

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kilmer 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 effetti noti: lattosio monoidrato 44 mg.

4 compresse placebo rivestite con film di colore bianco (inattive):  
La compressa non contiene principi attivi.

Eccipiente con effetti noti: 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, con diametro di 5,7 mm.

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

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione orale.

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Via di somministrazione: uso orale.

### Come assumere Kilmer

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 deve essere continua. La posologia è di una compressa al giorno per 28 giorni consecutivi. Ciascuna confezione blister successiva deve essere iniziata il giorno successivo all'ultima compressa del blister precedente. L'emorragia da interruzione inizia in genere 2-3 giorni dopo l'inizio delle compresse di placebo (ultima fila del blister) e può non essere ancora terminata prima dell'inizio della confezione successiva.

### **Come iniziare il trattamento con Kilmer**

- 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 Kilmer 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 Kilmer deve iniziare preferibilmente il giorno della rimozione, o al più tardi quando dovrebbe 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 Kilmer 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 dovrebbe essere praticata l'iniezione successiva). Tuttavia, in tutti questi casi, la donna deve essere avvertita di adottare un metodo contraccettivo di barriera supplementare per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse.
- Dopo un aborto nel primo trimestre di gravidanza.  
L'assunzione può iniziare immediatamente. In questo caso non è necessario prendere alcuna misura contraccettiva aggiuntiva.
- 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.

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

Le compresse placebo dell'ultima fila (4°) del blister possono essere trascurate. Tuttavia devono essere eliminate per evitare un prolungamento non intenzionale della fase con compresse placebo.

L'avvertenza che segue si riferisce solamente alle **compresse attive dimenticate**.

Se il ritardo nell'assunzione di una compressa è **inferiore alle 24 ore**, la protezione contraccettiva non viene ridotta. La donna deve assumere la compressa appena se ne ricorda e quindi assumere le compresse successive secondo lo schema previsto.

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 due seguenti regole di base:

1. L'intervallo consigliato con compresse senza ormoni 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 all'intervallo con 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 con compresse di placebo, il rischio di ridotta affidabilità contraccettiva è maggiore. Tuttavia, modificando lo schema di assunzione delle compresse, si può ancora prevenire la riduzione della protezione contraccettiva. Adottando una delle due seguenti opzioni, non 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 e 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 quando le compresse attive sono finite. Le 4 compresse di placebo dell'ultima fila devono essere eliminate. Il blister successivo deve essere iniziato immediatamente. È improbabile che si verifichi emorragia da interruzione prima del termine del secondo blister; tuttavia, durante l'assunzione delle compresse, possono presentarsi *spotting* o metrorragia da interruzione.

2. Si può anche consigliare alla donna di interrompere l'assunzione delle compresse attive del blister in uso. In tal caso la donna deve prendere le compresse di placebo dall'ultima fila per un periodo fino a 4 giorni, compresi quelli nei quali sono state dimenticate le compresse, e successivamente riprendere con un nuovo blister.

Se la donna ha dimenticato di prendere alcune compresse e nel periodo con compresse di placebo non si presenta emorragia da interruzione, deve essere considerata l'eventualità di una gravidanza in atto.

### **Raccomandazioni in caso di disturbi gastrointestinali**

In caso di gravi disturbi gastrointestinali (per esempio vomito o diarrea), l'assorbimento può risultare incompleto e devono essere adottate misure contraccettive supplementari.

In caso di vomito entro 3-4 ore dall'assunzione di una compressa, è necessario assumere quanto prima una nuova compressa (sostitutiva). Se possibile, la nuova compressa deve essere assunta entro 12 ore dalla consueta ora 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, si dovrà prelevare la(e) compressa(e) necessaria(e) da un'altra confezione.

### **Come ritardare l'emorragia da interruzione**

Per ritardare una mestruazione si deve continuare con un altro blister di Kilmer senza prendere le compresse di placebo dal blister attuale. L'assunzione può essere proseguita per il tempo desiderato fino alla fine del secondo blister. Durante tale assunzione prolungata, possono presentarsi metrorragia da interruzione o *spotting*. L'assunzione di Kilmer deve riprendere regolarmente dopo il periodo con compresse di placebo.

Per spostare le mestruazioni a un altro giorno della settimana rispetto a quello in cui si verificano con lo schema attuale, si può consigliare alla donna di abbreviare il primo periodo con compresse di placebo per i giorni desiderati. Quanto più breve sarà tale intervallo, tanto maggiore sarà la possibilità di non presentare emorragia da sospensione, ma emorragia da interruzione o spotting durante il blister successivo (come quando si vuole ritardare la mestruazione).

