
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Angeliq 1 mg/2 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di estradiolo (come estradiolo emiidrato) e 2 mg di drospirenone.

Eccipiente con effetti noti: 46 mg di lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rossa, rotonda, con facce convesse, una delle quali contrassegnata con le lettere DL all'interno di un esagono regolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia ormonale sostitutiva per i sintomi da deficit di estrogeni nelle donne in postmenopausa, qualora sia trascorso oltre 1 anno dalla menopausa.

Prevenzione dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa ad alto rischio di future fratture che presentano intolleranze o controindicazioni ad altri farmaci autorizzati per la prevenzione dell'osteoporosi.

(Vedere anche paragrafo 4.4).

L'esperienza nel trattamento di donne di età superiore a 65 anni è limitata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le donne non sottoposte a terapia ormonale sostitutiva (TOS), o quelle che passano da una terapia continua con altro prodotto combinato, possono iniziare il trattamento in qualsiasi momento. Le donne che passano da un regime terapeutico (TOS) di tipo ciclico con un prodotto combinato sequenziale devono iniziare il trattamento il giorno successivo all'ultimo del ciclo di trattamento precedente.

Posologia

Una compressa al giorno. Ogni blister copre 28 giorni di trattamento.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere degluite intere con un po' di liquido, indipendentemente dall'assunzione di cibo. Il trattamento è continuo, quindi la confezione successiva deve essere utilizzata immediatamente e seguire la precedente senza interruzione. Le compresse devono essere assunte preferibilmente alla stessa ora ogni giorno. Se si dimentica di prendere una compressa, questa deve essere presa il più presto possibile. Nel caso in cui siano trascorse più di 24 ore, non è più necessario assumere un'altra compressa. Se si dimenticano più compresse, è possibile che si verifichi un sanguinamento vaginale.

Per il trattamento dei sintomi postmenopausali deve essere impiegata la dose minima efficace.

All'inizio e per tutta la durata del trattamento, che deve essere la più breve possibile, deve essere impiegata la dose minima efficace (vedere anche paragrafo 4.4).

Informazioni supplementari per categorie particolari di pazienti

Popolazione pediatrica

Angeliq non è indicato per l'uso in bambini e adolescenti

Pazienti anziani

Non ci sono dati che indichino la necessità di un aggiustamento della dose nelle pazienti anziane.

Pazienti con compromissione della funzione epatica

Nelle donne con compromissione della funzione epatica lieve o moderata il drospirenone è ben tollerato (vedere paragrafo 5.2). Angeliq è controindicato nelle donne con gravi malattie epatiche (vedere paragrafo 4.3).

Per le donne con compromissione della funzione epatica, è necessaria una stretta supervisione ed in caso di deterioramento degli indici di funzione epatica, l'uso della TOS deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione della funzione renale

Nelle donne con compromissione della funzione renale lieve o moderata è stato osservato un leggero aumento dell'esposizione al drospirenone, che non si ritiene possa avere rilevanza clinica (vedere paragrafo 5.2). Angeliq è controindicato nelle donne con gravi malattie renali (vedere paragrafo 4.3).

4.3 Controindicazioni

- Sanguinamento genitale non diagnosticato.
- Cancro della mammella accertato, pregresso o presunto.
- Tumori maligni estrogeno dipendenti accertati o presunti (ad es. carcinoma dell'endometrio).
- Iperplasia endometriale non trattata.
- Episodi precedenti o in atto di tromboembolismo venoso (trombosi venosa profonda, embolia polmonare).
- Tromboembolia arteriosa in atto o recente (es. angina, infarto miocardico).
- Epatopatia acuta o anamnesi di malattia epatica fino a quando i valori dei test della funzione epatica non siano ritornati nella norma.
- Stati trombofilici accertati (ad es. deficit di proteina C, proteina S o antitrombina, vedere paragrafo 4.4)
- Insufficienza renale grave o acuta.
- Ipersensibilità ai principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Porfiria

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per il trattamento dei sintomi della postmenopausa, la TOS deve essere iniziata solo per i sintomi che compromettono la qualità della vita. In ogni caso è opportuno eseguire almeno una volta all'anno un'accurata valutazione dei

rischi e dei benefici del trattamento, e la TOS deve essere continuata solo fino a quando il beneficio ottenuto sia superiore al rischio.

I dati relativi ai rischi associati alla TOS nel trattamento della menopausa precoce sono limitati. Tuttavia, in considerazione del basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, il rapporto rischio/beneficio per queste donne può essere più favorevole che per le donne di età più avanzata.

Esame medico/follow-up

Prima di iniziare o riprendere una TOS, è necessario raccogliere un'anamnesi personale e familiare completa. L'esame fisico (comprensivo di un esame della pelvi e del seno) deve essere eseguito tenendo presenti le controindicazioni e le avvertenze per l'uso del prodotto. Durante il trattamento, si raccomanda l'esecuzione di controlli medici periodici di natura e frequenza adattate alla singola paziente. Le donne devono essere istruite su quali modificazioni riscontrate a livello mammario debbano essere riferite al medico o al personale infermieristico. Indagini cliniche, compreso il ricorso ad appropriati strumenti diagnostici per immagini, come la mammografia, devono essere eseguite in linea con i protocolli clinici correntemente accettati e le necessità cliniche del singolo caso.

Condizioni che richiedono particolare attenzione

La paziente deve essere strettamente controllata se una qualsiasi delle sotto elencate condizioni è presente oppure si è verificata in passato e/o si è aggravata durante una gravidanza o una precedente terapia ormonale. È necessario tenere presente che tali condizioni possono ripresentarsi o aggravarsi durante la terapia con Angeliq, in particolare:

- Leiomiomi (fibromi uterini) o endometriosi.
- Fattori di rischio per disturbi tromboembolici (vedere di seguito).
- Fattori di rischio per tumori estrogeno dipendenti, ad es. predisposizione ereditaria (parenti di 1° grado con cancro della mammella).
- Ipertensione.
- Epatopatie (es. adenoma epatico).
- Diabete mellito con o senza coinvolgimento vascolare.
- Colelitiasi.
- Emicrania o cefalea (di grado severo).
- Lupus eritematoso sistemico.
- Storia di iperplasia endometriale (vedere di seguito).
- Epilessia.
- Asma.
- Otosclerosi.

Casi che richiedono l'immediata interruzione della terapia

La terapia deve essere interrotta in presenza di controindicazioni e nelle seguenti situazioni:

- Ittero o deterioramento della funzione epatica.
- Aumento significativo della pressione arteriosa.
- Cefalea di tipo emicranico di nuova insorgenza.
- Gravidanza.

Iperplasia e carcinoma endometriale

Nelle donne con utero intatto, la somministrazione di soli estrogeni per periodi prolungati aumenta il rischio di iperplasia e di carcinoma dell'endometrio. Il rischio di carcinoma endometriale fra le utilizzatrici di soli estrogeni aumenta da 2 a 12 volte rispetto alle non utilizzatrici, in funzione della durata del trattamento e della dose di estrogeni (vedere paragrafo 4.8). Alla cessazione del trattamento il rischio può rimanere elevato per almeno 10 anni.

Nelle donne non isterectomizzate, l'aggiunta di un progestinico ciclicamente per almeno 12 giorni per mese/ciclo di 28 giorni o la terapia continua con estrogeni-progestinici previene l'incremento del rischio associato alla TOS con soli estrogeni.

Emorragia da sfaldamento e piccole perdite ematiche intermestruali (spotting) possono verificarsi durante i primi mesi di trattamento. Se tali episodi compaiono dopo qualche tempo dall'inizio della terapia, o continuano dopo l'interruzione del trattamento, devono esserne ricercate le cause, eventualmente anche mediante biopsia endometriale, per escludere un tumore maligno dell'endometrio.

Cancro della mammella

I dati in generale dimostrano un aumento del rischio di cancro della mammella in donne che seguono una TOS combinata di estrogeni-progestinici o a base di solo estrogeno, dipendente dalla durata di assunzione della TOS.

Terapia combinata estrogeni-progestinica

La sperimentazione randomizzata controllata con placebo, lo studio Women's Health Initiative (WHI), e una metanalisi di studi epidemiologici prospettici concordano nel riscontrare un aumento del rischio di cancro della mammella nelle donne che assumono estrogeni-progestinici combinati per la TOS, il quale diventa evidente dopo circa una media di 3 (1-4) anni (vedere paragrafo 4.8).

Terapia a base di soli estrogeni

Lo studio WHI non ha rilevato un aumento del rischio di cancro della mammella nelle donne isterectomizzate che assumono TOS a base di soli estrogeni. Gli studi osservazionali hanno segnalato principalmente un leggero aumento del rischio di diagnosi di cancro della mammella, che è inferiore rispetto a quello riscontrato nelle donne che assumono associazioni di estrogeno-progestinico (vedere paragrafo 4.8).

I risultati derivanti da un'ampia metanalisi hanno dimostrato che, dopo l'interruzione del trattamento, il rischio aggiuntivo diminuirà con il tempo, e il tempo necessario per tornare al basale dipende dalla durata del precedente utilizzo della TOS. Qualora la TOS fosse stata assunta per un periodo superiore a 5 anni, il rischio può persistere per 10 anni o più a lungo.

La TOS, specialmente le associazioni estrogeni-progestiniche, aumenta la densità delle immagini mammografiche, il che può rendere più difficile l'individuazione radiologica di un eventuale cancro della mammella.

Tromboembolismo venoso

La TOS è associata a un rischio relativo da 1,3 a 3 volte superiore di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), cioè trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Il verificarsi di tali eventi è più probabile nel primo anno di TOS che negli anni successivi (vedere paragrafo 4.8).

I fattori di rischio generalmente riconosciuti per il TEV includono, l'uso di estrogeni, l'età avanzata, interventi chirurgici maggiori, un'anamnesi personale

o familiare, l'obesità (BMI>30 kg/m²), la gravidanza/periodo postpartum, il lupus eritematoso sistemico (LES) e il cancro. Non c'è consenso sul possibile ruolo delle vene varicose nel TEV.

Pazienti con stati trombofilici accertati presentano un maggior rischio di TEV e la TOS può aumentare questo rischio. La TOS è pertanto controindicata in queste pazienti (vedere paragrafo 4.3).

Come in tutti i pazienti operati, si deve porre una scrupolosa attenzione alle misure profilattiche per prevenire gli episodi di TEV post-operatorio. Quando si prevede un'immobilizzazione prolungata a seguito di interventi di chirurgia elettiva, si deve prendere in considerazione la temporanea interruzione della TOS, se possibile 4-6 settimane prima dell'intervento. La TOS non deve essere ripresa fino a completa mobilitazione della donna.

In assenza di un'anamnesi personale di TEV, alle donne con un parente di primo grado con anamnesi di trombosi in giovane età si può proporre di sottoporsi a screening, dopo averle informate delle sue limitazioni (lo screening consente di identificare solo una parte dei difetti trombofilici). Se viene identificato un difetto trombofilico che segrega con la trombosi in un familiare, o se il difetto è "grave" (ad es. deficit di antitrombina, di proteina S, di proteina C, o una combinazione di difetti) la TOS è controindicata.

Le donne già in trattamento cronico con anticoagulanti richiedono un accertamento accurato del rapporto beneficio-rischio della TOS.

Se si sviluppa TEV dopo l'inizio della terapia, la somministrazione del farmaco deve essere sospesa. Alle pazienti va detto di mettersi immediatamente in contatto con il medico, in caso di sintomi potenzialmente dovuti a tromboembolismo venoso (ad es. arto inferiore gonfio e dolente, dolore toracico improvviso, dispnea).

Malattia coronarica (CAD)

Studi randomizzati controllati non evidenziano alcuna protezione nei confronti dell'infarto del miocardio nelle donne con o senza coronaropatia che abbiano ricevuto TOS estro/progestinica o TOS a base di soli estrogeni. Il rischio relativo di coronaropatia durante l'uso di TOS estro/progestinica è lievemente aumentato. Poiché il rischio assoluto di base è in gran parte dipendente dall'età, il numero di casi aggiuntivi di coronaropatia dovuti all'uso di estro/progestinici è molto piccolo nelle donne sane da poco in menopausa, ma aumenta in età più avanzata.

Ictus ischemico

Le terapie estro/progestiniche o a base di soli estrogeni sono associate a un aumento del rischio di ictus ischemico che può essere pari a 1,5 volte. Il rischio relativo non si modifica con l'età o il tempo trascorso dalla menopausa. Tuttavia, poiché il rischio assoluto di base è in gran parte dipendente dall'età, il rischio complessivo di ictus nelle donne che fanno uso di TOS aumenterà con l'avanzare dell'età (vedere paragrafo 4.8).

Cancro dell'ovaio

Il cancro dell'ovaio è molto più raro del cancro della mammella.

L'evidenza epidemiologica derivata da una vasta meta-analisi indica un leggero aumento del rischio nelle donne che assumono una terapia a base di soli estrogeni o di estrogeni più progestinici; tale rischio è maggiore entro 5 anni di utilizzo della terapia e si riduce col tempo dopo l'interruzione di essa.

Alcuni altri studi, incluso lo studio WHI, suggeriscono che l'uso di una TOS combinata può essere associato a un rischio simile o leggermente inferiore (vedere paragrafo 4.8).

Epatite C

Negli studi clinici in regime di associazione contro il virus dell'epatite C (HCV), costituito da ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con e senza dasabuvir, gli aumenti dell'ALT maggiori di 5 volte il limite superiore della norma (LSN) erano significativamente più frequenti nelle donne che utilizzavano dei medicinali contenenti etinilestradiolo, come i COC. Inoltre, anche nelle pazienti trattate con glecaprevir/pibrentasvir, sono stati osservati incrementi di ALT in quelle donne che utilizzavano medicinali contenenti etinilestradiolo, come i COC. Le donne che utilizzavano medicinali contenenti estrogeni diversi dall'etinilestradiolo, come l'estradiolo, presentavano una frequenza di aumenti dell'ALT simile a quella delle donne che non ricevevano alcun estrogeno; tuttavia, a causa del numero limitato di donne che assumevano questi estrogeni di altro tipo, è necessaria prudenza in caso di co-somministrazione con il regime terapeutico di associazione costituito da ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir, nonché con il regime a base di glecaprevir/pibrentasvir. Vedere paragrafo 4.5.

Altre condizioni

Gli estrogeni possono provocare ritenzione idrica, quindi le pazienti con disfunzioni cardiache o renali devono essere attentamente monitorate.

Le donne affette da ipertrigliceridemia preesistente devono essere seguite attentamente durante la terapia estrogenica o la terapia ormonale sostitutiva poiché, in presenza di tale affezione con terapia estrogenica, sono stati segnalati rari casi di notevoli aumenti dei trigliceridi plasmatici con conseguente pancreatite.

Gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi dell'angioedema ereditario e acquisito.

Gli estrogeni inducono un aumento della globulina legante la tiroxina (TBG), con conseguente aumento dell'ormone tiroideo circolante totale, calcolato sulla base dello iodio legato alle proteine (PBI), dei livelli di T4 (determinati mediante colonna o saggio radioimmunologico) o dei livelli di T3 (determinati mediante saggio radioimmunologico). L'adsorbimento su resina della T3 è diminuito, come conseguenza dell'aumento della TBG. Le concentrazioni di T4 e di T3 libere rimangono inalterate. È possibile un aumento nel siero di altre proteine leganti, come ad es. la globulina legante i corticosteroidi (CBG) e la globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), con conseguente aumento, rispettivamente, dei corticosteroidi e degli steroidi sessuali circolanti. Le concentrazioni di ormoni liberi o biologicamente attivi rimangono inalterate. Anche altre proteine plasmatiche possono subire un aumento (substrato di angiotensinogeno/renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).

La TOS non migliora la funzione cognitiva. Ci sono prove di un aumentato rischio di probabile demenza nelle donne che iniziano a utilizzare una terapia di associazione o a base di soli estrogeni dopo i 65 anni di età.

La componente progestinica di Angeliq è un antagonista dell'aldosterone con debole proprietà di risparmiatore di potassio. Nella maggior parte dei casi, non sono da attendersi aumenti dei livelli sierici di potassio. In uno studio clinico, tuttavia, in alcune pazienti con compromissione della funzione renale lieve o

moderata che facevano uso di medicinali risparmiatori di potassio (come gli ACE-inibitori, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II o i FANS), i livelli sierici di potassio sono aumentati leggermente, ma non in modo significativo, durante l'assunzione di drospirenone. Quindi, nelle pazienti con insufficienza renale e potassio sierico prima del trattamento nella parte superiore dell'intervallo di riferimento, ed in modo particolare durante l'uso concomitante di medicinali risparmiatori di potassio, si consiglia di controllare il potassio sierico durante il primo ciclo di trattamento (vedere anche il paragrafo 4.5).

Le donne con pressione sanguigna elevata possono presentare, durante il trattamento con Angeliq, una diminuzione della pressione dovuta all'attività antagonista dell'aldosterone del drospirenone (vedere paragrafo 5.1). Angeliq non deve essere usato per trattare l'ipertensione. Le donne ipertese devono essere trattate in accordo alle linee guida sull'ipertensione.

Occasionalmente può verificarsi cloasma, specialmente nelle donne con una storia di cloasma gravidico. Le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o ai raggi ultravioletti durante la terapia ormonale sostitutiva.

Ogni compressa di questo medicinale contiene 46 mg di lattosio. Le pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono prendere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nota: le informazioni riguardanti l'uso di medicinali concomitanti devono essere consultate per identificare delle potenziali interazioni.

Effetti di altri medicinali su Angeliq

Sostanze che aumentano la clearance degli ormoni sessuali (efficacia ridotta per induzione enzimatica):

Il metabolismo degli estrogeni (e dei progestinici) può essere aumentato dall'uso contemporaneo di sostanze di cui sia nota l'azione d'induzione degli enzimi del metabolismo dei farmaci, in modo specifico gli enzimi del citocromo P450, come gli anticonvulsivanti (es. barbiturici, fenitoina, primidone, carbamazepina) e gli antifettivi (es. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz) e eventualmente anche il felbamato, la griseofulvina, l'oxcarbazepina, il topiramato e prodotti contenenti il rimedio erboristico erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

Dal punto di vista clinico, l'aumento del metabolismo degli estrogeni e dei progestinici può provocare una diminuzione del loro effetto e cambiamenti del profilo di sanguinamento uterino.

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

Sostanze con effetti variabili sulla clearance degli ormoni sessuali

Quando co-somministrati con gli ormoni sessuali, molte combinazioni di inibitori delle proteasi HIV e inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, incluse combinazioni con gli inibitori HCV possono aumentare o diminuire le

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

Perciò, devono essere consultate le informazioni sulla prescrizione dei medicinali per HIV/HCV assunti in concomitanza per identificare potenziali interazioni e qualsiasi possibile raccomandazione correlata.

Sostanze che diminuiscono la clearance degli ormoni sessuali (inibitori enzimatici)

Inibitori forti o moderati del CYP3A4 come gli antifungini azolici (es. fluconazolo, itraconazolo, ketoconazolo, voriconazolo), verapamil, macrolidi (es. claritromicina, eritromicina), diltiazem e il succo di pompelmo possono aumentare le concentrazioni plasmatiche del progestinico o dell'estrogeno o di entrambi. In uno studio a dose multipla con una combinazione drospirenone (3 mg/giorno)/estradiolo (1,5 mg/giorno), la co-somministrazione per 10 giorni del forte inibitore del CYP3A4 ketoconazolo ha determinato un aumento dell'AUC (0-24h) del drospirenone di 2,30 volte (90% CI: 2,08; 2,54). Nessun cambiamento è stato osservato per l'estradiolo, sebbene l'AUC (0-24h) dell'estrone suo metabolita meno potente era aumentata di 1,39 volte (90% IC: 1,27; 1,52).

Effetti di Angeliq su altri medicinali

In vitro, il drospirenone è in grado di inibire da debolmente a moderatamente gli enzimi del citocromo P450, CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4.

Sulla base di studi di interazione condotti "in vivo" in donne volontarie che usavano omeprazolo, simvastatina o midazolam, quali substrati marker, è improbabile un'interazione clinicamente rilevante del drospirenone ad una dose di 3 mg con il metabolismo di altri farmaci mediato dall'enzima citocromo P450.

È improbabile che l'uso concomitante di Angeliq con i FANS o con gli ACE-inibitori/antagonisti del recettore dell'angiotensina II aumenti il potassio sierico. Tuttavia, l'uso concomitante di questi tre tipi di farmaci insieme può causare un modesto aumento del potassio sierico, più pronunciato nelle donne diabetiche.

Nelle donne ipertese che assumono Angeliq e farmaci antiipertensivi si può verificare un'ulteriore diminuzione della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.4).

Altre interazioni

Negli studi clinici con il regime terapeutico di associazione contro l'HCV costituito da ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con e senza dasabuvir, gli aumenti dell'ALT maggiori di 5 volte il limite superiore della norma (LSN) erano significativamente più frequenti nelle donne che utilizzavano dei medicinali contenenti etinilestradiolo, come i COC. Le donne che utilizzavano medicinali contenenti estrogeni diversi dall'etinilestradiolo, come l'estradiolo, presentavano una frequenza di aumenti dell'ALT simile a quella delle donne che non ricevevano alcun estrogeno; tuttavia, a causa del numero limitato di donne che assumevano questi estrogeni di altro tipo, è necessaria prudenza in caso di co-somministrazione con il regime terapeutico di associazione costituito da ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir, nonché con il regime a base di glecaprevir/pibrentasvir (vedere paragrafo 4.4).

Esami di laboratorio

L'uso di steroidi sessuali può influenzare alcuni valori di laboratorio, inclusi i parametri biochimici relativi alla funzione epatica, tiroidea, surrenalica e renale, i livelli plasmatici delle proteine (trasportatrici), come la globulina che lega i

corticosteroidi e le frazioni lipidiche/lipoproteiche, i parametri del metabolismo glucidico ed i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. I cambiamenti rimangono generalmente nei normali intervalli di laboratorio. Il drospirenone causa un aumento nell'attività della renina plasmatica e dell'aldosterone plasmatico indotto dalla sua moderata attività antimineralcorticoide.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Angeliq non è indicato durante la gravidanza. Nel caso si instauri una gravidanza durante l'uso di Angeliq, il trattamento deve essere interrotto immediatamente. Non sono disponibili dati clinici su gravidanze esposte al drospirenone. Gli studi condotti nell'animale hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici condotti fino a oggi sull'esposizione accidentale del feto ad associazioni di estrogeni e altri progestinici non hanno evidenziato effetti teratogeni o tossici per il feto.

Allattamento

Angeliq non è indicato durante l'allattamento.

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

Angeliq non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La seguente tabella riporta gli effetti indesiderati classificati per sistemi e organi secondo MedDRA (MedDRA SOC). Le frequenze sono derivate dagli studi clinici. Gli effetti indesiderati sono stati registrati in 7 studi clinici di fase III (n=2424 donne) e considerati come almeno possibilmente causalmente correlati con Angeliq (estradiolo 1 mg / drospirenone 0,5; 1; 2 o 3 mg).

I più comuni effetti indesiderati riportati sono dolore al seno (>10%) e, durante i primi mesi di trattamento, sanguinamenti e spotting (>10%). I sanguinamenti irregolari di solito diminuiscono con la prosecuzione del trattamento (vedere paragrafo 5.1). La frequenza dei sanguinamenti diminuisce con la durata del trattamento.

Classificazione per sistemi e organi	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1000, < 1/100)	Raro (<1/1000)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento di peso o diminuzione di peso, anoressia, aumento dell'appetito, iperlipemia	
Disturbi psichiatrici	Depressione, labilità emozionale,	Disturbi del sonno, ansia, diminuzione della libido	

Classificazione per sistemi e organi	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Raro ($< 1/1000$)
	nervosismo		
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa	Parestesia, diminuzione della capacità di concentrazione, capogiro	Vertigine
Patologie dell'occhio		Patologia dell'occhio, disturbi della vista	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito
Patologie cardiache		palpitazioni	
Patologie vascolari		Embolia, trombosi venosa, ipertensione, emicrania, tromboflebite, vene varicose	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea	
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, nausea, gonfiore addominale	Patologia gastrointestinale, diarrea, costipazione, vomito, secchezza delle fauci, flatulenza, disturbo del gusto	
Patologie epatobiliari		Test della funzione epatica anormali	Colelitiasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Patologia della pelle, acne, alopecia, prurito, eruzione cutanea, irsutismo, patologia dell'apparato pilifero	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore alle estremità, dolore alla schiena, artralgia, crampi muscolari	Mialgia
Patologie renali e urinarie		Patologia delle vie urinarie,	

Classificazione per sistemi e organi	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1000, < 1/100)	Raro (<1/1000)
		infezioni delle vie urinarie	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Neoplasia benigna del seno, ingrossamento del seno, ingrossamento dei fibromi uterini, neoplasia benigna della cervice uterina, disturbo mestruale, secrezione vaginale	Cancro della mammella, iperplasia endometriale, neoplasia uterina benigna, mastopatia fibrocistica, disturbo uterino, disturbo ovarico, disturbo della cervice, dolore pelvico, disturbo vulvovaginale, candidosi vaginale, vaginite, secchezza vaginale	Salpingite, galattorea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, edema localizzato	Edema generalizzato, dolore toracico, malessere, aumento della sudorazione	Brividi

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

Informazioni aggiuntive per popolazioni particolari di pazienti

I seguenti effetti indesiderati, classificati dallo sperimentatore come almeno possibilmente correlati al trattamento con Angeliq, sono stati registrati in due studi clinici in donne ipertese.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Iperkaliemia

Patologie cardiache

Insufficienza cardiaca, flutter atriale, intervallo QT prolungato, cardiomegalia.

Esami diagnostici

Aumento della concentrazione plasmatica di aldosterone.

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati in associazione con i prodotti per la terapia ormonale sostitutiva: eritema nodoso, eritema multiforme, cloasma e dermatite emorragica.

Rischio di cancro della mammella

- Nelle donne che assumono una terapia estro/progestinica per più di 5 anni è segnalato un incremento del rischio di avere diagnosticato un cancro della mammella, che può arrivare a essere doppio rispetto alle non utilizzatrici.
- L'aumento di rischio in donne sottoposte ad una terapia a base di solo estrogeno è inferiore a quello osservato in donne che utilizzano combinazioni di estro-progestinici.
- Il livello di rischio dipende dalla durata d'uso (vedere paragrafo 4.4).

- Le stime del rischio assoluto sulla base dei risultati della più ampia sperimentazione randomizzata controllata con placebo (studio WHI) e della più ampia metanalisi di studi epidemiologici prospettici sono presentati di seguito.

**La più ampia metanalisi di studi epidemiologici prospettici
Rischio aggiuntivo stimato di cancro della mammella dopo 5 anni di
utilizzo nelle donne con indice di massa corporea di 27 (kg/m²)**

Età all'inizio della TOS (anni)	Incidenza su 1000 non utilizzatrici di TOS in un periodo di 5 anni (50-54 anni di età)*	Rapporto di rischio	Casi aggiuntivi su 1000 utilizzatrici di TOS dopo 5 anni
TOS a base di solo estrogeno			
50	13,3	1,2	2,7
Estro-progestinici combinati			
50	13,3	1,6	8,0

* Tratto dai tassi d'incidenza al basale in Inghilterra nel 2015 tra le donne con indice di massa corporea 27 (kg/m²)
Nota: Poiché l'incidenza attesa del cancro della mammella è diversa nei vari paesi dell'UE, anche il numero di casi supplementari di tale tipo di cancro varierà proporzionalmente.

**Rischio aggiuntivo stimato di cancro della mammella dopo 10 anni di
utilizzo nelle donne con indice di massa corporea di 27 (kg/m²)**

Età all'inizio della TOS (anni)	Incidenza su 1000 non utilizzatrici di TOS in un periodo di 10 anni (50-59 anni di età) *	Rapporto di rischio	Casi aggiuntivi su 1000 utilizzatrici di TOS dopo 10 anni
TOS a base di solo estrogeno			
50	26,6	1,3	7,1
Estro-progestinici combinati			
50	26,6	1,8	20,8

*Tratto dai tassi di incidenza al basale in Inghilterra nel 2015 tra le donne con indice di massa corporea 27 (kg/m²)
Nota: poiché l'incidenza attesa del cancro della mammella è diversa nei vari paesi dell'UE, anche il numero di casi supplementari di tale tipo di cancro varierà proporzionalmente.

**Studi US WHI - Rischio aggiuntivo di cancro della mammella dopo 5
anni di utilizzo**

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio placebo nell'arco di 5 anni	Rischio relativo & 95%CI	Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (95%CI)

		TOS a base di solo estrogeno (CEE)	
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0) ^a
		Associazioni estrogeno-progestiniche (CEE+MPA) ^b	
50-79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

^a Studio WHI in donne senza utero, che non hanno mostrato incremento del rischio di cancro della mammella.

^b Quando l'analisi veniva ristretta alle donne che non avevano fatto uso di TOS prima dello studio non si rilevava incremento del rischio durante i primi 5 anni di trattamento: dopo 5 anni il rischio era più elevato che nelle non utilizzatrici.

Rischio di carcinoma dell'endometrio

Donne in postmenopausa con l'utero

Il rischio di carcinoma endometriale è pari a circa 5 casi su 1000 donne con l'utero che non usano TOS.

Nelle donne con l'utero, l'uso di TOS a base di soli estrogeni non è consigliato, poiché aumenta il rischio di carcinoma endometriale (vedere paragrafo 4.4).

In funzione della durata d'uso e della dose di estrogeni, l'incremento del rischio di carcinoma endometriale negli studi epidemiologici varia fra 5 e 55 casi aggiuntivi per 1000 donne fra i 50 ed i 65 anni.

L'aggiunta di un progestinico alla terapia a base di soli estrogeni per almeno 12 giorni per ciclo può prevenire questo aumento di rischio. Nel Million Women Study, l'uso di TOS estrogeno/progestinico (sequenziale o combinata) non ha aumentato il rischio di carcinoma endometriale (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Cancro dell'ovaio

L'uso di una TOS a base di soli estrogeni o di estrogeno-progestinici è stato associato a un lieve aumento del rischio di una diagnosi di cancro dell'ovaio (vedere paragrafo 4.4).

Una meta-analisi di 52 studi epidemiologici ha riscontrato un aumento del rischio di cancro dell'ovaio nelle donne in trattamento con una TOS rispetto alle donne che non ne avevano mai fatto uso (RR 1,43, IC al 95% 1,31-1,56). Per le donne di età compresa tra 50 e 54 anni che seguono una TOS da 5 anni, si registra circa 1 caso aggiuntivo su 2.000 donne trattate. Nelle donne di età compresa tra 50 e 54 anni che non seguono una TOS, circa 2 donne su 2.000 riceveranno una diagnosi di cancro dell'ovaio nell'arco di 5 anni.

Rischio di tromboembolismo venoso

La TOS è associata a un rischio relativo da 1,3 a 3 di sviluppare TEV, cioè trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Il verificarsi di tali eventi è più probabile durante il primo anno di utilizzo (vedere paragrafo 4.4). Vengono riportati sotto i risultati degli studi WHI:

Studi WHI - Rischio aggiuntivo di TEV dopo 5 anni di utilizzo

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio placebo nell'arco di 5 anni	Rischio relativo & 95%CI	Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (95%CI)
TOS orale a base di soli estrogeni ^a			
50-59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
Associazioni estrogeno-progestiniche orali			
50-59	4	2,3 (1,2 - 4,0)	5 (1 - 13)

		4,3)	
--	--	------	--

^a Studio WHI in donne senza utero

Rischio di coronaropatia

Il rischio di coronaropatia è leggermente aumentato nelle utilizzatrici di TOS estro/progestiniche di età superiore ai 60 anni (vedere paragrafo 4.4).

Rischio di ictus ischemico

L'uso di terapie a base di soli estrogeni o estro-progestiniche è associato a un incremento del rischio relativo di ictus ischemico che può arrivare a 1,5. Il rischio di ictus emorragico non aumenta durante l'uso della TOS.

Questo rischio relativo non dipende dall'età o dalla durata d'uso. Tuttavia, poiché il rischio di base è fortemente dipendente dall'età, il rischio complessivo di ictus nelle donne che usano la TOS aumenterà con l'età (vedere paragrafo 4.4).

Studi WHI combinati - Rischio aggiuntivo di ictus ischemico ^a dopo 5 anni di utilizzo

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio placebo nell'arco di 5 anni	Rischio relativo & 95%CI	Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (95%CI)
50-59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

^a Non è stata fatta distinzione fra ictus ischemico ed emorragico.

Sono state descritte altre reazioni avverse in associazione al trattamento con estro/progestinici:

- Colecistopatia.
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, porpora vascolare.
- Probabile demenza dopo i 65 anni di età (vedere paragrafo 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici condotti in volontari maschi, dosi fino a 100 mg di drospirenone sono state ben tollerate. Il sovradosaggio può causare nausea e vomito ed in alcune donne può verificarsi sanguinamento vaginale. Non esistono antidoti specifici ed il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: associazioni fisse estro-progestiniche; codice ATC G03FA17.

Estradiolo

Angeliq contiene il 17 β -estradiolo sintetico, che è chimicamente e biologicamente identico all'estradiolo endogeno umano. Esso compensa la perdita di produzione di estrogeni nelle donne in menopausa ed allevia i sintomi della menopausa. Gli estrogeni prevengono la perdita di massa ossea dopo la menopausa o dopo ovariectomia.

Drospirenone

Il drospirenone è un progestinico sintetico.

Poiché gli estrogeni promuovono la crescita dell'endometrio, gli estrogeni da soli incrementano il rischio di iperplasia e di carcinoma dell'endometrio. L'aggiunta di un progestinico riduce, ma non elimina, il rischio di iperplasia endometriale estrogeno-indotta nelle donne non isterectomizzate.

Il drospirenone esplica un'attività antagonista nei confronti dell'aldosterone. Quindi è possibile osservare un aumento dell'escrezione di sodio e acqua e una diminuzione dell'escrezione di potassio. Studi condotti su animali, il drospirenone non ha mostrato alcuna attività estrogenica, glucocorticoide o antiglicocorticoide.

Informazioni sugli studi clinici

- Attenuazione della sintomatologia da deficit di estrogeni e profili di sanguinamento.

L'attenuazione della sintomatologia menopausale è stata ottenuta durante le prime settimane di trattamento.

Nel 73% delle donne è stata osservata amenorrea fra il 10° e il 12° mese di trattamento.

Nel 59% delle donne sono comparse emorragie da rottura e/o piccole perdite intramestruali (spotting) durante i primi tre mesi di trattamento, mentre nel 27% delle donne queste sono comparse fra il 10° e il 12° mese di trattamento.

- Prevenzione dell'osteoporosi

Il deficit di estrogeni della menopausa è associato ad un aumento del turnover osseo e alla perdita di massa ossea. L'effetto degli estrogeni sulla densità minerale ossea è dose-dipendente. La protezione sembra essere efficace finché dura il trattamento. Dopo la sospensione della TOS la perdita di massa ossea ha un andamento simile a quello delle pazienti non trattate.

I risultati dello studio WHI e di meta-analisi di studi clinici mostrano che l'uso di TOS, da sola o in associazione con un progestinico, prescritta a pazienti prevalentemente sane, riduce il rischio di fratture dell'anca, delle vertebre e di altre fratture osteoporotiche. La TOS può anche prevenire le fratture in donne con bassa densità ossea e/o osteoporosi conclamata, ma le prove a favore di questa ipotesi sono limitate.

Dopo 2 anni di trattamento con Angeliq, l'incremento della densità minerale ossea dell'anca (BMD) è stato del $3,96 \pm 3,15\%$ (media \pm SD) nelle pazienti osteopeniche e del $2,78 \pm 1,89\%$ (media \pm SD) nelle pazienti non osteopeniche. La percentuale di donne che hanno mantenuto o migliorato la densità minerale ossea (BMD) nella zona dell'anca durante il

trattamento è stata del 94,4% nelle pazienti osteopeniche e del 96,4% nelle pazienti non osteopeniche.

Angeliq si è inoltre rivelato efficace sulla BMD della colonna lombare. L'incremento dopo 2 anni era del $5,61 \pm 3,34\%$ (media \pm SD) nelle pazienti osteopeniche e del $4,92 \pm 3,02\%$ (media \pm SD) nelle pazienti non osteopeniche. La percentuale di donne osteopeniche che hanno mantenuto o migliorato la BMD nella zona lombare durante il trattamento è stata del 100%, contro il 96,4% nelle donne non osteopeniche.

- **Attività antimineralcorticoide**

Il drospirenone ha proprietà antagoniste dell'aldosterone che possono risultare in una diminuzione della pressione sanguigna nelle donne ipertese. In uno studio in doppio cieco controllato verso placebo, nelle donne ipertese in post-menopausa trattate con Angeliq (n=123) per 8 settimane si è osservata una diminuzione significativa dei valori della pressione sistolico/diastolica (misurazione "in office" verso basale -12/-9 mmHg, corretto per l'effetto placebo -3/-4 mmHg; misurazione ambulatoriale nelle 24 ore verso basale -5/-3 mmHg, corretto per l'effetto placebo -3/-2 mmHg).

Angeliq non deve essere usato per trattare l'ipertensione. Le donne con ipertensione devono essere trattate in accordo alle linee guida sull'ipertensione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Drospirenone

- **Assorbimento**

Dopo somministrazione orale, il drospirenone viene assorbito rapidamente e completamente. Con una singola somministrazione, livelli sierici di picco pari a circa 21,9 ng/ml vengono raggiunti circa 1 ora dopo l'assunzione. In seguito a somministrazione ripetuta, dopo circa 10 giorni si raggiunge una concentrazione massima allo stato stazionario pari a 35,9 ng/ml. La biodisponibilità assoluta è compresa fra il 76 e l'85%. La contemporanea assunzione di cibo non ha alcuna influenza sulla biodisponibilità.

- **Distribuzione**

Dopo somministrazione orale, i livelli sierici di drospirenone diminuiscono in due fasi caratterizzate da un'emivita terminale media di circa 35-39 ore. Il drospirenone si lega all'albumina sierica, ma non alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) o alla globulina legante i corticosteroidi (CBG). Soltanto il 3-5% della concentrazione sierica totale del farmaco è presente sotto forma di steroide libero. Il volume apparente di distribuzione medio del drospirenone è pari a 3,7-4,2 l/kg.

- **Biotrasformazione**

Dopo somministrazione orale, il drospirenone è in gran parte metabolizzato. I principali metaboliti nel plasma sono la forma acida del drospirenone, prodotta per apertura dell'anello lattonico, ed il 4,5-diidro-drospirenone-3-solfato, formati per riduzione e successiva solfatazione. Entrambi i metaboliti maggiori sono farmacologicamente inattivi. Il drospirenone è anche soggetto ad un metabolismo ossidativo catalizzato dal CYP3A4.

- **Eliminazione**

La clearance metabolica del drospirenone nel siero è di 1,2-1,5 ml/min/kg, con una variabilità interindividuale di circa il 25%. Il drospirenone viene eliminato solo in tracce nella forma immodificata. I metaboliti del drospirenone vengono eliminati con le feci e con le urine con un rapporto di escrezione di circa 1,2-1,4. L'emivita di eliminazione dei metaboliti con le urine e con le feci è di circa 40 ore.

- Condizioni allo stato stazionario e linearità

Dopo somministrazione orale giornaliera di Angeliq, le concentrazioni di drospirenone raggiungono lo stato stazionario (steady-state) in circa 10 giorni. I livelli sierici di drospirenone hanno mostrato un accumulo di un fattore di circa 2-3 in conseguenza del rapporto fra l'emivita terminale e l'intervallo tra le somministrazioni. Allo stato stazionario, i livelli medi di drospirenone nel siero fluttuano tra 14 e 36 ng/ml dopo la somministrazione di Angeliq. La farmacocinetica del drospirenone è proporzionale alla dose in un intervallo di dosi compreso fra 1 e 4 mg.

Estradiolo

- Assorbimento

Dopo somministrazione orale l'estradiolo viene assorbito rapidamente e completamente. Durante l'assorbimento ed il primo passaggio attraverso il fegato, l'estradiolo viene in gran parte metabolizzato, cosicché la biodisponibilità assoluta dell'estrogeno dopo somministrazione orale si riduce a circa il 5% della dose. Concentrazioni massime pari a circa 22 pg/ml sono state raggiunte 6-8 ore dopo una singola somministrazione orale di Angeliq. L'assunzione di cibo non ha avuto alcun effetto sulla biodisponibilità dell'estradiolo rispetto a quanto osservato per l'assunzione del medicinale a stomaco vuoto.

- Distribuzione

Dopo somministrazione orale di Angeliq si osserva solo una graduale variazione dei livelli sierici dell'estradiolo durante un intervallo di somministrazione di 24 ore. A causa dell'ampio pool di glucuronidi e di solfati dell'estrogeno in circolo da una parte e del ricircolo enteroepatico dall'altra, l'emivita terminale dell'estradiolo rappresenta un parametro composito che dipende da tutti questi processi ed è compreso in un intervallo di 13-20 ore dopo somministrazione orale.

L'estradiolo si lega in maniera aspecifica all'albumina sierica e in modo specifico alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). Soltanto una aliquota pari circa all'1-2% dell'estradiolo circolante è presente sotto forma di steroide libero, il 40-45% è legato alla SHBG. Il volume apparente di distribuzione dell'estradiolo dopo una singola somministrazione endovenosa è di circa 1 l/kg.

- Biotrasformazione

L'estradiolo viene metabolizzato rapidamente e, oltre all'estrone ed all'estrone solfato, si formano numerosi altri metaboliti e composti coniugati. L'estrone e l'estriolo sono noti quali metaboliti farmacologicamente attivi dell'estradiolo; solo l'estrone si trova nel plasma in concentrazioni rilevanti. L'estrone raggiunge livelli sierici circa 6 volte superiori a quelli dell'estradiolo. I livelli sierici dei composti coniugati dell'estrone sono circa 26 volte superiori alle corrispondenti concentrazioni di estrone libero.

- Eliminazione

La clearance metabolica è risultata essere di circa 30 ml/min/kg. I metaboliti dell'estradiolo vengono eliminati attraverso le urine e la bile con un'emivita di circa 1 giorno.

- Condizioni allo stato stazionario e linearità

Dopo somministrazione orale giornaliera di Angeliq, le concentrazioni di estradiolo raggiungono lo stato stazionario dopo circa cinque giorni. I livelli sierici dell'estradiolo aumentano di circa 2 volte. L'estradiolo somministrato per via orale induce la formazione di SHBG. Questo ne influenza la distribuzione relativamente alle proteine sieriche, provocando un aumento della frazione legata alla SHBG ed una diminuzione della frazione legata all'albumina e di quella non legata, evidenziando quindi una farmacocinetica non lineare dell'estradiolo dopo somministrazione orale di Angeliq. Con un intervallo di somministrazione di 24 ore, i livelli sierici medi dell'estradiolo allo stato stazionario (steady-state) fluttuano nell'intervallo di 20-43 pg/ml dopo somministrazione di Angeliq. La farmacocinetica dell'estradiolo è proporzionale alla dose, a dosi di 1 e 2 mg.

Categorie particolari di pazienti

- Compromissione della funzione epatica

La farmacocinetica di una singola dose orale di 3 mg di drospirenone (DRSP) in associazione con 1 mg di estradiolo (E2) è stata valutata in 10 donne con moderata compromissione della funzione epatica (Child Pugh B) e in 10 donne sane appaiate per età, peso e abitudine al fumo. Il profilo medio della concentrazione sierica di DRSP in funzione del tempo è risultato paragonabile nei due gruppi di donne durante le fasi di assorbimento/distribuzione con valori simili di C_{max} e t_{max} , suggerendo che la velocità di assorbimento non è influenzata dalla compromissione della funzione epatica. L'emivita terminale media era di circa 1,8 volte maggiore e, nelle volontarie con moderata compromissione della funzione epatica, è stata osservata una diminuzione del 50% circa nella clearance orale apparente (CL/f), rispetto a quelle con funzione epatica normale.

- Compromissione della funzione renale

Gli effetti dell'insufficienza renale sulla farmacocinetica del DRSP (3 mg al giorno per 14 giorni) sono stati studiati in donne con funzione renale normale e con compromissione della funzione renale lieve e moderata. Allo stato stazionario durante il trattamento con DRSP, i livelli sierici di DRSP nel gruppo con lieve compromissione della funzione renale (clearance della creatinina CLcr, 50-80 ml/min) sono risultati paragonabili a quelli del gruppo con funzione renale normale (CLcr, >80 ml/min). I livelli sierici di DRSP erano mediamente del 37% superiori nel gruppo con compromissione della funzione renale moderata (clearance della creatinina CLcr, 30-50 ml/min), in confronto a quelli del gruppo con funzione renale normale. L'analisi della regressione lineare dei valori dell'AUC (0-24 ore) del DRSP in relazione alla clearance della creatinina ha rivelato un incremento del 3,5% con una riduzione di 10 ml/min della clearance della creatinina. Non si ritiene che questo leggero aumento sia di rilevanza clinica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi con estradiolo e drospirenone condotti nell'animale hanno evidenziato gli effetti estrogenici e progestinici attesi. Non ci sono dati preclinici di rilievo per il prescrittore oltre a quelli già inclusi in altri paragrafi del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato
amido di mais
amido di mais pregelatinizzato
povidone
magnesio stearato (E470b)

Film di rivestimento:

Ipromellosa (E464)
macrogol 6000
talco (E553b)
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 da 28 compresse costituiti da pellicola trasparente polivinilica (250 µm)/foglio d'alluminio (20 µm) con impressi i giorni della settimana.

Confezioni da 1x28 compresse e 3x28 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer S.p.A., Viale Certosa, 130 - 20156 Milano (MI)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 blister da 28 compresse rivestite con film AIC n. 036170013

3 blister da 28 compresse rivestite con film AIC n. 036170025

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

Data della prima autorizzazione: 21/03/2005

Data del rinnovo più recente: 11/12/2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco