

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bellverene 0,03 mg/3mg compresse rivestite con film.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,03 mg di etinilestradiolo e 3 mg di drospirenone.

Eccipiente con effetti noti:

lattosio monoidrato 62 mg.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film, rotonde, di colore giallo, aventi un diametro di 5,7 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Contracezione orale.

La decisione di prescrivere Bellverene 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 Bellverene 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 Bellverene

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. La posologia è di una compressa al giorno per 21 giorni consecutivi. Ciascuna confezione successiva deve essere iniziata dopo un intervallo di sette giorni senza compresse, durante il quale si verifica generalmente un'emorragia da interruzione. Questa inizia in genere a 2-3 giorni di distanza dall'assunzione dell'ultima compressa e può non essere ancora terminata prima dell'inizio della confezione successiva.

#### Come iniziare il trattamento con Bellverene

- 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 (COC), anello vaginale o cerotto transdermico).  
L'assunzione di Bellverene deve iniziare preferibilmente il giorno dopo l'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente i principi attivi) del precedente COC, o al più tardi il giorno dopo il consueto intervallo libero da pillola o dopo l'ultima compressa di placebo del precedente COC. Nel caso sia stato

usato un anello vaginale o un cerotto transdermico, l'assunzione di Bellverene 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 Bellverene 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 COC.

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 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 12 ore**, la protezione contraccettiva può essere ridotta. Nel caso di mancata assunzione di compresse valgono le due seguenti regole fondamentali:

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 un'adeguata soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio.

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

#### • **Settimana 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 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 tale dimenticanza è vicina all'intervallo libero da pillola, tanto più elevato è il rischio di gravidanza.

#### • **Settimana 2**

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.

- **Settimana 3**

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, 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. 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 interruzione fino al termine della seconda confezione; tuttavia, durante l'assunzione delle compresse, possono presentarsi spotting o metrorragia da interruzione.

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 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'altra confezione di Bellverene senza osservare l'intervallo libero da pillola. L'assunzione può essere proseguita per il tempo desiderato fino alla fine della seconda confezione. Durante tale assunzione prolungata, possono presentarsi metrorragia da interruzione o spotting. L'assunzione di Bellverene 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 in cui si verificano con lo schema attuale, si può abbreviare il primo intervallo libero da pillola per i giorni desiderati. Quanto più breve sarà tale intervallo, tanto maggiore sarà la possibilità di non presentare emorragia da interruzione, ma metrorragia da interruzione o spotting durante la confezione successiva (come quando si vuole ritardare la mestruazione).

### **4.3. Controindicazioni**

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati nelle seguenti condizioni.

- 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 Bellverene compresse rivestite con film elencati al paragrafo 6.1.

Bellverene è controindicato per l'uso contemporaneo con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Avvertenze

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

##### 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 Bellverene 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 Bellverene, il modo in cui i suoi attuali fattori di rischio**

**influenzano tale rischio e il fatto che il rischio che sviluppi una TEV è massimo nel primo anno di utilizzo. Vi sono anche alcune evidenze che il rischio aumenti quando l'assunzione di un COC viene ripresa dopo una pausa di 4 o più settimane.**

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

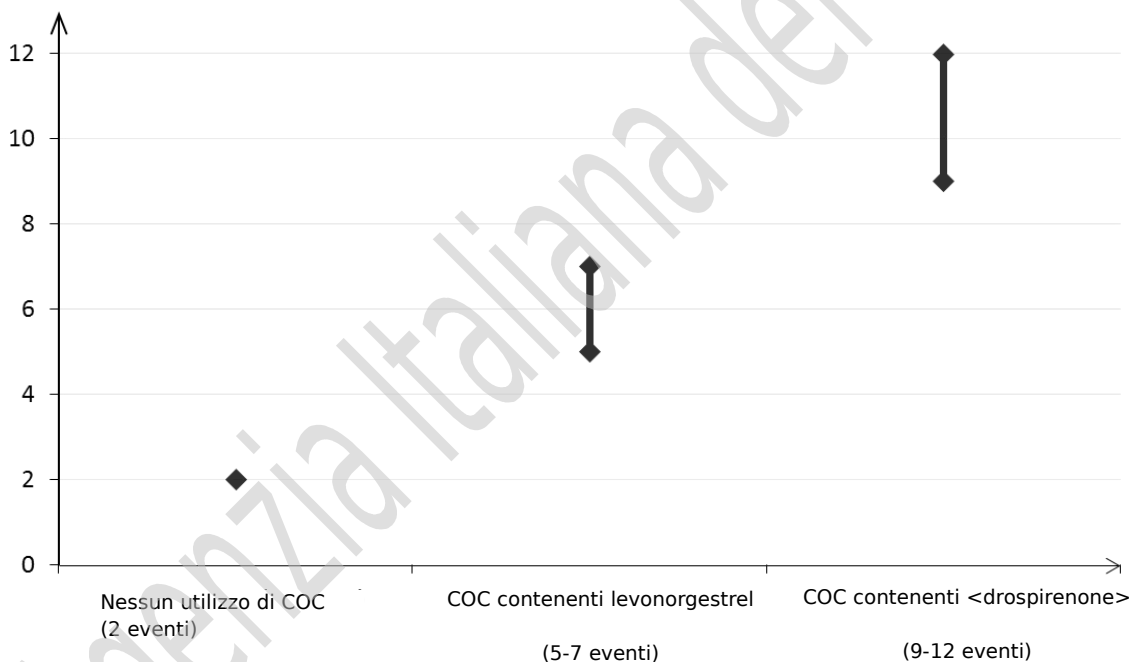
Si stima<sup>1</sup> che su 10.000 donne che usano un COC contenente drospirenone, tra 9 e 12 svilupperanno una TEV in un anno; questo dato si confronta con circa 6<sup>2</sup> donne che usano un COC contenente levonorgestrel.

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

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

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

**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.

Non vi è accordo sul fatto che il verificarsi di tali eventi sia associato all'uso di COC.

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

<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.

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).

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

**Tabella: Fattori di rischio di TEV**

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

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

Il rischio di complicanze trombotiche arteriose o di un incidente cerebrovascolare nelle donne che utilizzano COC aumenta in presenza di fattori di rischio (vedere la tabella). Bellverene 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.
Iperensione	
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 COC 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 COC 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 COC. 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 COC 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 COC, agli effetti biologici degli stessi o ad una combinazione di entrambi i fattori. Il cancro mammario diagnosticato nelle utilizzatrici di COC tende ad essere clinicamente meno avanzato rispetto a quello diagnosticato nelle donne che non ne hanno mai fatto uso.

Nelle donne che assumono COC sono stati segnalati raramente tumori epatici benigni e, ancor più raramente, tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragie intraddominali pericolose per la vita. Se una donna che assume un COC 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 COC 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 COC a dosi più basse.



### **Altre condizioni**

La componente progestinica di Bellverene 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 COC.

Benché in molte donne che assumono COC 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 COC. Se, durante l'uso di un COC 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 COC deve essere sospeso. Se ritenuto appropriato, l'impiego del COC può essere ripreso qualora, a seguito di terapia antiipertensiva, la pressione sanguigna si sia normalizzata.

Sia durante la gravidanza sia durante l'assunzione di COC 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 COC 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 COC.

Sebbene i COC 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 COC a basse dosi (contenenti <0,05 mg di etinilestradiolo). Tuttavia, le donne diabetiche devono essere attentamente monitorate, specialmente all'inizio del trattamento con COC.

Durante l'uso di COC 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 COC.

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.

Questo medicinale contiene 62 mg di lattosio per compressa. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio che seguono una dieta senza lattosio, devono tenere conto di questa quantità.

#### Aumenti di ALT

Durante gli studi clinici con pazienti trattati per infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con i medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, si sono osservati in modo significativo livelli di transaminasi (ALT) maggiori di 5 volte il limite superiore del valore normale (ULN) più frequenti nelle donne che fanno uso di farmaci contenenti etinilestradiolo come i contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

#### **Esame/consulenza medica**

Prima di iniziare o riprendere l'uso di Bellverene 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 Bellverene 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 COC 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 COC 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 i giorni di intervallo libero da pillola. Se il COC è stato assunto secondo le indicazioni riportate nel paragrafo 4.2, è improbabile che la donna sia incinta. Tuttavia, se precedentemente alla prima mancata emorragia da 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 COC.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Nota: devono essere consultate le informazioni di prescrizione di medicinali assunti in concomitanza allo scopo di identificare possibili interazioni.

- Effetti di altri medicinali su Bellverene

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

#### Gestione

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

#### Trattamento a breve termine

Le donne sottoposte a trattamenti con induttori enzimatici devono temporaneamente adottare, oltre al contraccettivo orale combinato, un metodo di barriera o un altro metodo di contraccezione. Il metodo di barriera deve essere usato per tutto il periodo di assunzione concomitante del farmaco e nei 28 giorni successivi alla sospensione della terapia.

Se la terapia prosegue anche dopo la fine delle compresse attive della confezione di contraccettivo orale combinato, dovrà essere iniziata la successiva confezione di contraccettivo orale combinato subito dopo il precedente senza il solito intervallo senza compresse.

#### 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 segnalate le seguenti interazioni.

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

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

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

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

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

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

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

La somministrazione concomitante di inibitori potenti del CYP3A4 può 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 (0,03 mg/die), la co-somministrazione dell'inibitore potente del CYP3A4, il ketoconazolo, per 10 giorni aumentava la AUC (0-24 ore) del drospirenone e dell'etinilestradiolo rispettivamente di 2,7 e 1,4 volte.

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

- Effetti di Bellverene su altri medicinali

I COC 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.

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

- Interazioni farmacodinamiche

L'uso concomitante con i medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirina può aumentare il rischio di aumenti di ALT (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Pertanto, le utilizzatrici di Bellverene devono passare a un metodo alternativo di contraccezione (ad esempio, metodi di contraccezione a base di solo progestinico o non ormonali) prima di iniziare la terapia con questa combinazione di medicinale. Si può ricominciare a usare Bellverene 2 settimane dopo il completamento del trattamento con questa combinazione di medicinale.

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 Bellverene 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 d'interazione
- Esami di laboratorio

L'uso di steroidi ad azione contraccettiva può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio, fra cui i parametri biochimici relativi alla funzionalità epatica, tiroidea, surrenalica e renale, i livelli plasmatici delle proteine (carrier), quali ad esempio la globulina legante i corticosteroidi e le frazioni lipido/lipoproteiche, i parametri del metabolismo glucidico 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**

Bellverene non è indicato in gravidanza.

Nel caso di insorgenza di una gravidanza durante l'utilizzo di Bellverene, 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 COC prima della gravidanza, né effetti teratogeni in caso di assunzione accidentale di COC 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 COC durante la gravidanza non ha fornito alcuna evidenza di un reale effetto indesiderato nell'uomo.

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

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

### Allattamento

L'allattamento può essere influenzato dai COC, in quanto questi possono diminuire la quantità e modificare la composizione del latte materno. Pertanto, l'uso dei COC 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 COC. 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 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 COC.

### 4.8. Effetti indesiderati

Per gli effetti indesiderati gravi nelle utilizzatrici di COC vedere anche paragrafo 4.4.

Nel corso dell'impiego di Bellverene sono state segnalate le seguenti reazioni avverse:

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza delle reazioni avverse		
	Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Non comune ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Raro ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità, asma
Disturbi psichiatrici	Umore depresso	Aumento della libido Calo della libido	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Ipoacusia
Patologie vascolari	Emicrania	Ipertensione Ipotensione	Tromboembolia venosa (TEV) Tromboembolia arteriosa (TEA)

<b>Patologie gastrointestinali</b>	Nausea	Vomito Diarrea	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Acne Eczema Prurito Alopecia	Eritema nodoso Eritema multiforme
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Disturbi mestruali Sanguinamento intermestruale Dolore al seno Sensibilità del seno Leucorrea Moniliasi vaginale Candidosi vulvovaginale	Ingrossamento del seno Infezioni vaginali	Galattorrea
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Ritenzione dei liquidi Aumento del peso corporeo Diminuzione del peso corporeo	

#### 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 COC sono state segnalate le seguenti reazioni avverse gravi, discusse nel paragrafo 4.4:

- disturbi tromboembolici venosi;
- disturbi tromboembolici arteriosi;
- ipertensione;
- tumori epatici;
- insorgenza o aggravamento di condizioni per le quali l'associazione con l'uso dei COC 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 COC 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 COC. Per ulteriori informazioni vedere i paragrafi 4.3 e 4.4.

#### *Interazioni*

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 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: 0,09 (limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95%: 0,32).

Indice di Pearl complessivo (insuccesso del metodo + errore della paziente): 0,57 (limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95%: 0,90).

L'effetto contraccettivo di Bellverene 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.

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

Dati degli studi clinici indicano che le deboli proprietà antimineralcorticoidi di Bellverene si traducono in un debole effetto antimineralcorticoide.

### 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, formato dalla riduzione e successiva solfatazione. Il drospirenone inoltre è soggetto a metabolismo ossidativo catalizzato dal CYP3A4.

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

#### Eliminazione

La clearance metabolica del drospirenone nel siero è  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Il drospirenone viene eliminato in forma immodificata solamente in tracce. I metaboliti del drospirenone vengono eliminati con le feci e con le urine in un rapporto di circa 1,2-1,4. L'emivita di escrezione dei metaboliti con le urine e le feci è circa 40 ore.

#### Condizioni 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.

Dopo somministrazione di 30 µg, le concentrazioni sieriche massime di 100 pg/ml vengono raggiunte entro 1-2 ore dopo l'assunzione.

L'etinilestradiolo viene sottoposto ad un intenso effetto di primo passaggio, che presenta grandi variazioni tra individui. La biodisponibilità assoluta è di circa il 45%.

##### Distribuzione

L'etinilestradiolo ha un volume apparente di distribuzione di 5 l/kg e il legame con le proteine plasmatiche è di circa il 98%. L'etinilestradiolo induce la sintesi epatica della SHBG e della CBG. Durante il trattamento con 30



µg di etinilestradiolo la concentrazione plasmatica della SHBG aumenta da 70 a circa 350 nmol/l. L'etinilestradiolo viene escreto in piccole quantità nel latte materno (0,02% della dose).

#### Biotrasformazione

L'etinilestradiolo è soggetto ad un significativo metabolismo di primo passaggio epatico ed intestinale. 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.

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

#### Eliminazione

L'etinilestradiolo non viene eliminato in 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. L'emivita è di 20 ore.

#### 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 1,4 e 2,1.

### **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.**

#### **6.1. Elenco degli eccipienti**

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

Lattosio monoidrato  
Amido di mais  
Amido pregelatinizzato (di mais)  
Cros повідone Tipo A  
Cros повідone Tipo B  
Povidone (E1201)  
Polisorbato 80 (E433)  
Magnesio stearato (E470b).

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

Poli (vinil alcool)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol  
Talco (E553b)  
Ferro ossido giallo (E172)

### **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:

1x21 compresse rivestite con film

2x21 compresse rivestite con film

3x21 compresse rivestite con film

6x21 compresse rivestite con film

13x21 compresse rivestite con film.

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

042630018 - "0,03 mg/3 mg compresse rivestite con film" 1 x 21 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

042630020 - "0,03 mg/3 mg compresse rivestite con film" 2 x 21 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

042630032 - "0,03 mg/3 mg compresse rivestite con film" 3 x 21 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

042630044 - "0,03 mg/3 mg compresse rivestite con film" 6 x 21 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

042630057 - "0,03 mg/3 mg compresse rivestite con film" 13 x 21 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

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

Data della prima autorizzazione: 22 novembre 2013

Data del rinnovo più recente:

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