### 4.3 Controindicazioni

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati nelle seguenti condizioni. Se una delle seguenti condizioni si verifica per la prima volta durante l'utilizzo dei COC, il medicinale deve essere immediatamente sospeso.

- 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
- Pancreatite in atto o pregressa, se associata a grave ipertrigliceridemia;
- Grave malattia epatica in atto o pregressa, fino al ritorno alla normalità dei valori della funzionalità epatica;
- Insufficienza renale grave o acuta;
- Tumori epatici (benigni o maligni) in atto o pregressi;
- Patologie maligne accertate o sospette, dipendenti dagli steroidi sessuali (ad es. degli organi genitali o della mammella);
- Sanguinamento vaginale non diagnosticato;

- Ipersensibilità ai principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti di Kilmer compresse rivestite con film elencati al paragrafo 6.1.

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

##### **Avvertenze**

Nel caso in cui fosse presente una delle condizioni o uno dei fattori di rischio menzionati sotto, l' idoneità di Kilmer 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 Kilmer debba essere interrotto. In caso di rischio di tromboembolia venosa o arteriosa, l'uso dei contraccettivi ormonali combinati deve essere interrotto. Nel caso in cui è iniziata una terapia anticoagulante, deve essere adottato un idoneo metodo contraccettivo alternativo a causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarinici).

##### **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 Kilmer 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 Kilmer, 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.

---

<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

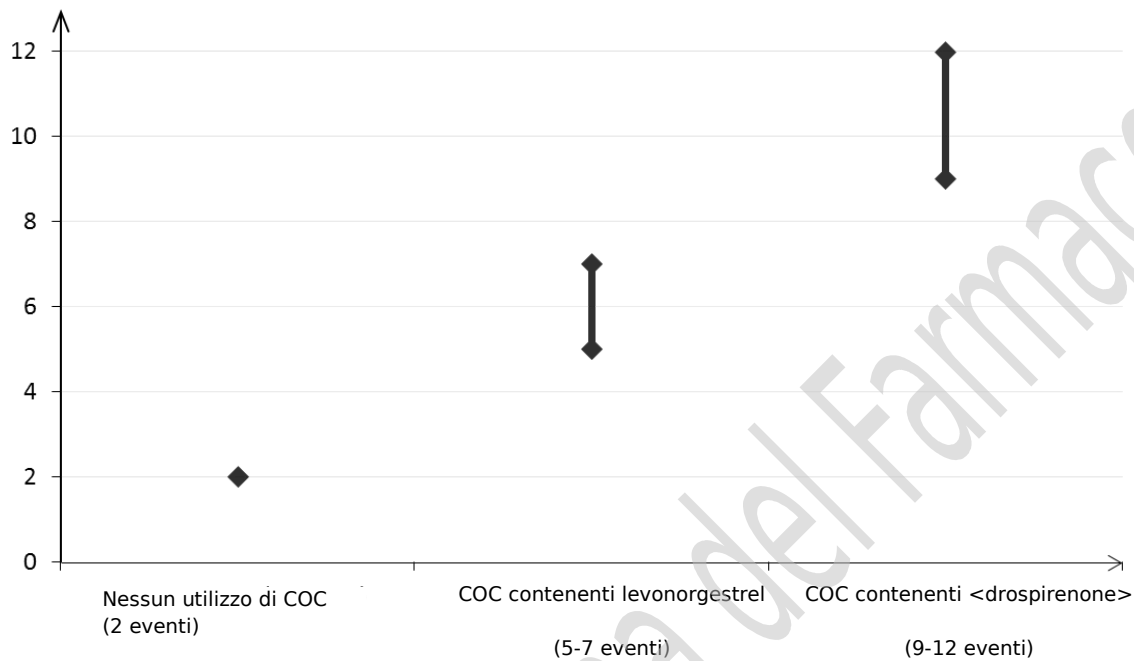
<sup>2</sup> Valore mediano dell'intervallo 5-7 per 10.000 donne/anno, basato su un rischio relativo di circa 2,3-3,6 dei COC contenenti levonorgestrel rispetto al non uso.

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).

