

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eloine 0,02 mg/3 mg, compresse rivestite con film.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

24 compresse rivestite con film rosa chiaro:

ogni compressa rivestita con film contiene 0,020 mg di etinilestradiolo (come clatrato di betadestrina) e 3 mg di drospirenone.

Eccipiente con effetto noto: lattosio 46 mg.

4 compresse placebo (inattive) rivestite con film bianche:

La compressa non contiene principi attivi.

Eccipiente con effetto noto: lattosio 22 mg.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Le compresse attive sono di colore rosa chiaro, rotonda, con facce convesse, su una delle quali sono impresse le lettere "DS" in un esagono regolare.

Le compresse di placebo sono bianche, rotonde, con facce convesse, su una delle quali sono impresse le lettere "DP" in un esagono regolare.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione orale.

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

**Modo di somministrazione:** uso orale.

#### Posologia

##### Come assumere Eloine

Le compresse devono essere assunte ogni giorno circa alla stessa ora, se necessario con una piccola quantità di liquido, e nell'ordine indicato sulla confezione blister. L'assunzione delle compresse è continua. La posologia è di una compressa al giorno per 28 giorni consecutivi.

Ciascuna confezione successiva deve essere iniziata il giorno dopo l'ultima compressa della confezione precedente. Generalmente, 2-3 giorni dopo aver iniziato le compresse di placebo (ultima fila) si verifica un'emorragia da sospensione, che può non essere ancora terminata prima dell'inizio della confezione successiva.

### **Come iniziare il trattamento con Eloine**

- Nessun uso precedente di contraccettivi ormonali (nel mese precedente)  
La prima compressa deve essere assunta il primo giorno del ciclo mestruale naturale (cioè il primo giorno della mestruazione).

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

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

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

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

- Dopo un aborto nel primo trimestre di gravidanza  
E' possibile iniziare immediatamente senza bisogno di misure contraccettive supplementari.

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

Per le donne che allattano vedere paragrafo 4.6.

### **Comportamento in caso di mancata assunzione di compresse**

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

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

Se il ritardo nell'assunzione di una compressa è **inferiore alle 24 ore**, la protezione contraccettiva viene mantenuta. La donna deve assumere la compressa appena se ne ricorda e quindi assumere le compresse successive alla solita ora.

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

1. L'intervallo libero da pillola raccomandato è di 4 giorni l'assunzione delle compresse non deve mai essere interrotta per più di 7 giorni.
2. Sono necessari 7 giorni di assunzione ininterrotta delle compresse per ottenere un'adeguata soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio.

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

- Giorni 1-7

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

- Giorni 8-14

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

- Giorni 15-24

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

1. La compressa dimenticata deve essere assunta non appena la donna se ne ricordi, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Quindi, è necessario continuare ad assumere le compresse regolarmente come previsto fino a che le compresse attive sono finite. Le 4 compresse di placebo dell'ultima fila devono essere

eliminate. Si deve passare direttamente alla confezione successiva. È improbabile che si verifichi emorragia da sospensione fino al termine delle compresse attive della seconda confezione, tuttavia, durante l'assunzione delle compresse, possono presentarsi spotting o sanguinamento da rottura.

2. Si può anche consigliare di interrompere l'assunzione delle compresse attive della confezione in uso. In tal caso, si devono prendere dall'ultima fila compresse di placebo fino a coprire un periodo di 4 giorni, compresi i giorni in cui sono state dimenticate le compresse, e successivamente riprendere con una nuova confezione.

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

### **Raccomandazioni in caso di disturbi gastro-intestinali**

In caso di gravi disturbi gastro-intestinali (per esempio, vomito o diarrea), l'assorbimento può risultare compromesso e devono essere adottate misure contraccettive supplementari. In caso di vomito entro 3-4 ore dall'assunzione di una compressa attiva, è necessario assumere quanto prima una nuova compressa (sostitutiva). Se possibile, la nuova compressa deve essere assunta entro 24 ore dal solito orario di assunzione della compressa. Se passano più di 24 ore, si applicano le stesse istruzioni relative alla dimenticanza di compresse, come illustrato nel paragrafo 4.2 "*Comportamento in caso di mancata assunzione di compresse*".

Se la donna non vuole modificare il suo consueto schema posologico, dovrà prelevare la (e) compressa(e) necessaria(e) da un'altra confezione.

### **Come spostare un'emorragia da sospensione**

Per ritardare una mestruazione si deve continuare con un'altra confezione di Eloine senza prendere le compresse di placebo della confezione attuale. L'assunzione può essere proseguita per il tempo desiderato fino alla fine delle compresse attive della seconda confezione. Durante tale assunzione prolungata possono presentarsi sanguinamenti da rottura o spotting. L'assunzione di Eloine deve riprendere regolarmente dopo i giorni delle compresse placebo.

Per spostare le mestruazioni ad un altro giorno della settimana rispetto a quello in cui si verificano con lo schema attuale, si può consigliare di abbreviare la prima fase placebo per i giorni desiderati. Quanto più breve sarà questa fase, tanto maggiore sarà la possibilità che non si presenti emorragia da sospensione e si verifichino sanguinamenti da rottura o spotting durante la confezione successiva (come quando si vuole ritardare la mestruazione).

### **4.3 Controindicazioni**

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

- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)
- Tromboembolia venosa – TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o pregressa (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP])

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

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### Avvertenze

Nel caso in cui fosse presente una delle condizioni o uno dei fattori di rischio menzionati sotto, l'idoneità di Eloine 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 Eloine debba essere interrotto.

Nel caso di TEV o TEA sospetta o accertata, l'uso di COC deve essere interrotto. Nel caso in cui venga iniziata una terapia anticoagulante deve essere adottato un metodo contraccettivo alternativo a causa del rischio di teratogenicità associato alla terapia anticoagulante (cumarinici).

- **Disturbi circolatori**

---

## Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) determina un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso. **I prodotti che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati a un rischio inferiore di TEV. Il rischio associato agli altri prodotti come Eloine 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 Eloine, 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<sup>1</sup> 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<sup>2</sup> donne che usano un COC contenente levonorgestrel.

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

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

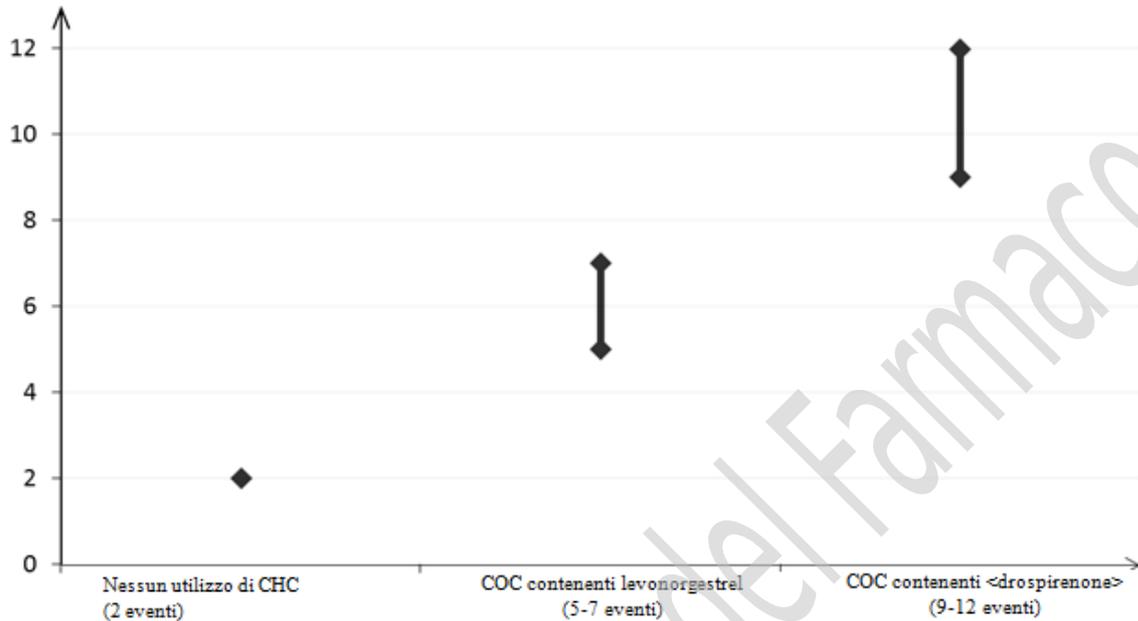
---

<sup>1</sup> Queste incidenze sono state stimate dalla totalità dei dati di studi epidemiologici, usando i rischi relativi dei diversi prodotti rispetto ai CHC contenenti levonorgestrel

<sup>2</sup> 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.

### Numero di eventi di TEV per 10.000 donne in un anno

Numero di eventi di TEV



Molto raramente in donne che usano COC sono stati riportati casi di trombosi in altri vasi sanguigni, ad esempio vene e arterie epatiche, mesenteriche, renali o retiniche.

#### **Fattori di rischio di TEV**

Il rischio di complicanze tromboemboliche venose nelle donne che usano COC può aumentare sostanzialmente se sono presenti fattori di rischio aggiuntivi, specialmente se tali fattori di rischio sono più di uno (vedere la tabella).

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

**Tabella: Fattori di rischio di TEV**

Fattore di rischio	Commento
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m <sup>2</sup> )	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso del cerotto/della pillola/dell'anello (in caso di interventi elettivi almeno quattro settimane prima) e non riavviarlo fino a due settimane dopo la ripresa completa della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro

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

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

Il maggior rischio di tromboembolia in gravidanza, in particolare nel periodo di 6 settimane del puerperio, deve essere preso in considerazione (per informazioni su "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). Eloine è controindicato se una donna presenta un fattore di rischio grave o più fattori di rischio di TEA che aumentano il suo rischio di tromboembolia 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**

<b>Fattore di rischio</b>	<b>Commento</b>
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni
Fumo	Alle donne deve essere consigliato di non fumare se desiderano usare un COC. Alle donne di età superiore a 35 anni che continuano a fumare deve essere vivamente consigliato l'uso di un metodo contraccettivo diverso.
Ipertensione	
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m <sup>2</sup> )	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante nelle donne con altri fattori di rischio.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Emicrania	Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'uso di COC (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può rappresentare un motivo di interruzione immediata.

Altre condizioni mediche associate ad eventi vascolari avversi

Diabete mellito, iperomocisteinemia, valvulopatia e fibrillazione atriale, dislipoproteinemia e lupus eritematoso sistemico.

### **Sintomi di TEA**

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

I sintomi di incidente cerebrovascolare possono includere:

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

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

I sintomi di infarto miocardico (IM) possono includere:

- dolore, fastidio, pressione, pesantezza, sensazione di schiacciamento o di pienezza al torace, a un braccio o sotto lo sterno;
- 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 riportato un aumentato rischio di cancro della cervice nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati per lunghi periodi (> 5 anni), ma è tuttora controverso in che misura questo risultato sia attribuibile agli effetti confondenti dovuti al comportamento sessuale e ad altri fattori quale il papilloma virus umano (HPV).

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che usano attualmente contraccettivi orali combinati hanno un rischio relativo lievemente superiore (RR=1,24) di avere diagnosticato un cancro della mammella. L'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione dei contraccettivi orali combinati. Poiché il cancro della mammella è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni, il numero di casi in più di cancro della mammella diagnosticati in donne che usano o che hanno usato recentemente contraccettivi orali combinati è modesto in rapporto al rischio complessivo di cancro della mammella. Tali studi non forniscono alcuna prova di una relazione causale. L'aumento del rischio osservato può essere dovuto ad una più precoce

diagnosi di cancro della mammella nelle donne che usano contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici degli stessi o ad una combinazione di entrambi i fattori. Il cancro della mammella diagnosticato nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati tende ad essere clinicamente meno avanzato rispetto a quello diagnosticato nelle donne che non ne hanno mai fatto uso.

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

Con l'uso dei contraccettivi orali combinati a più alto dosaggio (50 microgrammi di etinilestradiolo), il rischio di cancro dell'endometrio e ovarico è ridotto. Rimane da confermare se questo valga anche per i contraccettivi orali combinati a più basso dosaggio.

- Altre condizioni

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

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

Benché in molte donne che assumono contraccettivi orali combinati sia stato riscontrato un lieve innalzamento della pressione sanguigna, un aumento clinicamente rilevante è raro. Solo in questi rari casi è giustificata un'immediata sospensione dei contraccettivi orali combinati. Se, durante l'uso di un contraccettivo orale combinato in una paziente con pre-esistente ipertensione, i valori pressori sono costantemente elevati o un incremento significativo della pressione sanguigna non risponde adeguatamente alla terapia anti-ipertensiva, il contraccettivo orale combinato deve essere sospeso. Se ritenuto appropriato, l'impiego del contraccettivo orale combinato può essere ripreso qualora, a seguito di terapia anti-ipertensiva, la pressione sanguigna si sia normalizzata.

Sia durante la gravidanza sia durante l'assunzione di contraccettivi orali combinati è stata riportata comparsa o aggravamento delle condizioni di seguito elencate tuttavia non ci sono evidenze conclusive di una correlazione tra dette condizioni e l'uso di contraccettivi orali combinati: ittero e/o prurito da colestasi, formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus

eritematoso sistemico, sindrome emolitico-uremica, corea di Sydenham, herpes gravidico, perdita dell'udito da otosclerosi.

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

Disturbi acuti o cronici della funzionalità epatica possono richiedere l'interruzione del trattamento con il contraccettivo orale combinato finché gli indici di funzionalità epatica non siano tornati alla norma. La ricomparsa di ittero colestatico e/o prurito da colestasi già manifestatosi in gravidanza o durante un precedente trattamento con steroidi sessuali richiede l'interruzione del contraccettivo orale combinato.

Sebbene i contraccettivi orali combinati possano avere un effetto sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio, non vi è evidenza della necessità di modificare il regime terapeutico nelle pazienti diabetiche che usano contraccettivi orali combinati a basso dosaggio (contenenti <0,05 mg di etinilestradiolo). Tuttavia, le donne diabetiche devono essere attentamente monitorate specialmente all'inizio del trattamento con contraccettivi orali combinati.

Durante l'uso di contraccettivi orali combinati è stato riportato aggravamento della depressione endogena, dell'epilessia, del morbo di Crohn e della colite ulcerosa.

Occasionalmente può verificarsi cloasma specialmente nelle donne con una anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o ai raggi ultravioletti durante l'uso dei contraccettivi orali combinati.

Ogni compressa rosa chiaro di Eloine contiene 46 mg di lattosio e ogni compressa bianca contiene 22 mg di lattosio. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio che seguono una dieta senza lattosio devono tenere conto di questa aliquota.

### **Esame/visite mediche**

Prima di iniziare o riprendere l'uso di Eloine, 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 Eloine rispetto ad altri COC, i sintomi di TEV e TEA, i fattori di rischio noti e cosa fare in caso di sospetta trombosi.

La donna deve essere anche informata della necessità di leggere attentamente il foglio illustrativo e di seguirne i consigli. La frequenza e il tipo di controlli devono basarsi sulle linee guida stabilite e devono adattarsi alla singola donna.

Le donne devono essere informate che i contraccettivi ormonali non proteggono dall'infezione da HIV (AIDS) o da altre malattie a trasmissione sessuale.

### **Ridotta efficacia**

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

### **Ridotto controllo del ciclo**

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

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

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

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Nota: devono essere consultate le informazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali concomitanti per identificare possibili interazioni.

- **Effetti di altri medicinali su Eloine**

Possono verificarsi interazioni con farmaci che inducono gli enzimi microsomiali determinando un aumento della clearance degli ormoni sessuali e che possono causare emorragia da rottura e/o insuccesso del metodo contraccettivo.

#### **Gestione**

L'induzione enzimatica può essere già osservata dopo qualche giorno di trattamento. L'induzione enzimatica massimale si osserva generalmente entro poche settimane. Dopo l'interruzione della terapia l'induzione enzimatica può persistere per circa 4 settimane.

#### **Tattamento a breve termine**

Le donne sottoposte a trattamenti con induttori enzimatici devono temporaneamente adottare, oltre al contraccettivo orale combinato, un metodo di barriera o un altro metodo di contraccezione. Il metodo di barriera deve essere usato per tutto il periodo di assunzione concomitante del farmaco e nei 28 giorni successivi alla sospensione della terapia. Se la terapia prosegue anche dopo la fine delle compresse attive della confezione di contraccettivo orale combinato, le compresse di placebo devono essere eliminate e dovrà essere iniziata la successiva confezione di contraccettivo orale combinato.

#### **Tattamento a lungo termine**

Alle donne sottoposte a trattamenti a lungo termine con induttori enzimatici epatici si consiglia un altro metodo di contraccezione affidabile e non ormonale.

In letteratura sono state riportate le seguenti interazioni.

*Sostanze che aumentano la clearance dei contraccettivi orali combinati (efficacia diminuita dei contraccettivi orali combinati da parte di induttori enzimatici)*

Barbiturici, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifampicina, il farmaco per l'HIV ritonavir, nevirapina ed efavirenz e possibilmente anche felbamato, griseofulvina, ossicarbazepina, topiramato e prodotti contenenti "Erba di S. Giovanni" (*Hypericum perforatum*).

*Sostanze con effetto variabile sulla clearance dei contraccettivi orali combinati*

Quando sono co-somministrati con i contraccettivi orali combinati, le combinazioni di inibitori delle proteasi HIV e gli inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici, comprese le combinazioni con gli inibitori HCV, possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di estrogeni o progestinici. L'effetto netto di questi cambiamenti in alcuni casi può essere clinicamente rilevante.

Di conseguenza, le informazioni prescrittive relative a farmaci concomitanti HIV/HCV devono essere consultate per identificare le potenziali interazioni e qualsiasi raccomandazione relativa. In caso di dubbi, la donna sottoposta a terapia con gli inibitori delle proteasi o gli inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici deve utilizzare un metodo contraccettivo di barriera.

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

- Effetti di Eloine su altri medicinali

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

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

- Altre forme di interazione

Nei pazienti senza insufficienza renale, l'uso concomitante di drospirenone e di ACE-inibitori o FANS non ha mostrato di esercitare un effetto significativo sul potassio sierico. Tuttavia, l'uso contemporaneo di Eloine con antagonisti dell'aldosterone o con diuretici risparmiatori di potassio non è stato studiato. In questo caso, deve essere monitorato il potassio sierico durante il primo ciclo di trattamento. Vedere anche paragrafo 4.4.

- Esami di laboratorio

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

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

Eloine non è indicato in gravidanza.

Nel caso di insorgenza di una gravidanza durante l'utilizzo di Eloine, il medicinale deve essere immediatamente sospeso. Studi epidemiologici di grandi dimensioni non hanno mostrato né aumento del rischio di malformazioni congenite in bambini nati da donne che avevano fatto uso di contraccettivi orali combinati prima della gravidanza, né effetti teratogeni in caso di assunzione accidentale di contraccettivi orali combinati durante la gravidanza.

Studi sugli animali hanno mostrato effetti indesiderati durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). In base a questi dati nell'animale non possono essere esclusi effetti indesiderati dovuti all'azione ormonale dei principi attivi. Tuttavia, l'esperienza clinica generale con i contraccettivi orali combinati durante la gravidanza non ha fornito alcuna evidenza di un reale effetto indesiderato nell'uomo.

I dati disponibili sull'uso di Eloine in gravidanza sono troppo limitati per poter trarre conclusioni circa gli effetti negativi di Eloine sulla gravidanza o sulla salute del feto o del neonato. A tutt'oggi, non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti.

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

### Allattamento

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

### Fertilità

Eloine è indicato per la prevenzione della gravidanza. Per informazioni sul ripristino della fertilità, vedere paragrafo 5.1

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

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

## 4.8 Effetti indesiderati

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

Nel corso dell'impiego di Eloine sono state riportate le seguenti reazioni avverse.

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

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

<b>Classificazione per sistemi e organi (MedDRA versione 9.1)</b>	<b>Comune (≥ 1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (≥ 1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>Raro (≥ 1/10.000, &lt;1/1.000)</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Infezioni e infestazioni			candidosi	
Patologie del sistema emolinfopoietico			anemia, trombocitemia	
Disturbi del sistema immunitario			reazione allergica	ipersensibilità
Patologie endocrine			disturbi endocrini	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			aumento dell'appetito, anoressia, iperkaliemia, iponatriemia	
Disturbi psichiatrici	labilità emotiva	depressione, nervosismo, sonnolenza	anorgasmia, insonnia	
Patologie del sistema nervoso	cefalea	capogiro, parestesia	vertigine, tremore	
Patologie dell'occhio			congiuntivite, secchezza oculare, disturbi oculari	
Patologie cardiache			tachicardia	
Patologie vascolari		emicrania, vena varicosa, ipertensione	flebite, disturbi vascolari, epistassi, sincope, tromboembolismo venoso (TEV) tromboembolismo arterioso (TEA)	

Patologie gastrointestinali	nausea	dolore addominale, vomito, dispepsia, flatulenza, gastrite, diarrea	addome ingrossato, disturbi gastrointestinali, pienezza gastrointestinale, ernia iatale, candidosi orale, stipsi, bocca secca	
Patologie epatobiliari			dolore biliare, colecistite	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		acne, prurito, eruzione cutanea	cloasma, eczema, alopecia, dermatite acneiforme, secchezza della cute, eritema nodoso, ipertricosi, disturbi cutanei, smagliature, dermatite da contatto, dermatite da fotosensibilità, nodulo cutaneo	eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		dolore alla schiena, dolore alle estremità, crampi muscolari		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	dolore al seno, metrorragia*, amenorrea	candidosi vaginale, dolore pelvico, ingrossamento del seno, mastopatia fibrocistica, sanguinamento uterino/vaginale*, secrezione genitale, vampate di calore, vaginite, disturbi mestruali, dismenorrea, ipomenorrea, menorragia, secchezza vaginale, PAP test sospetto, diminuzione della libido	dispareunia, vulvovaginite, sanguinamento post-coitale, emorragia da sospensione, cisti mammaria, iperplasia mammaria, neoplasia mammaria, polipo cervicale, atrofia endometriale, ciste ovarica, ingrossamento dell'utero	

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

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

### **Descrizione di alcune reazioni avverse**

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

Nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati sono state osservate le seguenti reazioni avverse gravi, discusse nel paragrafo 4.4 *“Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”*:

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

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

### **Interazioni**

L’interazione tra contraccettivi orali ed altri farmaci (induttori enzimatici) può causare sanguinamento da rottura e/o insuccesso della contraccezione stessa (vedere paragrafo 4.5).

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l’autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto

beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### 4.9 Sovradosaggio

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

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: progestinici ed estrogeni, combinazioni fisse.  
Codice ATC: G03AA12.

Pearl Index per l'insuccesso del metodo: 0,41 (limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95%: 0,85).

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

L'effetto contraccettivo di Eloine si basa sull'interazione di vari fattori, i più importanti dei quali sono l'inibizione dell'ovulazione ed i cambiamenti che si verificano a livello dell'endometrio.

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

Eloine è un contraccettivo orale combinato contenente etinilestradiolo e il progestinico drospirenone. Alla dose terapeutica, il drospirenone possiede anche proprietà antiandrogene e deboli proprietà antimineralcorticoidi. Esso è privo di attività estrogenica, glucocorticoide e antiglicocorticoide. Questo conferisce al drospirenone un profilo farmacologico simile a quello del progesterone naturale.

Dati provenienti da studi clinici indicano che le lievi proprietà antimineralcorticoidi di Eloine si traducono in una lieve attività antimineralcorticoide.

L'efficacia e la sicurezza di Eloine nelle donne con acne volgare moderata sono state valutate in due studi multicentrici, in doppio cieco, randomizzati, controllati verso placebo.

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

- Drospirenone

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale il drospirenone viene assorbito rapidamente e quasi completamente. Concentrazioni massime di principio attivo nel siero di circa 38 ng/ml vengono raggiunti 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 terminale di 31 ore. Il drospirenone si lega all'albumina sierica, ma non alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) o alla globulina legante i corticoidi (CBG). Solamente il 3-5% delle concentrazioni totali del principio attivo nel siero sono presenti sotto forma di steroide libero. L'aumento della SHBG indotto dall'etinilestradiolo non influenza il legame del drospirenone con le proteine sieriche. Il volume medio di distribuzione apparente del drospirenone è di  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

### Biotrasformazione

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

### Eliminazione

La clearance metabolica del drospirenone nel siero è di  $1,5 \pm 0,2$  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 di circa 40 ore.

### Condizioni di steady-state

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

### Popolazioni particolari di pazienti

#### *Effetto della compromissione della funzionalità renale*

I livelli sierici di drospirenone allo steady-state nelle donne con lieve compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina  $CL_{cr}$ , 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 ( $CL_{cr}$ , 30-50 ml/min) rispetto a quelli delle donne con funzionalità renale normale. Il trattamento con drospirenone risulta anche ben tollerato dalle donne con funzionalità renale lievemente e

moderatamente compromessa. Il trattamento con drospirenone non mostra nessun effetto clinicamente significativo sulla concentrazione sierica di potassio.

#### *Effetto della compromissione della funzionalità epatica*

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

#### *Gruppi etnici*

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

- Etinilestradiolo

#### Assorbimento

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

#### Distribuzione

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

#### Biotrasformazione

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

#### Eliminazione

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

#### Condizioni di steady-state

Le condizioni di steady-state si raggiungono durante la seconda metà di un ciclo di trattamento ed i livelli di etinilestradiolo nel siero mostrano un accumulo di un fattore pari a circa 2,0 - 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 Eloine, si sono osservati effetti sulla differenziazione sessuale nei feti di ratto, ma non nella scimmia.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Compressa rivestita con film attiva (rosa chiaro)

Compressa rivestita con film placebo (bianca)

#### *Nucleo della compressa*

Lattosio monoidrato

Lattosio monoidrato

Amido di mais

Povidone K25

Magnesio stearato (E470b)

Cellulosa microcristallina

#### *Rivestimento con film della compressa*

ipromellosa (E464)

ipromellosa (E464)

talco (E553b)

talco (E553b)

titanio diossido (E171)

titanio diossido (E171)

ferro ossido rosso (E172)

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

5 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/alluminio trasparente in una confezione di cartone.

Confezioni da:

1x28 compresse.

3x28 compresse.

6x28 compresse.

Ogni blister contiene 24 compresse rivestite con film attive rosa chiaro e 4 compresse rivestite con film di placebo.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

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

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

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

1x28 compresse rivestite con film	AIC n. 038543017
3x28 compresse rivestite con film	AIC n. 038543029
6x28 compresse rivestite con film	AIC n. 038543031

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

07 ottobre 2008/29 giugno 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco