali combinati molte combinazioni di inibitori delle proteasi dell'HIV e degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, comprese combinazioni con inibitori dell'HCV possono aumentare o diminuire le concentrazioni

Agenzia Italiana del Farmaco

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).

plasmatiche di estrogeni o progestinici. L'effetto netto di questi cambiamenti può, in alcuni casi, essere clinicamente rilevante.

Pertanto, devono essere consultate le informazioni sulla prescrizione dei medicinali concomitanti per HIV/HCV per identificare possibili interazioni e qualsiasi raccomandazione correlata. In caso di dubbi, deve essere usato un ulteriore metodo contraccettivo a barriera dalle donne che assumono una terapia a base di inibitori delle proteasi o di inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa.

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 Aristo su altri medicinali

I contraccettivi orali possono influenzare il metabolismo di alcuni altri principi attivi. Di conseguenza, le concentrazioni di plasma e tessuto possono aumentare (ad esempio ciclosporina) o diminuire (ad esempio lamotrigina).

Sulla base degli studi di inibizione in vitro e degli studi di interazioni 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 forme d'interazione

Nei pazienti senza insufficienza renale, l'uso concomitante di drospirenone e di ACE-inibitori o FANS non ha mostrato di esercitare un effetto significativo sul potassio sierico. Tuttavia, l'uso contemporaneo di Etinilestradiolo e drospirenone Aristocon antagonisti dell'aldosterone o diuretici risparmiatori di potassio non è stato studiato. In questo caso, è opportuno controllare il potassio sierico durante il primo ciclo di trattamento.

Interazioni farmacodinamiche

L'uso concomitante con i medicinali contenenti ombitasvir / paritaprevir / ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirina può aumentare il rischio di alti livelli di ALT (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Pertanto, chi usa Etinilestradiolo/Drospirenone deve passare ad un metodo alternativo di contraccezione (ad esempio, contraccezione a base di solo progestinico o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questo regime farmacologico di combinazione. Etinilestradiolo / Drospirenone può essere ripreso 2 settimane dopo il completamento del trattamento con questa combinazione di farmaci.

• Esami di laboratorio

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

Agenzia Italiana del Farmaco

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).

normali di laboratorio. 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 Aristo non è indicato durante la gravidanza.

Se si verifica la gravidanza durante l'uso di un contraccettivo ormonale combinato, il medicinale deve essere immediatamente interrotto. Ampi studi epidemiologici non hanno rilevato alcun aumento del rischio di difetti alla nascita nei bambini nati da madri che avevano usato contraccettivi orali combinati prima della gravidanza, né alcun effetto teratogeno qualora i contraccettivi orali combinati fossero stati inavvertitamente assunti durante la gravidanza.

Studi sperimentali su 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 generale con i contraccettivi orali combinati durante la gravidanza non ha fornito alcuna prova di un reale effetto indesiderato negli umani.

I dati disponibili sull'uso di Etinilestradiolo e drospirenone Aristo in gravidanza sono troppo limitati per poter trarre conclusioni circa gli effetti negativi di Etinilestradiolo e drospirenone Aristo sulla gravidanza, sulla salute del feto o del neonato. Al momento 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 Aristo (vedere paragrafo 4.2. e 4.4).

Allattamento

I contraccettivi orali combinati possono influenzare l'allattamento, poiché possono diminuire la quantità e cambiare la composizione del latte materno. L'uso dei contraccettivi orali combinati non deve essere generalmente consigliato alle donne che allattano, prima del completo svezzamento del figlio. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte materno. Questa quantità può avere effetti sul bambino.

Fertilità

Etinilestradiolo e drospirenone Aristo è indicato per la prevenzione della gravidanza. Per maggiori 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 effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari tra le utilizzatrici di contraccettivi orali combinati.

Agenzia Italiana del Farmaco

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).

4.8 Effetti indesiderati

Per gli eventi avversi gravi nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati vedere paragrafo '**Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**'.

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate con l'uso di Etinilestradiolo e drospirenone Aristo:

La tabella riporta le reazioni avverse secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA (MedDRA SOCs). Le frequenze si basano sulla ricerca clinica.

Classificazione sistemica organica	**Frequenza degli effetti indesiderati**			**Non nota (la frequenza non può essere definita sulla**
	comune (≥ 1/100, <1/10)	**non comune (≥ 1/1.000, <1/100)**	**raro (≥ 1/10.000, <1/1.000)**	
Infezioni e infestazioni			Candidosi	
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia, trombocitemia	
Disturbi del sistema immunitario			Reazione allergica	Ipersensibilità
Patologie endocrine			Patologie endocrine	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Aumento dell'appetito, mancanza di appetito, iperkaliemia, iponatriemia	
Disturbi psichiatrici	Labilità emozionale	Nervosismo, sonnolenza, depressione	Anorgasmia insonnia	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiro, parestesia	Vertigine tremore	
Patologie dell'occhio			Secchezza oculare, congiuntivite, patologia dell'occhio	

Agenzia Italiana del Farmaco

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).

Sistemi e organi	Frequenza degli effetti indesiderati			Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dai dati disponibili)
	comune (≥ 1/100, <1/10)	non comune (≥ 1/1.000, <1/100)	raro (≥ 1/10.000, <1/1.000)	
Patologie cardiache			Tachicardia	
Patologie vascolari		Emicrania, vene varicose, ipertensione	Flebite, patologie vascolare, epistassi, svenimento - Disturbi tromboembolici venosi; - Disturbi tromboembolici arteriosi;	
Patologie gastrointestinali	Nausea	Dolore addominale , vomito, indigestione, gonfiore, gastrite, diarrea	Addome ingrossato, patologia gastrointestinale, pienezza gastrointestinale, ernia intestinale, candidosi orale, stitichezza, bocca secca	
Patologie epatobiliari			Dolore nel dotto biliare o nella cistifellea, colecistite	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne, prurito, eritema	Cloasma, alopecia, dermatite, dermatite acneiforme, secchezza della cute, eritema nodoso, ipertricosi, smagliature, dermatite da contatto, dermatite	Eritema multiforme

Agenzia Italiana del Farmaco

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).

			fotosensibile, noduli cutanei	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore alla schiena, dolore alle estremità crampi muscolari		

Agenzia Italiana del Farmaco

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).

Sistemi e organi	Frequenza degli effetti indesiderati			Non nota (la frequenza non può essere definita sulla
	comune (≥ 1/100, <1/10)	non comune (≥ 1/1.000, <1/100)	raro (≥ 1/10.000, <1/1.000)	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolore al seno, metrorragia *, amenorrea	Candidosi vaginale, dolore pelvico , ingrossamento del seno, mastopatia fibrocistica, sanguinamento utero/vaginale *, secrezione vaginale, vampate di calore, vaginite, disturbi mestruali, dismenorrea, ipomenorroa, menorragia, secchezza vaginale, PAP test sospetto, diminuzione della libido	Dispareunia, vulvovaginite, sanguinamento post–coitale, emorragia da sospensione, cisti mammaria, iperplasia mammaria, neoplasia mammaria, polipo cervicale, atrofia endometriale, cisti ovarica, ingrossamento uterino	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, aumento della sudorazione, edema (edema generalizzato edema periferico, edema facciale)	Malessere	
Esami diagnostici		Aumento di peso	Diminuzione di peso	

* le irregolarità mestruali di solito tendono a scomparire con la prosecuzione del trattamento

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.

Agenzia Italiana del Farmaco

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 seguenti effetti indesiderati gravi, discussi nella sezione 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego, sono stati riportati in donne che usano i contraccettivi orali combinati:

- Disturbi tromboembolici venosi;
- Disturbi tromboembolici arteriosi;
- Ipertensione;
- Tumori epatici;
- Verificarsi o peggioramento di condizioni per cui l'associazione con l'uso di contraccettivi orali combinati non è conclusiva: Malattia di Crohn's, colite ulcerosa, epilessia, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistemico, herpes gestationis, corea di Sydenham, sindrome uremica emolitica, ittero colestatica;
- Cloasma;
- Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono necessitare l'interruzione del contraccettivo orale combinato fino a quando i marker della funzionalità epatica siano tornati normali.
- In donne affette da angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi di angioedema.

La frequenza di diagnosi di cancro mammario è leggermente aumentata tra le utilizzatrici di contraccettivi orali. Poiché nelle donne al di sotto dei 40 anni il carcinoma mammario è raro, il numero di casi in eccesso è basso rispetto al rischio complessivo di carcinoma mammario. Non è noto un rapporto di causalità con l'utilizzo di contraccettivi orali combinati. Per altre informazioni vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

Interazioni

Le interazioni di altri farmaci (induttori enzimatici) con i contraccettivi orali possono portare a metrorragia da interruzione e/o al fallimento della contraccezione (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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Non vi è ad oggi esperienza di sovradosaggio con Etinilestradiolo e drospirenone Aristo. Sulla base dell'esperienza generale con i contraccettivi orali combinati, i sintomi che possono verificarsi in questo caso sono: nausea, vomito e, nelle ragazze donne giovani, lieve sanguinamento vaginale. Non vi sono antidoti e un ulteriore trattamento deve essere sintomatico.

Agenzia Italiana del Farmaco

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).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Contraccettivi orali, associazioni fisse estro-progestiniche

Codice ATC: G03AA 12

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 Aristo si basa sull'interazione di vari fattori, il più importate dei quali è l'inibizione dell'ovulazione e i cambiamenti dell'endometrio.

In uno studio di inibizione dell'ovulazione di 3 cicli di trattamento con Etinilestradiolo e drospirenone Aristo, il regime a 24 giorni è stato paragonato al regime a 21 giorni; il regime a 24 giorni è stato associato ad una maggiore soppressione della crescita follicolare. Dopo l'introduzione intenzionale di errori di dosaggio durante il terzo ciclo di trattamento, l'attività ovarica era maggiore nelle donne che seguivano il regime a 21 giorni, compresa la comparsa dell'ovulazione, rispetto alle donne che seguivano il regime a 24 giorni. Nel primo mese dopo l'interruzione del trattamento, nel 91,8% delle donne che aveva completato il regime a 24 giorni, l'attività ovarica è tornata al livello pre-trattamento.

Etinilestradiolo e drospirenone Aristo è un contraccettivo orale combinato contenente etinilestradiolo e il progestinico drospirenone. Alla dose terapeutica, il drospirenone possiede anche proprietà antiandrogene e deboli proprietà antimineralcorticoidi. Il drospirenone 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 sembra che le deboli proprietà antimineralcorticoidi di Etinilestradiolo e drospirenone Aristo si traducano in un debole effetto antimineralcorticoide.

Ci sono due studi in doppio cieco, randomizzati, controllati con placebo, multicentrici per valutare l'efficacia e la sicurezza di Etinilestradiolo e drospirenone Aristo in donne con acne volgare moderata.

Dopo sei mesi di trattamento, Etinilestradiolo e drospirenone Aristo ha mostrato una maggiore riduzione rispetto al placebo statisticamente significativa, del 15,6% (49,3% verso 33,7%) nelle lesioni infiammatorie, del 18,5% (40,6% verso 22,1%) nelle lesioni non infiammatorie e del 16,5% (44,6% verso 28,1%) nel numero totale delle lesioni. Inoltre, una più elevata percentuale di soggetti, 11,8% (18,6% verso 6,8%), ha avuto un punteggio alla scala ISGA (Investigator's Static Global Assessment) di "libera" o "quasi libera".

5.2 Proprietà farmacocinetiche

<u>Drospirenone</u>

Agenzia Italiana del Farmaco

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).

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il drospirenone viene assorbito rapidamente e quasi completamente. La concentrazione massima di principio attivo nel siero è 38 ng/ml e 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). Soltanto 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 in vitro questo enzima e i citocromi P450 1A1, P450 2C9 e P450 2C19.

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.

Stato stazionario

Durante un ciclo di trattamento, le concentrazioni sieriche massime allo stato stazionario di drospirenone sono circa 70 ng/ml e 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 speciali

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 ha mostrato nessun effetto

Agenzia Italiana del Farmaco

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).

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 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 un paziente 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. Concentrazioni sieriche massime di circa 33 pg/ml vengono raggiunte entro 1-2 ore dopo la somministrazionedi una singola dose orale. 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 nei controlli.

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 fortemente 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). Il volume apparente di distribuzione era 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 è secreto in misura significativa come molecola base. I metaboliti dell'etinilestradiolo vengono eliminati a livello urinario e biliare con un rapporto di 4:6.

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

L'emivita di escrezione del metabolita è di circa 1 giorno.

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 si accumulano secondo 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 Aristo, sono stati osservati effetti sulla differenziazione sessuale nei feti di ratto, ma non nella scimmia.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Le compresse attive di colore giallo chiaro contengono:
lattosio monoidrato,
amido di mais,
povidone,
crospovidone,
magnesio stearato,
miscela di lacca gialla LB 520001 (Composizione: lacca di alluminio FD&C Giallo nº5/Tartarazina E102, lacca di alluminio FD&C Giallo nº6/Giallo tramonto FCF E110 e lacca di alluminio FD&C Blu nº2/Indaco carminio E132).

Le compresse di placebo di colore verde contengono:
lattosio monoidrato
ossido di ferro giallo (E172)
FD&C blu nº1 (E132)
poracrilin sale di potassio
magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Agenzia Italiana del Farmaco

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).

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni blister contiene 24 compresse attive di colore giallo chiaro e 4 compresse di placebo di colore verde

Le compresse sono confezionate in blister di PVC/PVDC/Alluminio

Presentazione:
Formato delle confezioni:
28 compresse

28 compresse (1 blister da 28 compresse)
84 compresse (3 blister da 28 compresse)

Ogni blister è confezionato separatamente in un astuccio trilaminato.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straβe 8-10
13435 Berlino
Germania

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

042967012 - "0,02 MG/3 MG COMPRESSE" 1 X (24+4) compresse in blister PVC/PVDC/Al
042967024 - "0,02 MG/3 MG COMPRESSE" 3 X (24+4) compresse in blister PVC/PVDC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10/09/2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dicembre 2017

Agenzia Italiana del Farmaco

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).