Kilmer 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
<p>Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m<sup>2</sup>)</p>	<p>Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC.</p> <p>Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.</p>
<p>Immobilizzazione prolungata , interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore</p> <p>Nota: l'immobilizzazione temporanea, inclusi i viaggi in aereo di durata &gt;4 ore, può anche essere un fattore di rischio di TEV, specialmente in donne con altri fattori di rischio</p>	<p>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.</p> <p>Se Kilmer non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.</p>
<p>Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).</p>	<p>Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.</p>
<p>Altre condizioni mediche associate a TEV</p>	<p>Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.</p>
<p>Età avanzata</p>	<p>In particolare al di sopra dei 35 anni</p>

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

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

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

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

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

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

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere:

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

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

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

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

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

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

## **Fattori di rischio di TEA**

Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un incidente cerebrovascolare nelle donne che utilizzano COC aumenta in presenza di fattori di rischio (vedere la tabella). Kilmer 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.

### **Tumori**

In alcuni studi epidemiologici è stato segnalato un aumento del 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 aumentato (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 mammario 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 segnalati raramente tumori epatici benigni e, ancor più raramente, tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragie intra-addominali pericolose per la 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, nel fare la diagnosi differenziale deve essere presa in considerazione la possibilità che si tratti di un tumore epatico.

Con l'uso dei contraccettivi orali combinati a dosi più alte (50 microgrammi di etinilestradiolo) il rischio di cancro dell'endometrio e dell'ovaio è ridotto. Rimane da confermare se questo valga anche per i contraccettivi orali combinati a dosi più basse.

### **Altre condizioni**

La componente progestinica di Kilmer 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 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 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 preesistente ipertensione, i valori della pressione sanguigna sono costantemente elevati o un incremento significativo della pressione sanguigna non

risponde adeguatamente alla terapia antiipertensiva, il contraccettivo orale combinato deve essere sospeso. Se ritenuto appropriato, l'impiego del contraccettivo orale combinato può essere ripreso qualora, a seguito di terapia antiipertensiva, la pressione sanguigna si sia normalizzata.

Sia durante la gravidanza sia durante l'assunzione di contraccettivi orali combinati è stata segnalata comparsa o aggravamento delle condizioni di seguito elencate: ittero e/o prurito da colestasi, formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitico-uremica, corea di Sydenham, herpes gestationis, 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 funzione epatica possono richiedere l'interruzione del trattamento con il contraccettivo orale combinato fino a quando 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 basse dosi (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 segnalato 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 Kilmer contiene 44 mg di lattosio monoidrato, ogni compressa bianca contiene 89.5 mg di lattosio anidro. Le pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio che seguono una dieta senza lattosio, devono tenere conto di questa quantità.

### **Esame/consulenza medica**

Prima di iniziare o riprendere l'uso di Kilmer 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 Kilmer 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.

### **Ridotta efficacia**

L'efficacia dei contraccettivi orali combinati può diminuire in caso di mancata assunzione di compresse (vedere paragrafo 4.2), di disturbi gastrointestinali (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 metrorragia da interruzione), 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 interruzione durante il periodo con compresse 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 prima della mancata emorragia da interruzione il COC non è stato assunto secondo le indicazioni, oppure le emorragie da interruzione non verificatesi sono due, è necessario escludere una gravidanza prima di proseguire l'uso del contraccettivo orale combinato.

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

Nota: devono essere consultate le informazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di medicinali assunti in concomitanza allo scopo di identificare possibili interazioni.

- **Influenza di altri medicinali su Kilmer**

Le interazioni tra contraccettivi orali e altri medicinali possono portare a metrorragia da interruzione e/o a insuccesso del metodo contraccettivo. In letteratura sono state segnalate le seguenti interazioni.

#### *Metabolismo epatico*

Possono verificarsi interazioni con medicinali che inducono gli enzimi epatici, che possono risultare in un aumento della clearance degli ormoni sessuali (ad esempio, fenitoina, barbiturici, primidone, carbamazepina, rifampicina, bosentan e medicinali per l'HIV (ad esempio, ritonavir, nevirapina) e potenzialmente anche oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e i prodotti contenenti il rimedio erboristico Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)). L'induzione enzimatica massima si osserva generalmente dopo circa 10 giorni, ma può persistere per almeno 4 settimane dopo la sospensione della terapia.

#### *Interferenza con la circolazione enteroepatica*

Sono stati segnalati insuccessi del metodo contraccettivo anche con alcuni antibiotici come le penicilline e le tetracicline. Il meccanismo di tale effetto non è stato chiarito.

#### *Comportamento da seguire*

Le donne trattate per brevi periodi con una qualsiasi delle suddette classi di medicinali o singoli principi attivi (induttori degli enzimi epatici), a parte la rifampicina, devono adottare temporaneamente un metodo contraccettivo di barriera oltre al contraccettivo orale combinato, per tutta la durata della somministrazione contemporanea del medicinale e nei 7 giorni successivi alla sospensione del trattamento.

Le pazienti che assumono rifampicina devono adottare un metodo contraccettivo di barriera in aggiunta al contraccettivo orale combinato per il periodo della somministrazione della rifampicina e nei 28 giorni successivi alla sospensione del trattamento.

Alle donne in trattamento a lungo termine con principi attivi che inducono gli enzimi epatici, si raccomanda di utilizzare un altro metodo contraccettivo non ormonale affidabile.



Le donne in trattamento con antibiotici (a parte la rifampicina, vedi sopra) devono continuare a usare il metodo di barriera per 7 giorni dopo la fine del trattamento.

Se la somministrazione del medicinale concomitante si estende oltre la fine delle compresse attive del blister corrente del contraccettivo orale combinato, le compresse di placebo devono essere eliminate e il blister successivo del contraccettivo orale combinato deve essere iniziato immediatamente.

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

- Influenza di Kilmer su altri medicinali

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

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

- Altre interazioni

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 Kilmer 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.

- 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 es. la globulina legante i corticosteroidi e le frazioni lipido/lipoproteiche, i parametri del metabolismo glucidico e i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni generalmente 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

Kilmer non è indicato in gravidanza.

Nel caso di insorgenza di una gravidanza durante l'utilizzo di Kilmer, 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 Kilmer in gravidanza sono troppo limitati per poter trarre conclusioni circa gli effetti negativi di Kilmer sulla gravidanza o sulla salute del feto o del neonato. A tutt'oggi non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti.

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

### **Allattamento**

L'allattamento può essere influenzato dai contraccettivi orali combinati, in quanto questi possono diminuire la quantità e modificare la composizione del latte materno. Pertanto, 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 di loro metaboliti possono essere escrete nel latte materno durante l'uso di contraccettivi orali combinati. Tali quantità possono avere effetti sul bambino.

### **Fertilità**

Kilmer è indicato nella 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 e di usare macchinari nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Durante l'impiego di Kilmer sono state segnalate 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. Il termine MedDRA più appropriato viene usato per descrivere una certa reazione avversa, i suoi sinonimi e le condizioni correlate.

Reazioni avverse che sono state associate con l'uso di Kilmer come contraccettivo orale o nel trattamento dell'acne vulgaris secondo la classificazione MedDRA per classi di organi e sistemi e i termini MedDRA.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza delle reazioni avverse			
	Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Non comune ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Raro ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
(Versione MedDRA 9.1)				
<b>Infezioni e infestazioni</b>			Candidosi	
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			Anemia, trombocitemia	
<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 emozionale	Depressione, nervosismo,	Anorgasmia,	

		sonnolenza	insonnia	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea	Capogiri, parestesia	Vertigini, tremore	
<b>Patologie dell'occhio</b>			Congiuntivite, occhi secchi, disturbi dell'occhio	
<b>Patologie cardiache</b>			Tachicardia	
<b>Patologie vascolari</b>		Emicrania, vena varicosa, ipertensione	Flebite, epistassi, sincope, tromboembolia venosa (VTE), tromboembolia arteriosa (ATE)	
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Nausea	Dolore addominale, vomito, dispepsia, flatulenza, gastrite, diarrea	Addome dilatato, disturbi gastrointestinali, ripienezza gastrointestinale, ernia iatale, candidosi orale, stipsi, secchezza della bocca	
<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, pelle secca, eritema nodoso, ipertricosi, disturbi della pelle, strie, dermatite da contatto, dermatite da fotosensibilità, noduli cutanei	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 vaginale, vampate di calore, vaginite, disturbi mestruali, dismenorrea, ipomenorrea, menorragia, secchezza vaginale, PAP test sospetto, diminuzione della libido	Dispareunia, vulvovaginite, sanguinamento post-coitale, emorragia da interruzione, ciste al seno, iperplasia mammaria, neoplasia mammaria, polipo cervicale, atrofia dell'endometrio, ciste ovarica, ingrossamento uterino	
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Astenia, aumento della sudorazione, edema (edema generalizzato, edema periferico, edema del viso)	Malessere	
<b>Esami diagnostici</b>		Aumento di peso	Diminuzione di peso	

\* Irregolarità del sanguinamento di solito scompaiono con la continuazione del trattamento

#### Descrizione di alcune reazioni avverse

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

Nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati sono state segnalate le seguenti reazioni avverse gravi, discusse nel paragrafo 4.4:

- ipertensione;
- tumori epatici;
- insorgenza o aggravamento di condizioni per le quali l'associazione con l'uso dei contraccettivi orali combinati non è dimostrata: morbo di Crohn, colite ulcerosa, epilessia, emicrania, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistemico, herpes gestationis, corea di Sydenham, sindrome emolitico-uremica, ittero colestatico;
- cloasma;
- disturbi cronici o acuti della funzionalità epatica possono richiedere l'interruzione dei contraccettivi orali combinati 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 mammario tra le utilizzatrici di contraccettivi orali è aumentata molto lievemente. Dato che il cancro mammario è raro nelle donne di età inferiore a 40 anni, il numero di casi in più è modesto rispetto al rischio complessivo di cancro mammario. Non è noto se vi sia un rapporto di causalità con i contraccettivi orali combinati. Per ulteriori informazioni vedere i paragrafi 4.3 e 4.4.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### **4.9 Sovradosaggio**

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

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

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

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

L'effetto contraccettivo di Kilmer 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 sull'inibizione dell'ovulazione durante 3 cicli, confrontando drospirenone 3 mg / etinilestradiolo 0,20 mg in un regime di 24 giorni e di 21 giorni, il regime di 24 giorni è stato associato con una maggior soppressione dello sviluppo follicolare. Dopo errori di dosaggio eseguiti intenzionalmente durante il terzo ciclo di trattamento, una maggior proporzione di donne durante il regime di 21 giorni ha mostrato attività ovarica inclusa ovulazioni impreviste, rispetto alle donne che seguivano il regime di 24 giorni. L'attività ovarica è ritornata ai livelli pre-trattamento durante il ciclo post-trattamento.

In uno studio di coorte, non interventistico (EURAS-OC), una sub-analisi su 2.064 donne che avevano sospeso l'uso di un contraccettivo orale dopo l'arruolamento nello studio a causa di una gravidanza pianificata, ha mostrato una percentuale globale di gravidanza rispettivamente del 21,1% e del 79,4% dopo 1 mese e dopo 1 anno dalla cessazione del contraccettivo orale. Il tipo di progestinico, la dose di etinilestradiolo, la durata dell'uso di contraccettivi orali e la parità non hanno avuto una influenza importante sulla percentuale di gravidanze dopo la cessazione della contraccezione orale.

Kilmer 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.

Dai dati degli studi clinici sembra che le deboli proprietà antimineralcorticoidi di Kilmer si traducano in un debole effetto antimineralcorticoide.

Due studi multicentrici in doppio cieco, controllati verso placebo, sono stati condotti per valutare l'efficacia e la sicurezza di Kilmer in donne con acne volgare moderata.

Dopo 6 mesi di trattamento, in confronto con il placebo Kilmer ha mostrato una riduzione statisticamente significativa del 15,6% (49,3% vs. 33,7%) delle lesioni infiammatorie, del 18,5% (40,6% vs. 22,1%) delle lesioni non infiammatorie e del 16,5% (44,4% vs. 28,1%) del conteggio totale delle lesioni. In aggiunta una maggior percentuale di soggetti, 11,6% (18,6% vs. 6,8%) ha mostrato un punteggio "clear" o "almost clear" della scala Investigator's Static Global Assessment (ISGA).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### **Drospirenone**

#### Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il drospirenone viene assorbito rapidamente e quasi completamente. La concentrazione massima di principio attivo nel siero di 38 ng/ml viene raggiunta 1-2 ore dopo singola

assunzione. La biodisponibilità è compresa fra il 76 e l'85%. La contemporanea ingestione di cibo non ha alcuna influenza sulla biodisponibilità del drospirenone.

### Distribuzione

Dopo somministrazione orale, i livelli di drospirenone nel siero diminuiscono con un'emivita di 31 ore. Il drospirenone si lega all'albumina sierica, ma non alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) o alla globulina legante i corticoidi (CBG). Solamente il 3-5% della concentrazione totale del principio attivo nel siero è presente sotto forma di steroide libero. L'aumento della SHBG indotto dall'etinilestradiolo non influenza il legame del drospirenone con le proteine sieriche. Il volume apparente di distribuzione medio del drospirenone è di  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

### Biotrasformazione

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

### 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 allo stato stazionario

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

### **Popolazioni particolari di pazienti**

#### *Effetto della compromissione della funzione renale*

I livelli sierici di drospirenone allo stato stazionario nelle donne con lieve compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina CLcr, 50-80 ml/min) sono paragonabili a quelli delle donne con funzionalità renale normale. I livelli sierici di drospirenone sono in media del 37% più alti nelle donne con compromissione della funzionalità renale moderata (CLcr, 30-50 ml/min) rispetto a quelli delle donne con funzionalità renale normale. Il trattamento con drospirenone risulta anche ben tollerato dalle donne con funzionalità renale lievemente e moderatamente compromessa. Il trattamento con drospirenone non mostra nessun effetto clinicamente significativo sulla concentrazione sierica di potassio.



### *Effetto della compromissione della funzione epatica*

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

### *Gruppi etnici*

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

## **Etinilestradiolo**

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale, l'etinilestradiolo viene assorbito rapidamente e completamente. Concentrazioni sieriche massime di circa 33 pg/ml vengono raggiunte entro 1-2 ore dopo 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 in circa il 25% dei 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 nelle concentrazioni sieriche della SHBG e della globulina legante i corticoidi (CBG). È stato calcolato un volume apparente di distribuzione di circa 5 l/kg.

### Biotrasformazione

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

### Eliminazione

L'etinilestradiolo non viene eliminato in forma immodificata in misura significativa. 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 allo stato stazionario

Le condizioni dello stato stazionario si raggiungono durante la seconda metà di un ciclo di trattamento e i livelli di etinilestradiolo nel siero mostrano un accumulo di un fattore compreso approssimativamente tra 2,0 e 2,3.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli animali di laboratorio gli effetti del drospirenone e dell'etinilestradiolo sono limitati a quelli associati alla loro riconosciuta attività farmacologica. In particolare, gli studi di tossicità riproduttiva hanno mostrato negli animali effetti embriotossici e fetotossici che sono considerati specie-specifici. Ad esposizioni superiori a quelle che si verificano nelle utilizzatrici di etinilestradiolo e drospirenone, sono stati osservati effetti sulla differenziazione sessuale nei feti di ratto, ma non nella scimmia.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### **Compresse attive rivestite con film (rosa):**

##### ***Nucleo della compressa***

Lattosio monoidrato  
amido pregelatinizzato (di mais)  
Povidone (E1201)  
Croscarmellosa sodica  
Polisorbato 80 (E433)  
Magnesio stearato (E470b).

##### ***Rivestimento della compressa***

Poli(vinil alcol)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol  
Talco (E553b)  
Ferro ossido giallo (E172)  
Ferro ossido rosso (E172)  
Ferro ossido nero (E172).

#### **Compresse placebo rivestite con film (bianche):**

##### ***Nucleo della compressa***

Lattosio anidro  
Povidone (E1201).  
Magnesio stearato (E470b).

### ***Rivestimento della compressa***

Poli (vinil alcool)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol  
Talco (E553b).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

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

Blister in PVC/PVDC-Alluminio da trasparenti a leggermente opachi.

Confezioni da:

1x28 compresse rivestite con film (24 compresse attive più 4 compresse di placebo)  
3x28 compresse rivestite con film (24 compresse attive più 4 compresse di placebo)  
6x28 compresse rivestite con film (24 compresse attive più 4 compresse di placebo)  
13x28 compresse rivestite con film (24 compresse attive più 4 compresse di placebo).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

CRINOS S.p.A., Via Pavia, 6 – 20136 Milano

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

042127011 - "0,02 Mg/3 Mg Compresse Rivestite Con Film" 1 X 24+4 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

042127023 - "0,02 Mg/3 Mg Compresse Rivestite Con Film" 3 X 24+4 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

042127035 - "0,02 Mg/3 Mg Compresse Rivestite Con Film" 6 X 24+4 Compresse In Blister  
Pvc/Pvdc/Al

042127047 - "0,02 Mg/3 Mg Compresse Rivestite Con Film" 13 X 24+4 Compresse In Blister  
Pvc/Pvdc/Al

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

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco