

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici 0,02 mg/3 mg compresse rivestite con film.

### 2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

24 compresse rivestite con film di colore rosa (compresse attive):

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

Eccipiente con effetto noto: lattosio monoidrato 44 mg.

4 compresse rivestite con film bianche di placebo (inattive):

Le compresse non contengono principi attivi.

Eccipiente con effetto noto: lattosio anidro 89,5 mg.

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

### 3 FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

La compressa attiva è rosa, rotonda, rivestita con film di 5,7 mm di diametro.

La compressa placebo è bianca, rotonda, rivestita con film di 5,7 mm di diametro.

### 4 INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccezione orale.

La decisione di prescrivere ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici deve prendere in considerazione i fattori di rischio attuali della singola donna, in particolare quelli relativi alle tromboembolie venose (TEV) e il confronto tra il rischio di TEV associato a ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici e quello associato ad altri contraccettivi ormonali combinati COC (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

#### **Come assumere ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici**

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 ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici**

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

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

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

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

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

La donna può passare a ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici 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 supplementare di barriera per i primi 7 giorni di assunzione.

- Dopo un aborto nel primo trimestre di gravidanza.

E' possibile iniziare immediatamente senza bisogno 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 (4<sup>a</sup>) del blister possono essere ignorate. Tuttavia, devono essere eliminate, per evitare di prolungare inavvertitamente la fase di 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 ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici 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 ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici 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).

## **Modo di somministrazione**

Uso orale

### **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 patologia 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.

ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici è controindicato per l'uso concomitante con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### **Avvertenze**

Nel caso in cui fosse presente una delle condizioni o uno dei fattori di rischio menzionati sotto, l'idoneità di ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici deve essere discussa con la donna.

In caso di peggioramento o di prima comparsa di uno qualsiasi di questi fattori di rischio o di queste condizioni, la donna deve rivolgersi al proprio medico per determinare se l'uso di ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici debba essere interrotto.

In 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 ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici può essere anche doppio. La decisione di usare un prodotto diverso da quelli associati a un rischio di TEV più basso deve essere presa solo dopo aver discusso con la donna per assicurarsi che essa comprenda il rischio di TEV associato a ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici, 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.**

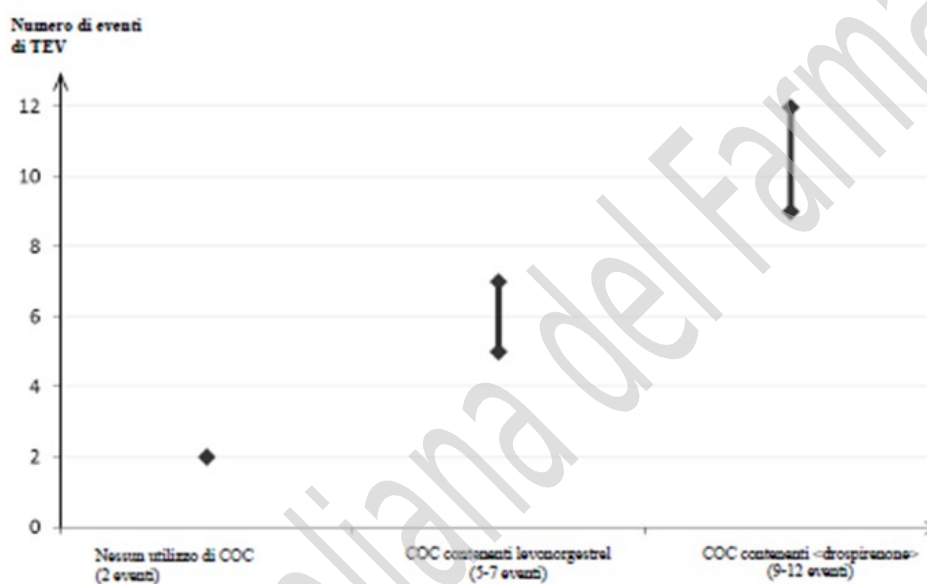
Circa 2 donne su 10.000 che non usano un COC e che non sono in gravidanza, svilupperanno una TEV in un periodo di un anno. In una singola donna, però, il rischio può essere molto superiore, a seconda dei suoi fattori di rischio sottostanti (vedere oltre).

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.

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



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

### Fattori di rischio di TEV

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

ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici 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).

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

**Tabella: Fattori di rischio di TEV**

<b>Fattore di rischio</b>	<b>Commento</b>
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.  Nota: l'immobilizzazione temporanea, inclusi i viaggi in aereo di durata >4 ore, può anche essere un fattore di rischio di TEV, specialmente in donne con altri fattori di rischio	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso della pillola (in caso di interventi elettivi almeno quattro settimane prima) e non riavviarlo fino a due settimane dopo la ripresa completa della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro metodo contraccettivo.  Se ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Altre condizioni mediche associate a TEV	Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni

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

Il maggior rischio di tromboembolia in gravidanza, in particolare nel periodo di 6 settimane del puerperio, deve essere preso in considerazione



(per informazioni su “Fertilità, gravidanza e allattamento” vedere paragrafo 4.6).

### **Sintomi di TEV (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare)**

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

I sintomi di trombosi venosa profonda (TVP) possono includere:

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

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere:

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

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

Altri segni di occlusione vascolare possono includere: dolore improvviso, gonfiore o colorazione blu pallida di un'estremità.

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

### **Rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)**

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

### **Fattori di rischio di TEA**

Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un incidente cerebrovascolare nelle donne che utilizzano COC aumenta in presenza di fattori di rischio (vedere la tabella). ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici è controindicato se una donna presenta un fattore di rischio grave o più fattori di rischio di TEA che aumentano il suo rischio di trombosi arteriosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna presenta più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in questo caso deve essere considerato il suo rischio totale. Se si ritiene che il rapporto rischi-benefici sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

**Tabella: Fattori di rischio di TEA**

<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.

#### • **Innalzamenti delle ALT**

Durante gli studi clinici con pazienti trattati per infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con i medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, si è verificato un aumento delle transaminasi (ALT) più di 5 volte il limite massimo della norma (ULN); ciò si è verificato molto più frequentemente nelle donne che usano farmaci contenenti etinilestradiolo come i contraccettivi ormonali combinati (COCs) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

#### • **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 differenziale 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 ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici 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 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 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 di questo medicinale contiene 44 mg di lattosio monoidrato per compressa, ogni compressa bianca contiene 89,5 mg di lattosio anidro. Le pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio che seguono una dieta senza lattosio, devono tenere conto di questa aliquota.

L'umore depresso e la depressione sono effetti indesiderati ben noti dell'uso di contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.8). La depressione può essere grave ed è un fattore di rischio ben noto per il comportamento suicidario e il suicidio. Alle donne va consigliato di contattare il medico in caso di cambiamenti d'umore e sintomi depressivi, anche se insorti poco dopo l'inizio del trattamento.

### **Esame/visite mediche**

Prima di iniziare o di riprendere l'uso di ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici, si deve raccogliere un'anamnesi completa (inclusa l'anamnesi familiare) e si deve escludere una gravidanza. Si deve misurare la pressione arteriosa ed eseguire un esame clinico, guidato dalle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dalle avvertenze (vedere paragrafo 4.4). È importante attirare l'attenzione della donna sulle informazioni relative alla trombosi venosa o arteriosa, incluso il rischio

associato a ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici 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 e 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 ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici

Possono verificarsi interazioni con farmaci che inducono gli enzimi microsomiali determinando un aumento della clearance degli ormoni

sessuali e che possono causare emorragie 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.

#### Trattamento 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.

#### Trattamento 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

*Sostanze che riducono la clearance dei contraccettivi orali combinati (inibitori enzimatici)*

La rilevanza clinica delle potenziali interazioni con inibitori enzimatici rimane sconosciuta.

La somministrazione concomitante di inibitori potenti del CYP3A4 possono aumentare le concentrazioni di estrogeno, di progestinico o di entrambi. In uno studio con dosi multiple di una combinazione di drospirenone (3 mg/die)/etinilestradiolo (0,02 mg/die), la co-somministrazione dell'inibitore potente del CYP3A4, il ketoconazolo, per 10 giorni aumentava la AUC (0-24 ore) del drospirenone e del etinilestradiolo rispettivamente di 2,7 e 1,4 volte.

E' stato dimostrato che dosi di Etoricoxib da 60 a 120 mg/die aumentano le concentrazioni plasmatiche di etinilestradiolo da 1,4 a 1,6 volte, rispettivamente quando assunte in concomitanza con un contraccettivo ormonale combinato contenente 0,035 mg di etinilestradiolo.

- Effetti di ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici su altri medicinali

I contraccettivi orali combinati 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 interazione *in vivo* eseguiti in donne volontarie che usavano omeprazolo, simvastatina o midazolam come substrato marker, un'interazione clinicamente rilevante del drospirenone, alla dose di 3 mg, con il metabolismo di altri principi attivi mediato dal citocromo P450 è improbabile.

Dati clinici suggeriscono che l'etinilestradiolo inibisce la clearance dei substrati del CYP1A2 portando a un debole (es. teofillina) o moderato (ad es. tizanidina) aumento della loro concentrazione plasmatica.

- Interazioni farmacodinamiche.

L'uso concomitante con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirina può aumentare il rischio di innalzamenti delle ALT (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Pertanto le donne che utilizzano ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici devono passare ad un metodo alternativo di contraccezione (ad es., contraccezione con solo progesterone o metodi non-ormonali), prima di cominciare la terapia con questo regime farmacologico combinato. ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici può essere ricominciato 2 settimane dopo il completamento del trattamento con questo regime farmacologico combinato.

- 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 ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici 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**

ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici non è indicato in gravidanza.

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

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

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

Il maggior rischio di tromboembolia nel periodo dopo il parto, deve essere preso in considerazione quando viene ripresa l'assunzione di ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici (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

ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici 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 ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici 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 ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici 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>Classificazioni e per sistemi e organi (MedDRA versione 9.1)</b>	<b>Comune (<math>\geq 1/100</math>, &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (<math>\geq 1/1.000</math>, &lt;1/100)</b>	<b>Raro (<math>\geq 1/10.000</math>, &lt;1/1.000)</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
<b>Infezioni e infestazioni</b>			Candidosi	

<b>Patologie del sistema emolinfopoiетico</b>			Anemia Trombocitopenia	
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Reazione allergica	Ipersensibilità
<b>Patologie endocrine</b>			Disturbi endocrini	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			Aumento dell'appetito Anoressia Iperkaliemia Iponatriemia	
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Labilità emotiva	Depressione Nervosismo Sonnolenza	Anorgasmia Insonnia	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea	Capogiro Parestesia	Vertigine Tremore	
<b>Patologie dell'occhio</b>			Congiuntivite Secchezza oculare Disturbi oculari	
<b>Patologie cardiache</b>			Tachicardia	
<b>Patologie vascolari</b>		Emicrania Vene varicose Ipertensione	Flebite Disturbi vascolari Epistassi Sincope Tromboembolia venosa (TEV) Tromboembolia arteriosa (TEA)	
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Nausea	Dolore addominale Vomito Dispepsia Flatulenza Gastrite Diarrea	Addome ingrossato Disturbi gastrointestinali Pienezza gastrointestinale Ernia iatale Candidosi orale Stipsi Bocca secca	

<b>Patologie epatobiliari</b>			Dolore biliare Colecistite	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		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
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		Dolore alla schiena Dolore alle estremità Crampi muscolari		
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	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	Dispareunia Vulvovaginite Sanguinamento post-coitale Emorragia da sospensione Cisti mammaria Iperplasia mammaria Neoplasia mammaria Polipo cervicale Atrofia endometriale Cisti ovarica Ingrossamento dell'utero	

		PAP test sospetto Diminuzione della libido		
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazioni</b>		Astenia Aumento della sudorazione Edema (generalizzato , periferico, facciale)	Malessere	
<b>Esami diagnostici</b>		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 donne che hanno utilizzato contraccettivi orali combinati sono state osservate le seguenti reazioni avverse gravi, discusse nel paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di 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 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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non si ha esperienza di sovradosaggio con ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici. 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 PROPRIETA' 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 ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici si basa sull'interazione di vari fattori, i più importanti dei quali sono l'inibizione dell'ovulazione e i cambiamenti che si verificano a livello dell'endometrio.

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

ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici 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 etinilestradiolo 0.02mg / drospirenone 3mg si traducono in una lieve attività antimineralcorticoidi.

L'efficacia e la sicurezza di etinilestradiolo 0.02 mg / drospirenone 3 mg nelle donne con acne volgare moderata sono state valutate in due studi multicentrici, in doppio cieco, randomizzati, controllati verso placebo.

Dopo sei mesi di trattamento, etinilestradiolo 0.02 mg / drospirenone 3 mg 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 Static 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 raggiunte 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, formato dalla riduzione e successiva solfatazione. Il drospirenone inoltre è soggetto a metabolismo ossidativo catalizzato dal CYP3A4.

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

### Eliminazione

La clearance metabolica del drospirenone nel siero è  $1,5 \pm 0,2$  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 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 speciali

#### *Effetto del danno renale*

I livelli sierici di drospirenone allo steady-state nelle donne con lieve danno 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 danno renale moderato ( $CL_{cr}$ , 30-50 ml/min) rispetto a quelli delle donne con funzionalità renale normale. Il trattamento con drospirenone risulta anche ben tollerato dalle donne con danno renale lieve e moderato. Il trattamento con drospirenone non mostra nessun effetto clinicamente significativo sulla concentrazione sierica di potassio.

#### *Effetto della compromissione epatica*

In uno studio per dose singola in volontarie con compromissione epatica moderata, 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 compromissione epatica moderata 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 iperkaliemia) non è stato osservato un aumento del potassio sierico al di sopra del limite superiore di normalità. Si può concludere che il drospirenone è ben tollerato nei pazienti con compromissione 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 ad un significativo metabolismo di primo passaggio epatico ed intestinale. L'etinilestradiolo è metabolizzato principalmente attraverso idrossilazione aromatica, ma vengono formati un'ampia varietà di metaboliti idrossilati e metilati, e questi sono presenti come metaboliti liberi e coniugati con glucuronidi e solfati. La velocità della clearance metabolica dell'etinilestradiolo è di circa 5 ml/min/kg.

In vitro, l'etinilestradiolo è un inibitore reversibile del CYP2C19, CYP1A1 e CYP1A2 oltre che un inibitore irreversibile di CYP3A4/5, CYP2C8 e CYP2J2.

### 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 e 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 ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE DOC Generici, si sono osservati effetti sulla differenziazione sessuale nei feti di ratto, ma non nella scimmia.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### **Comprese attive rivestite con film (rosa)**

*Nucleo della compressa*

Lattosio monoidrato  
Amido pregelatinizzato (mais)  
Povidone K-30 (E1201)  
Croscarmellosa sodica  
Polisorbato 80  
Magnesio stearato (E572)

*Rivestimento della compressa*

Polivinil alcol  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 3350  
Talco  
Ferro ossido giallo (E172)  
Ferro ossido rosso (E172)  
Ferro ossido nero (E172)

#### **Comprese placebo rivestite con film (bianche)**

*Nucleo della compressa*

Lattosio anidro  
Povidone (E1201)  
Magnesio stearato (E572)

*Rivestimento della compressa*

Polivinil alcol  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 3350  
Talco

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister PVC/PVdC-Al trasparente o leggermente opaco. Ogni blister contiene 24 compresse attive rivestite con film di colore rosa e 4 compresse placebo rivestite con film di colore bianco.

Confezioni da:

1x28 compresse rivestite con film  
3x28 compresse rivestite con film  
6x28 compresse rivestite con film  
13x28 compresse rivestite con film

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**

DOC Generici S.r.l.  
Via Turati 40  
20121 Milano  
Italia

### **8 NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC 041317013 - 0,02 mg/3 mg compresse rivestite con film - 1x28 compresse in blister PVC/PVDC/AL.

AIC 041317025 - 0,02 mg /3 mg compresse rivestite con film - 3x28 compresse in blister PVC/PVDC/AL.

AIC 041317037 - 0,02 mg /3 mg compresse rivestite con film - 6x28 compresse in blister PVC/PVDC/AL.

AIC 041317049 - 0,02 mg /3 mg compresse rivestite con film - 13x28 compresse in blister PVC/PVDC/AL.

### **9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE O DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: ottobre 2012

Data del rinnovo più recente: luglio 2017

### **10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**