

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RUBIRA 0,02 mg/ 3 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti:

Lattosio monoidrato 44 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rosa, rotonde, rivestite con film.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccezione orale

La decisione di prescrivere RUBIRA 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 RUBIRA 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

Come prendere RUBIRA

Le compresse devono essere assunte ogni giorno all'incirca alla stessa ora, se necessario con una piccola quantità di liquido, nell'ordine mostrato sulla confezione blister, una al giorno per 21 giorni consecutivi. L'assunzione delle confezioni successive deve iniziare dopo un intervallo di 7 giorni senza compresse, durante il quale solitamente si verifica un'emorragia da sospensione. Essa generalmente inizia 2-3 giorni dopo l'ultima compressa e può non essere ancora terminata prima dell'inizio della confezione successiva.

Come iniziare ad assumere RUBIRA

- Nessun uso precedente di contraccettivo ormonale (nel mese precedente)

L'assunzione delle compresse deve iniziare il 1° giorno del ciclo naturale della donna (cioè il primo giorno delle mestruazioni).

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

L'assunzione di RUBIRA deve iniziare preferibilmente il giorno successivo all'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente i principi attivi) del precedente contraccettivo orale combinato, e al massimo il giorno successivo al termine dell'intervallo usuale privo di compresse o dopo l'ultima compressa placebo del precedente contraccettivo orale. Nel caso in cui sia stato usato un anello vaginale o un cerotto transdermico, l'assunzione di RUBIRA deve iniziare preferibilmente il giorno della rimozione e al massimo quando deve essere effettuata l'applicazione successiva.

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

Il passaggio dalla pillola a base di solo progestinico può essere effettuato in qualsiasi giorno (da un impianto o da un IUS il giorno della sua rimozione, da un iniettabile quando deve essere effettuata l'iniezione successiva) ma in tutti questi casi la donna deve usare in aggiunta un metodo di barriera per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

- Dopo un aborto avvenuto nel primo trimestre

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

- Dopo il parto o un aborto avvenuto nel secondo trimestre

L'assunzione deve iniziare tra il 21° e il 28° giorno dopo il parto o dopo un aborto avvenuto nel secondo trimestre. Se l'assunzione inizia più tardi, è opportuno usare in aggiunta un metodo di barriera per i primi 7 giorni. Se si fossero avuti nel frattempo rapporti sessuali, prima di iniziare effettivamente l'assunzione del contraccettivo orale combinato si deve escludere una gravidanza o si deve attendere la comparsa della prima mestruazione.

Per le donne che allattano, vedere paragrafo 4.6.

Comportamento in caso di mancata assunzione di compresse

Se il ritardo nell'assunzione di una compressa è **inferiore alle 12 ore**, la protezione contraccettiva 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 12 ore** la protezione contraccettiva può essere ridotta. Nel caso di mancata assunzione di compresse valgono i seguenti principi:

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

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

- 1^a Settimana

La compressa dimenticata deve essere assunta non appena ci si ricorda, 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 di contraccettivo di barriera aggiuntivo, 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 quanto più tale dimenticanza è vicina all'intervallo usuale senza compresse, tanto più elevato sarà il rischio di una gravidanza.

- 2^a Settimana

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 l'assunzione delle compresse è avvenuta correttamente nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata, non è necessario adottare altri metodi contraccettivi supplementari. Tuttavia se sono state dimenticate più compresse, si deve raccomandare l'impiego di precauzioni aggiuntive per 7 giorni.

- 3^a Settimana

Considerata l'imminenza dell'intervallo libero da pillola di 7 giorni, il rischio di ridotta affidabilità contraccettiva è maggiore.

Tuttavia, modificando lo schema di assunzione delle compresse è ancora possibile prevenire la riduzione della protezione contraccettiva. Adottando una delle due opzioni seguenti, 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, deve essere seguita la prima delle due opzioni e adottare anche misure contraccettive supplementari nei successivi 7 giorni.

1. la compressa dimenticata deve essere assunta non appena la donna se ne ricordi, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Quindi è necessario continuare ad assumere le compresse regolarmente come previsto. La confezione successiva deve essere iniziata immediatamente dopo la fine di quella in uso, cioè senza osservare alcuna pausa fra le due confezioni. È improbabile che si verifichi emorragia da sospensione fino al termine 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 della confezione in uso. In tal caso si deve osservare un intervallo libero da pillola che duri fino a 7 giorni, compresi quelli nei quali sono state dimenticate le compresse, e successivamente riprendere con una nuova confezione.

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

Raccomandazioni in caso di disturbi gastrointestinali

In caso di gravi disturbi gastrointestinali (ad esempio vomito o diarrea), l'assorbimento può non essere completo ed è necessario prendere misure contraccettive aggiuntive. In caso di vomito nelle 3-4 ore successive all'assunzione di una compressa, si deve assumere una nuova compressa

(sostitutiva) appena possibile. La nuova compressa deve essere assunta, se possibile, entro 12 ore dall'ora abituale di assunzione. Se passano più di 12 ore, si applicano le stesse istruzioni relative alla dimenticanza di compresse, come illustrato nel paragrafo 4.2 "Comportamento in caso di mancata assunzione di compresse". Se non si vuole modificare il consueto schema posologico, la donna dovrà prelevare la(e) compressa(e) necessaria(e) da un'altra confezione.

Come posticipare unsanguinamento da sospensione

Per ritardare una mestruazione, si deve continuare con una nuova confezione di RUBIRA e non praticare l'intervallo senza compresse. L'assunzione può essere proseguita per il tempo desiderato fino alla fine della seconda confezione. Durante tale assunzione prolungata possono verificarsi sanguinamenti da rottura o spotting. L'assunzione regolare di RUBIRA deve riprendere regolarmente dopo il consueto intervallo libero da pillola di 7 giorni.

Per spostare le mestruazioni a un altro giorno della settimana rispetto a quello previsto con lo schema in uso, si può accorciare il successivo intervallo senza compresse di quanti giorni si desidera. Quanto più breve sarà tale intervallo, tanto maggiore sarà la possibilità di non si presentare emorragia da sospensione e si verificheranno sanguinamenti da rottura e 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. Se una di queste condizioni dovesse comparire per la prima volta durante l'uso di un COC, se ne deve interrompere immediatamente l'assunzione.

- 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 danno renale acuto
- Tumori epatici in atto o pregressi (benigni o maligni)
- Patologie maligne accertate note o sospette dipendenti dagli steroidi sessuali (ad es. degli organi genitali o alle mammelle)
- Sanguinamento vaginale non diagnosticato
- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

È controindicato l'uso concomitante di RUBIRA con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, medicinali contenenti glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vedere paragrafo 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 RUBIRA 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 RUBIRA 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 RUBIRA 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 RUBIRA, 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).

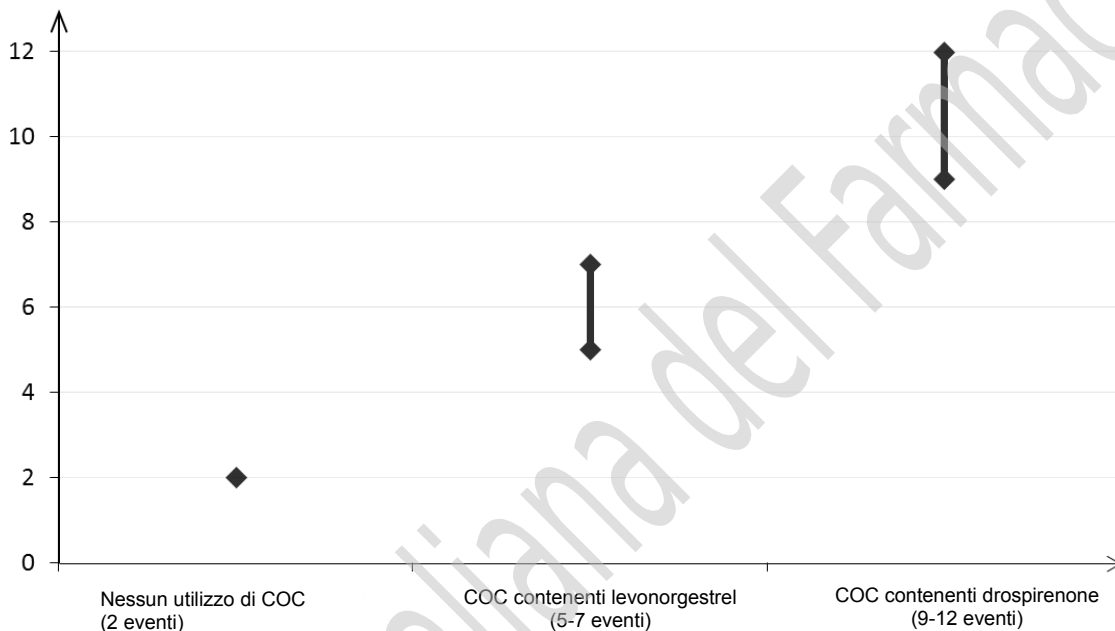
Si stima (queste incidenze sono state stimate dalla totalità dei dati di studi epidemiologici, usando i rischi relativi dei diversi prodotti rispetto ai COC contenenti levonorgestrel) che su 10.000 donne che usano un COC contenente drospirenone, tra 9 e 12 svilupperanno una TEV in un anno; questo dato si confronta con circa 6 donne (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) 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

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).

RUBIRA 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 ²) | Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. |

| | |
|--|---|
| | Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio. |
| Immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore | In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso del cerotto/della pillola/dell'anello (in caso di interventi elettivi almeno quattro settimane prima) e non riavviarlo fino a due settimane dopo la ripresa completa della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro metodo contraccettivo. Se RUBIRA non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico. |
| 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 | |
| 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 "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). RUBIRA è controindicato se una donna presenta un fattore di rischio grave o più fattori di rischio di TEA che aumentano il suo rischio di trombosi arteriosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna presenta più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in questo caso deve essere considerato il suo rischio totale. Se si ritiene che il rapporto rischi-benefici sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

Tabella: Fattori di rischio di TEA

| Fattore di rischio | Commento |
|--|---|
| Età avanzata | In particolare al di sopra dei 35 anni |
| Fumo | Alle donne deve essere consigliato di non fumare se desiderano usare un COC. Alle donne di età superiore a 35 anni che continuano a fumare deve essere vivamente consigliato l'uso di un metodo contraccettivo diverso. |
| Iperensione | |
| Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m ²) | 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 segnalato un aumento del rischio di tumori 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 di altri fattori quali il virus del papilloma 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 di età inferiore a 40 anni, il maggior numero di casi diagnosticati nelle donne che usano o hanno usato di recente i contraccettivi orali combinati è modesto rispetto al rischio complessivo di cancro della mammella. Questi studi non forniscono una prova del rapporto di causalità. L'aumento di rischio osservato nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati può essere dovuto a una diagnosi più precoce, a effetti biologici dei contraccettivi orali combinati o a una combinazione dei due. I carcinomi mammari diagnosticati nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati tendono a essere meno avanzati clinicamente rispetto a quelli diagnosticati nelle donne che non hanno mai utilizzato tali medicinali.

Nelle donne che utilizzano contraccettivi orali combinati sono stati segnalati raramente tumori epatici benigni e in casi ancora più rari tumori epatici maligni. In casi isolati questi tumori hanno determinato emorragie intra-addominali che hanno 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 dosaggio più elevato (50 µg di etinilestradiolo) il rischio di tumori endometriali e ovarici è ridotto. Resta da confermare se ciò si applichi anche ai contraccettivi orali combinati a dosaggio più basso.

• **Altre condizioni**

La componente progestinica di RUBIRA 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 alcuni pazienti con compromissione renale lieve o moderata e uso concomitante di medicinali risparmiatori di potassio, i livelli di potassio nel siero sono aumentati leggermente, ma non significativamente, durante l'assunzione di drospirenone. Quindi, si raccomanda di monitorare il potassio sierico durante il primo ciclo di trattamento nelle pazienti che presentino insufficienza renale e che abbiano un valore di potassio sierico pre-trattamento nella parte alta dell'intervallo di riferimento, e ciò in modo particolare se assumono contemporaneamente medicinali risparmiatori di potassio. Vedere anche il paragrafo 4.5.

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

Benchè in molte donne che assumono i 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 COC con preesistente ipertensione, valori di pressione arteriosa costantemente elevati o un aumento significativo della pressione arteriosa non rispondono adeguatamente al trattamento ipertensivo, il contraccettivo orale combinato deve essere sospeso. Se appropriato, l'uso del contraccettivo orale combinato può essere ripreso qualora a seguito di una terapia antipertensiva, la pressione sanguigna si sia normalizzata.

Sia durante la gravidanza e durante l'uso di contraccettivi orali combinati è stata riportata la comparsa o il peggioramento delle seguenti condizioni: ittero e/o prurito correlato a colestasi; formazione di calcoli biliari; porfiria; lupus eritematoso sistemico; sindrome emolitica uremica; corea di Sydenham; herpes gestazionale; perdita di udito dovuta a otosclerosi; tuttavia, non ci sono evidenze conclusive di una correlazione tra dette condizioni e l'uso di contraccettivi orali combinati.

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

Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere la sospensione dell'uso dei contraccettivi orali combinati fino a normalizzazione dei marcatori di funzionalità epatica. La ricomparsa di ittero colestatico e/o di prurito correlato a colestasi, verificatisi durante una gravidanza o un precedente trattamento con steroidi sessuali, richiede l'interruzione dei contraccettivi orali combinati.

Anche se i contraccettivi orali combinati possono avere effetto sulla resistenza periferica all'insulina e la tolleranza al glucosio, non vi sono prove a carico della necessità di modificare il regime terapeutico nelle donne diabetiche che usano contraccettivi orali combinati a basso dosaggio (contenenti <0,05 mg di etinilestradiolo). Le donne diabetiche, tuttavia, devono essere monitorate attentamente, soprattutto 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.

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.

Può occasionalmente verificarsi cloasma, specialmente nelle donne con precedenti di cloasma gravidico. Le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette durante l'uso di contraccettivi orali combinati.

Esami/visite mediche

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

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

Le donne devono essere informate che i contraccettivi ormonali non proteggono dalle infezioni da HIV (AIDS) e da altre malattie sessualmente trasmesse.

Riduzione dell'efficacia

L'efficacia dei contraccettivi orali combinati può essere ridotta ad esempio nel caso in cui vengano dimenticate delle compresse (vedere paragrafo 4.2), in caso di disturbi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.2) o di assunzione concomitante 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 durante i primi mesi di utilizzo. 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 un raschiamento.

In alcune donne può non verificarsi un'emorragia da sospensione durante l'intervallo senza compresse. Se il contraccettivo orale combinato è stato assunto secondo le indicazioni descritte al paragrafo 4.2 è improbabile che si sia instaurata una gravidanza. 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.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene 44 mg di lattosio (un tipo di zucchero) per compressa. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nota: per identificare potenziali interazioni si devono sempre consultare le informazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali assunti in concomitanza.

- **Influenza di altri medicinali su RUBIRA**

Possono verificarsi le interazioni con medicinali 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 medicinale 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 medicinale 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 medicinali 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.

- **Influenza di RUBIRA su altri medicinali**

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

Sulla base di studi di inibizione *in vitro* e di interazione *in vivo* su volontarie che usavano omeprazolo, simvastatina e midazolam come substrato marcatore, è improbabile un'interazione del drospirenone al dosaggio di 3 mg con il metabolismo degli 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**

Durante gli studi clinici con pazienti trattati per le infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, si sono verificati in maniera significativa aumenti delle transaminasi (ALT) superiori a 5 volte il limite superiore della norma (ULN) più frequentemente nelle donne che utilizzavano medicinali contenenti etinilestradiolo come i contraccettivi ormonali combinati (COC). Inoltre, anche nei pazienti trattati con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, sono stati osservati aumenti delle ALT in donne che usavano farmaci contenenti etinilestradiolo come i COC (vedere paragrafo 4.3).

Perciò, le utilizzatrici di RUBIRA devono passare ad un metodo alternativo di contraccezione (esempio contraccettivo con solo progestinico o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questi regimi di associazione. RUBIRA può essere ripreso 2 settimane dopo la fine del trattamento con questi regimi di associazione.

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

- **Altre forme di interazione**

- **Esami di laboratorio**

L'uso di steroidi ad azione contraccettiva può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio, tra cui i parametri biochimici relativi alla funzionalità epatica, tiroidea, surrenale e renale, i livelli plasmatici delle proteine (carrier), quali ad esempio la globulina legante i corticosteroidi e frazioni lipidiche/lipoproteiche, i parametri del metabolismo dei carboidrati ed i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni solitamente rientrano nell'intervallo normale di laboratorio. Il drospirenone causa un aumento

dell'attività della renina plasmatica e dell'aldosterone plasmatico, indotto dalla sua leggera azione antimineralcorticoide.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

RUBIRA non è indicato in gravidanza.

Se si dovesse verificare una gravidanza durante l'uso di RUBIRA è necessario sospendere immediatamente il medicinale. Studi epidemiologici estesi non hanno rivelato né un aumento del rischio di difetti congeniti nei bambini nati da donne che avevano usato contraccettivi orali combinati prima della gravidanza né un effetto teratogeno quando i contraccettivi orali combinati sono stati assunti involontariamente durante la gravidanza.

Studi su animali hanno mostrato effetti indesiderati durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). In base a questi dati su animali, non si possono escludere effetti indesiderati dovuti all'azione ormonale dei principi attivi. L'esperienza generale con i contraccettivi orali combinati durante la gravidanza, comunque, non ha fornito prove di reali effetti indesiderati sull'essere umano.

I dati disponibili riguardanti l'uso di RUBIRA durante la gravidanza sono troppo limitati per permettere conclusioni sugli effetti negativi di RUBIRA sulla gravidanza, la salute del feto o del neonato. Ad 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 RUBIRA (vedere paragrafo 4.2. e 4.4).

Allattamento

L'allattamento al seno può essere influenzato dai contraccettivi orali combinati in quanto essi possono ridurre la quantità e variare la composizione del latte materno. L'uso dei contraccettivi orali combinati non è quindi generalmente raccomandato fino a completo svezzamento del bambino da parte della madre. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escreti nel latte durante l'uso dei contraccettivi orali combinati. Tali quantità possono avere effetti sul bambino.

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Non è stato osservato alcun effetto sulla capacità di guidare e di usare macchinari nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati.

4.8 Effetti indesiderati

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

Nel corso dell'impiego di Rubira sono state riportate le seguenti reazioni avverse:

| Classificazione per sistemi e organi | Frequenza delle reazioni avverse | | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|---|----------------------------|
| | Comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ | Non comune da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ | Raro da ≥ 10.000 a |

| | | | |
|--|---|---|---|
| | | | <1/1.000 |
| Infezioni e infestazioni | | Candidosi Herpes simplex | |
| Disturbi del sistema immunitario | | Reazione allergica | Asma |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | | Aumento dell'appetito | |
| Disturbi psichiatrici | Instabilità emotiva | Depressione Nervosismo Disturbi del sonno | |
| Patologie del sistema nervoso | Cefalea | Parestesia Vertigini | |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | | | Ipoacusia |
| Patologie dell'occhio | | Disturbo della vista | |
| Patologie cardiache | | Extrasistole Tachicardia | |
| Patologie vascolari | | Embolia polmonare Ipertensione Ipotensione Emicrania Vene varicose | Tromboembolismo venoso (TEV) Tromboembolismo arterioso (TEA) |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | | Faringite | |
| Patologie gastrointestinali | Dolore addominale | Nausea Vomito Gastroenterite Diarrea Stipsi Disturbi gastrointestinali | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Acne | Angioedema Alopecia Eczema Prurito Eruzione cutanea Secchezza della pelle Seborrea Disturbi cutanei Orticaria | Eritema nodoso Eritema multiforme |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | | Dolore al collo Dolore alle estremità Crampi muscolari | |
| Patologie renali e urinarie | | Cistite | |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | Dolore al seno Ingrossamento delle mammelle Dolorabilità mammaria | Carcinoma mammario Mastopatia fibrocistica Galattorrea Cisti ovarica | |

| | | | |
|---|----------------------------|--|--|
| | Dismenorrea Metrorragia | Vampate di calore Disturbo mestruale Amenorrea Menorragia Candidosi vaginale Infezioni vaginali Secrezione vaginale Disturbo vulvovaginale Secchezza vaginale Dolore pelvico Pap test sospetto Riduzione della libido | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | | Edema Astenia Dolore Sete eccessiva Aumento della sudorazione | |
| Esami diagnostici | Aumento di peso | Riduzione di peso | |

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 utilizzano contraccettivi orali combinati sono stati riportati i seguenti eventi avversi gravi, che sono discussi al paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”:

- Disturbi tromboembolici venosi
- Disturbi tromboembolici arteriosi
- Ipertensione
- Tumori epatici
- Insorgenza o aggravamento di condizioni la cui correlazione con l’uso di contraccettivi orali combinati non è definitivamente dimostrata: morbo di Crohn, colite ulcerosa, epilessia, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistemico, herpes gestazionale, corea di Sydenham, sindrome emolitica uremica, ittero colestatico
- Cloasma
- Disturbi acuti o cronici della funzionalità epatica possono richiedere l’interruzione dell’uso di contraccettivi orali combinati fino alla normalizzazione degli indici della funzionalità epatica
- Nelle donne con angioedema ereditario gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell’angioedema.

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

Interazioni

Le interazioni tra contraccettivi orali ed altri medicinali (induttori enzimatici) può causare un sanguinamento da rottura e/o insuccesso della contraccettione 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non si ha ad oggi esperienza di sovradosaggio con RUBIRA. In base all'esperienza generale con i contraccettivi orali combinati, i sintomi che possono verificarsi in questo caso sono: nausea, vomito e emorragia da sospensione. L'emorragia da sospensione può verificarsi anche nelle ragazze prima del menarca, se assumono accidentalmente il medicinale. Non vi sono antidoti e il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica (ATC): progestinici ed estrogeni, combinazioni fisse.

Codice ATC: G03AA12

Indice di Pearl per l'insuccesso del metodo: 0.11 (limite superiore di confidenza al 95% a due code: 0.60).

Indice di Pearl complessivo (insuccesso del metodo + errore della paziente): 0.31 (limite superiore di confidenza al 95% a due code: 0.91)

L'effetto contraccettivo di RUBIRA si basa sull'interazione di diversi fattori, i più importanti dei quali sono l'inibizione dell'ovulazione e le modifiche dell'endometrio.

RUBIRA è un contraccettivo orale combinato con etinilestradiolo e il progestinico drospirenone. Alla dose terapeutica, il drospirenone possiede anche proprietà antiandrogene e lievi proprietà antimineralcorticoidi. Non ha alcuna attività estrogenica, glucocorticoide e antiglicocorticoide. Ciò conferisce al drospirenone un profilo farmacologico che assomiglia molto a quello del progesterone naturale.

Dati provenienti da studi clinici indicano che le deboli proprietà antimineralcorticoidi di RUBIRA si traducono in un debole effetto antimineralcorticoide.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Drospirenone

Assorbimento

Il drospirenone somministrato per via orale viene assorbito rapidamente e quasi completamente. Le concentrazioni massime di principio attivo nel siero, pari a circa 38 ng/ml, sono raggiunte dopo 1-2 ore dopo singola ingestione. La biodisponibilità è compresa tra il 76 e l'85%. L'ingestione concomitante di cibo non ha effetti sulla biodisponibilità del drospirenone.

Distribuzione

Dopo somministrazione orale, i livelli di drospirenone del siero si riducono con un'emivita terminale di 31 ore.

Il drospirenone è legato all'albumina sierica e non si lega alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) o alla globulina legante i corticoidi (CBG). Solo il 3-5% delle concentrazioni totali del principio

attivo nel siero è presente come steroide libero. L'aumento dell'SHBG indotto dall'etinilestradiolo non influenza il legame del drospirenone con le proteine sieriche. Il volume di distribuzione apparente medio del drospirenone è di $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale il drospirenone è ampiamente 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 di $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Il drospirenone è escreto in forma immodificata soltanto in tracce. I metaboliti del drospirenone vengono escreti con le feci e le urine in rapporto di circa 1,2 a 1,4. L'emivita di escrezione dei metaboliti con le urine e le feci è di circa 40 ore.

Condizioni allo stato stazionario

Durante un ciclo di trattamento, le concentrazioni massime di stato stazionario del drospirenone nel siero, pari a 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 terminale e l'intervallo tra le somministrazioni.

Popolazioni speciali

Effetto della compromissione della funzionalità renale

I livelli di drospirenone nel siero allo stato stazionario in donne con lieve compromissione renale (clearance della creatinina CLcr 50-80 ml/min) sono paragonabili a quelli delle donne con funzione renale normale. I livelli di drospirenone nel siero sono in media del 37% più alti nelle donne con compromissione renale moderata (CLcr 30-50 ml/min) rispetto a quelli delle donne con funzione renale normale. Il trattamento con drospirenone è anche ben tollerato dalle donne con compromissione renale da lieve a moderata. Il trattamento con drospirenone non mostra alcun effetto clinicamente significativo sulla concentrazione sierica del potassio.

Effetto della compromissione della funzionalità epatica

In uno studio a dose singola in volontarie con moderata compromissione della funzionalità epatica, la clearance orale (CL/F) era diminuita di circa il 50% rispetto a quelle con funzione epatica normale. La riduzione della clearance del drospirenone osservata in volontarie con compromissione moderata della funzione epatica non si traduce in differenze apparenti in termini di concentrazioni sieriche di potassio. Anche in presenza di diabete e di concomitante trattamento con spironolattone (due fattori che possono predisporre un paziente a iperkaliemia) non si è osservato un aumento delle concentrazioni sieriche di potassio al di sopra del limite superiore dell'intervallo normale. Si può concludere che il drospirenone è ben tollerato in pazienti con compromissione della funzione epatica da lieve o moderata (Child-Pugh B).

Gruppi etnici

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

Etinilestradiolo

Assorbimento

L'etinilestradiolo somministrato per via orale viene assorbito rapidamente e completamente. Le concentrazioni sieriche di picco, pari a 33 pg/ml, vengono raggiunte entro 1-2 ore da una singola somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta, derivante da coniugazione presistemica e

metabolismo di primo passaggio, è all'incirca del 60%. L'assunzione concomitante di cibo ha ridotto la biodisponibilità dell'etinilestradiolo in circa il 25% dei soggetti studiati mentre negli altri non si è osservata alcuna variazione.

Distribuzione

I livelli di etinilestradiolo nel siero diminuiscono in due fasi e la fase terminale di eliminazione è caratterizzata da un'emivita di circa 24 ore. L'etinilestradiolo è altamente ma non specificamente legato all'albumina sierica (circa il 98,5%) e induce un aumento delle concentrazioni sieriche di SHBG e di globulina legante i corticoidi (CBG). È stato determinato un volume apparente di distribuzione di circa 5 l/kg.

Biotrasformazione

L'etinilestradiolo è soggetto a coniugazione presistemica sia nella mucosa dell'intestino tenue che nel fegato. L'etinilestradiolo è metabolizzato principalmente mediante idrossilazione aromatica ma si forma un'ampia varietà di metaboliti idrossilati e metilati che sono presenti come metaboliti liberi e come coniugati con glucuronidi e solfati. Il tasso di 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 escreto in misura significativa in forma immodificata. I metaboliti dell'etinilestradiolo sono escreti secondo un rapporto urina/bile di 4/6. L'emivita di escrezione dei metaboliti è di circa 1 giorno.

Condizioni di stato stazionario

Le condizioni di stato stazionario vengono raggiunte durante la seconda metà di un ciclo di trattamento e i livelli sierici di etinilestradiolo si accumulano di un fattore di circa 2,0-2,3.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli animali da laboratorio, gli effetti del drospirenone e dell'etinilestradiolo sono stati limitati a quelli associati all'azione farmacologica nota. In particolare, gli studi di tossicità sulla riproduzione hanno rivelato negli animali effetti embriotossici e fetotossici, ritenuti specifici per la specie. A livelli di esposizione superiori a quelli che si verificano nelle utilizzatrici di RUBIRA, sono stati osservati effetti sulla differenziazione sessuale nei feti di ratto ma non di scimmia.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato
Amido pregelatinizzato (di mais)
Povidone K-30
Croscarmellosio sodico
Polisorbato 80
Magnesio stearato

Rivestimento:

Polivinil alcol parzialmente idrolizzato
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350

Talco (E553b)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in foglio di alluminio push-through e film di PVC/PVDC.

Confezioni:

1 x 21 compresse rivestite con film
2 x 21 compresse rivestite con film
3 x 21 compresse rivestite con film
6 x 21 compresse rivestite con film
13 x 21 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A., L.go U. Boccioni 1, 21040 Origgio (VA)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 041766015 – “0,02 mg/3 mg compresse rivestite con film” 1x21 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 041766027 – “0,02 mg/3 mg compresse rivestite con film” 2x21 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 041766039 – “0,02 mg/3 mg compresse rivestite con film” 3x21 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 041766041 – “0,02 mg/3 mg compresse rivestite con film” 6x21 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 041766054 – “0,02 mg/3 mg compresse rivestite con film” 13x21 compresse in blister PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 ottobre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco