

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

24 compresse bianche o quasi bianche (*attive*) rivestite con film:
ogni compressa rivestita con film contiene 3 mg di drospirenone e 0,02 mg di etinilestradiolo.

Eccipienti con effetti noti:

ogni compressa rivestita con film contiene 48,53 mg di lattosio monoidrato e 0,070 mg di lecitina di soia.

4 compresse verdi di placebo (*inattive*) rivestite con film:
la compressa non contiene principi attivi.

Eccipienti con effetti noti: 37,26 mg di lattosio anidro, 0,003 mg di giallo tramonto (E110).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

La compressa attiva è una compressa bianca o quasi bianca, rotonda, biconvessa, rivestita con film del diametro di circa 6 mm. Su di un lato è incisa la scritta: "G73", l'altro lato non riporta incisioni.

La compressa di placebo è una compressa verde, rotonda, biconvessa, rivestita con film del diametro di circa 6 mm, priva di incisioni.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione orale.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione

Per uso orale

Posologia

Come prendere DAYLETTE

Le compresse devono essere assunte tutti i giorni alla stessa ora circa, se necessario con una piccola quantità di liquido, nell'ordine indicato sul blister della confezione. L'assunzione delle compresse deve essere continua. Una compressa deve essere presa quotidianamente per 28 giorni consecutivi. Ogni successiva confezione verrà iniziata il giorno dopo l'assunzione dell'ultima compressa della confezione

precedente. Il sanguinamento da sospensione inizia di solito durante il secondo o terzo giorno che si è iniziato a prendere le compresse verdi di placebo (*ultima fila*) ed è possibile che non sia cessato prima che venga iniziata la successiva confezione.

Come iniziare l'assunzione di DAYLETTE

- *Nessun uso precedente di un contraccettivo ormonale (durante l'ultimo mese).*

L'assunzione delle compresse deve iniziare il primo giorno del ciclo naturale della donna (cioè il primo giorno della sua mestruazione).

- *Passaggio da un contraccettivo ormonale di associazione (contraccettivo orale di associazione (COC), anello vaginale o cerotto trans-dermico).*

La paziente deve iniziare ad assumere DAYLETTE preferibilmente il giorno dopo aver preso l'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente i principi attivi) del suo contraccettivo orale di associazione precedente, ma al più tardi il giorno seguente il solito intervallo libero da compresse o l'intervallo delle compresse di placebo relativo al suo precedente contraccettivo orale combinato. Qualora sia stato utilizzato un anello vaginale o un cerotto transdermico, la paziente deve cominciare ad usare DAYLETTE preferibilmente il giorno della rimozione, ma al più tardi quando sarebbe dovuta avvenire la successiva applicazione.

- *Passaggio da un metodo contraccettivo basato unicamente sul progesterone (pillola, iniezione, impianto contenente solo progesterone) o da un dispositivo intrauterino rilasciante progesterone (IUS).*

La paziente può effettuare il cambiamento dalla pillola contenente solo progesterone in qualsiasi momento (da un impianto o da uno IUS nel giorno stesso della rimozione, da un contraccettivo iniettabile nel giorno in cui sarebbe stata eseguita la successiva iniezione) ma in tutti questi casi deve essere avvisata di utilizzare un metodo di barriera aggiuntivo per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

- *Dopo un aborto avvenuto nei primi tre mesi di gravidanza.*

La paziente può iniziare la terapia immediatamente. Nel farlo, non è necessario che adotti misure anticoncezionali aggiuntive.

- *Dopo aver partorito od aver subito un aborto nel secondo trimestre di gravidanza.*

Le pazienti devono essere consigliate di iniziare in un periodo compreso fra 21 e 28 giorni dopo il parto o l'aborto avvenuto nel secondo trimestre. Qualora inizi più tardi, la paziente deve essere avvisata di usare un metodo di barriera aggiuntivo per i primi 7 giorni. Comunque, se avesse già avuto rapporti, deve essere esclusa una gravidanza prima dell'effettivo inizio dell'uso del contraccettivo orale di associazione oppure la paziente deve attendere il suo primo ciclo mestruale.

Per donne che allattano al seno, vedere paragrafo 4.6.

Cosa fare se l'assunzione delle compresse viene dimenticata

È possibile ignorare le compresse di placebo (compresse verdi) dall'ultima fila (la quarta) del blister. Comunque, le stesse devono essere eliminate per evitare di prolungare inconsapevolmente la fase delle compresse placebo. La seguente raccomandazione si riferisce unicamente alla **dimenticanza delle compresse attive**:

Se il ritardo nell'assunzione della compressa è **inferiore alle 24 ore**, la protezione anticoncezionale non viene ridotta. La paziente deve prendere la compressa non appena se ne ricorda e deve prendere le compresse successive alla solita ora.

Se il ritardo nell'assunzione della compressa è **superiore alle 24 ore**, la protezione anticoncezionale potrà risultare ridotta. Il comportamento da adottare nel caso della dimenticanza delle compresse può seguire le seguenti due regole fondamentali:

1. l'intervallo raccomandato per le compresse non contenenti ormoni è di 4 giorni, l'assunzione delle compresse non deve essere mai interrotta per più di 7 giorni
2. un'assunzione ininterrotta delle compresse pari a 7 giorni è richiesta per ottenere una soppressione adeguata dell'asse ipotalamico-ipofisario-ovarico.

In accordo con quanto sopra, nella pratica giornaliera si può consigliare quanto segue:

- **Giorno 1 – 7**
La paziente prenderà l'ultima compressa dimenticata non appena se lo ricorda, anche se ciò comporterà l'assunzione contemporanea di due compresse. Continuerà poi a prendere le compresse alla solita ora. In aggiunta, deve usare un metodo di barriera come il profilattico per i seguenti 7 giorni. Se c'è stato un rapporto nei precedenti 7 giorni, deve essere presa in considerazione la possibilità di una gravidanza. Più numerose sono le compresse dimenticate e più sono vicine alla fase delle compresse placebo, tanto maggiore è il rischio di gravidanza.
- **Giorno 8 – 14**
La paziente deve prendere l'ultima compressa dimenticata non appena se lo ricorda, anche se ciò comporterà l'assunzione contemporanea di due compresse. Continuerà poi a prendere le compresse alla solita ora. A condizione che la paziente abbia assunto le sue compresse correttamente nei 7 giorni precedenti alla prima compressa dimenticata, non vi è alcuna necessità di utilizzare precauzioni anticoncezionali aggiuntive. Comunque, se si fosse dimenticata di più di una compressa, sarà necessario consigliarla di adottare delle precauzioni aggiuntive per 7 giorni.
- **Giorno 15 – 24**
Il rischio di riduzione dell'affidabilità è considerevole a causa dell'imminente fase delle compresse placebo. Comunque, modificando il programma di assunzione delle compresse, si può ancora prevenire la riduzione della protezione anticoncezionale. Aderendo ad una delle due opzioni seguenti, non vi è alcun bisogno di ricorrere a precauzioni contraccettive aggiuntive, a condizione che nei 7 giorni precedenti la prima dimenticanza la paziente abbia preso correttamente tutte le compresse. Se così non fosse, la paziente deve seguire la prima di queste due opzioni e quindi adottare ulteriori precauzioni anche per i successivi 7 giorni.

1. La paziente deve prendere l'ultima compressa dimenticata non appena se lo ricorda, anche se ciò comporterà l'assunzione contemporanea di due compresse. Continuerà poi a prendere le compresse alla solita ora finché le compresse attive non saranno finite. Le 4 compresse verdi di placebo dalla quarta fila della confezione devono essere eliminate. La successiva confezione blister deve essere iniziata immediatamente. È improbabile che la paziente abbia una mestruazione da sospensione prima del completamento della sezione delle compresse attive appartenente alla seconda confezione, ma può accusare la comparsa di qualche macchia di sangue (spotting) o di sanguinamento da perdita di controllo nei giorni di assunzione delle compresse.

2. Si può anche consigliare alla paziente di interrompere l'assunzione delle compresse attive appartenenti all'attuale confezione blister. Deve prendere allora le compresse verdi di placebo dall'ultima fila della confezione per un periodo massimo di 4 giorni, compresi i giorni in cui si è dimenticata delle compresse, e poi deve continuare con la successiva confezione blister.

Se la paziente ha dimenticato di prendere le compresse e successivamente non accusa sanguinamento da sospensione durante la fase delle compresse placebo, deve essere presa in considerazione la possibilità di una gravidanza.

Avvertenze in caso di disturbi gastro-intestinali

In caso di disturbi gastro-intestinali gravi (es. vomito o diarrea), l'assorbimento può non essere completo e devono essere adottate misure anticoncezionali aggiuntive. Se il vomito si manifesta entro 3-4 ore dopo l'assunzione di una compressa attiva, una nuova compressa (sostituzione) deve essere presa il prima possibile. La nuova compressa deve essere ingerita se possibile entro 24 ore dal consueto momento dell'assunzione del farmaco. Se sono trascorse più di 24 ore, risulta applicabile l'avvertenza riguardante le compresse dimenticate, così come comunicata nella sezione 4.2 "Gestione

della dimenticanza delle compresse”. Se la donna non desidera cambiare il suo normale programma di assunzione delle compresse, deve prendere la/le compressa/e extra da un'altra confezione blister.

Come rimandare un sanguinamento da sospensione

Per ritardare una mestruazione la donna deve continuare con un'altra confezione blister di DAYLETTE evitando di prendere le compresse placebo appartenenti alla sua attuale confezione. La durata del ritardo può venire protratta a piacere fino all'utilizzazione completa delle compresse attive appartenenti alla seconda confezione. Nel corso della durata del ritardo la donna può accusare sanguinamento da perdita di controllo o la comparsa di macchie di sangue (spotting). La regolare assunzione di DAYLETTE verrà poi ripresa dopo la fase delle compresse placebo.

Per spostare le mestruazioni ad un altro giorno della settimana diverso da quello a cui la donna è abituata secondo il suo attuale programma, le si può consigliare di accorciare la sua prossima fase di compresse placebo di quanti giorni desidera. Più breve sarà l'intervallo, più alta la probabilità che essa non abbia un sanguinamento da sospensione ma che invece accusi sanguinamento da perdita di controllo e la comparsa di macchie di sangue (spotting) durante la confezione successiva (proprio come quando si ritarda una mestruazione).

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati nelle seguenti condizioni. Qualora una di queste condizioni si manifesti per la prima volta durante l'utilizzo del contraccettivo ormonale combinato, il prodotto deve essere immediatamente sospeso.

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità alle arachidi o alla soia.
- 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 anticardiopina, lupus anticoagulante).
 - Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali.
 - Rischio elevato di tromboembolia arteriosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4) o alla presenza di un fattore di rischio grave come:
 - diabete mellito con sintomi vascolari
 - ipertensione grave
 - dislipoproteinemia grave.
- Grave patologia epatica in atto o pregressa fino a che i valori degli esami di funzionalità epatica non siano rientrati nella norma.
- Grave insufficienza renale o insufficienza renale acuta.
- Tumori epatici (benigni o maligni) in atto o pregressi.
- Neoplasie accertate o sospette sostenute da steroidi sessuali (es. degli organi genitali o del seno).
- Perdite ematiche vaginali prive di diagnosi.

L'uso concomitante di Daylette e medicinali contenenti i principi attivi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir è controindicato (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

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

In caso di TEV o TEA sospetta o accertata, l'uso di COC deve essere interrotto.

Nel caso in cui si inizi una terapia anticoagulante, si deve intraprendere un'adeguata alternativa anticoncezionale data la teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarinici).

- Disturbi nella circolazione

Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

L'impiego di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato 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 DAYLETTE 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 DAYLETTE, 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 stima¹ 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 6² 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.

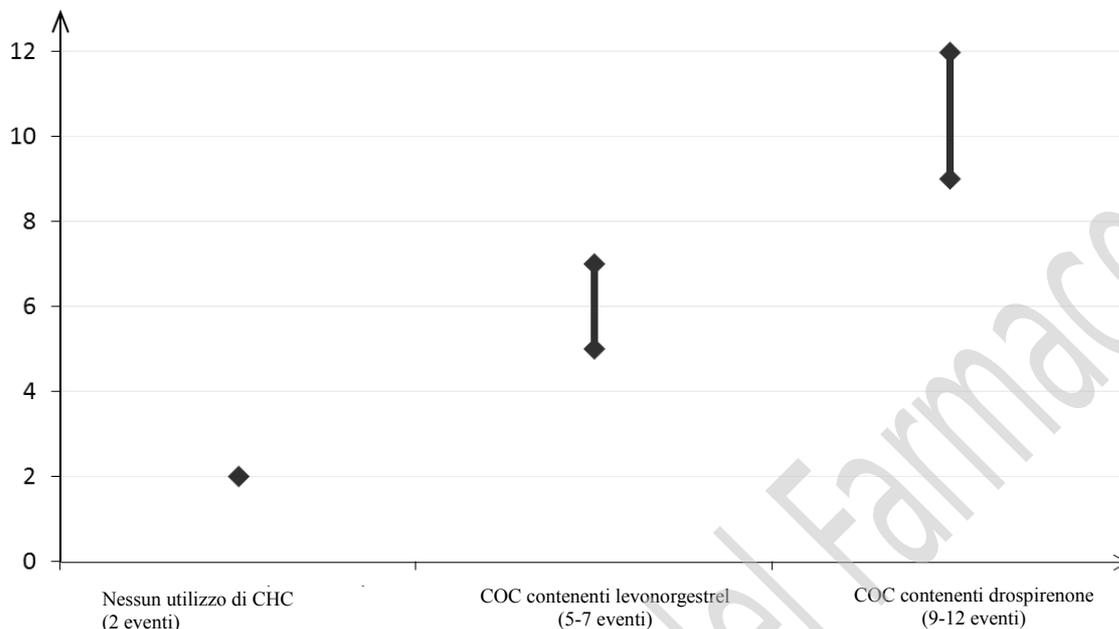
La TEV può essere fatale nell'1-2% dei casi.

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

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

Numero di eventi di TEV per 10.000 donne in un anno

Numero di eventi di TEV



Molto raramente, in donne che usano contraccettivi ormonali combinati, 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 contraccettivo ormonale combinato può aumentare sostanzialmente se sono presenti fattori di rischio aggiuntivi, specialmente se tali fattori di rischio sono più di uno (vedere la tabella).

DAYLETTE 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 rischio-beneficio sia negativo, non si deve prescrivere un contraccettivo ormonale combinato (vedere paragrafo 4.3).

Tabella: Fattori di rischio di TEV

Fattore di rischio	Commento
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore.	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso di cerotto/pillola/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 DAYLETTE 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 contraccettivo ormonale combinato.
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 e in particolare nel periodo di 6 settimane del puerperio, deve essere preso in considerazione (per informazioni su "Fertilità, gravidanza e allattamento" vedere paragrafo 4.6).

Sintomi di TEV (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare)

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

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

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

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere:

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

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

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

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

Rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)

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

Fattori di rischio di TEA

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

controindicato se una donna presenta un fattore di rischio grave o più fattori di rischio di TEA che aumentano il suo rischio di tromboasi 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 rischio-beneficio sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

Tabella: Fattori di rischio di TEA

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

Sintomi di TEA

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

I sintomi di incidente cerebrovascolare possono includere:

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

Un rischio aumentato di sviluppare una neoplasia del collo dell'utero nelle utilizzatrici a lungo termine di contraccettivi orali combinati (> 5 anni) è stato segnalato in alcuni studi epidemiologici, ma continua la controversia in merito a quanto questo dato possa invece essere riferito agli effetti confondenti del comportamento sessuale e ad altri fattori, quali il papilloma virus umano (HPV).

Una meta-analisi tratta da 54 studi epidemiologici ha evidenziato che esiste un lieve incremento del rischio relativo (RR = 1,24) di subire una diagnosi di carcinoma mammario in donne che normalmente usano i contraccettivi orali combinati. L'aumento del rischio scompare gradualmente durante il corso dei 10 anni successivi all'interruzione dell'uso orale dei contraccettivi orali combinati. Dato che il carcinoma mammario è raro in donne al di sotto dei 40 anni di età, il sovra-numero delle diagnosi di carcinoma mammario nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati attuali ed in tempi recenti, è piccolo in relazione al rischio globale di sviluppare un carcinoma della mammella. Questi studi non forniscono un dato evidente di causa. L'andamento di aumento del rischio che è stato osservato può dipendere da una diagnosi effettuata più precocemente nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati, dagli effetti biologici dei contraccettivi orali combinati o da una combinazione dei due fattori. I carcinomi mammari diagnosticati alle donne che utilizzano sempre la pillola tendono ad essere clinicamente meno avanzati dei carcinomi diagnosticati nelle donne che non ne hanno mai fatto uso.

In rari casi, tumori epatici benigni, ed ancora più raramente, tumori epatici maligni sono stati osservati nelle donne che utilizzano i contraccettivi orali combinati. In casi isolati, questi tumori hanno prodotto emorragie intra-addominali pericolose per la vita. La presenza di un tumore epatico deve essere presa in considerazione nell'ambito di una diagnosi differenziale quando si manifestano forte dolore nei quadranti superiori dell'addome, ingrossamento del fegato o segni di emorragia intra-addominale in donne che assumono contraccettivi orali combinati.

Con l'uso dei contraccettivi orali combinati a dosaggio più alto (0,05 mg di etinilestradiolo) viene ridotto il rischio di carcinomi endometriali ed ovarici. Se ciò avvenga anche per i contraccettivi orali combinati a dosaggio più basso è un dato che attende ancora conferma.

- Altre condizioni

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.

Il componente progestinico in questo prodotto è un antagonista dell'aldosterone con capacità di risparmiare potassio. Nella maggior parte dei casi, non ci si deve attendere alcun incremento dei livelli di potassio. In uno studio clinico, tuttavia, in alcune pazienti affette da compromissione renale lieve o moderata e che facevano un uso concomitante di medicinali risparmiatori di potassio, i livelli sierici di potassio sono aumentati leggermente, ma non in maniera significativa, durante l'assunzione di drospirenone. Quindi, si raccomanda di controllare, nel corso del primo ciclo di trattamento, il potassio sierico delle pazienti che presentano insufficienza renale e livelli sierici di potassio prima del trattamento ai limiti superiori dei valori di riferimento ed in modo particolare durante l'utilizzo concomitante di medicinali risparmiatori di potassio. Vedere anche il paragrafo 4.5.

Donne affette da ipertrigliceridemia o per le quali questa risulti nell'anamnesi familiare, possono correre un rischio aumentato di pancreatite nell'utilizzare i contraccettivi orali combinati.

Sebbene in molte donne che assumono contraccettivi orali combinati siano stati segnalati modesti incrementi dei valori pressori, aumenti clinicamente significativi sono rari. Un'immediata sospensione nell'uso del contraccettivo orale combinato è giustificata solo in questi rari casi. Se, durante l'uso di contraccettivi orali combinati in una donna precedentemente ipertesa, valori costanti di pressione alta o un aumento significativo della pressione arteriosa non rispondono adeguatamente al trattamento anti-ipertensivo, il contraccettivo orale combinato deve essere sospeso. Dove considerato appropriato, l'uso

del contraccettivo orale combinato può essere ripreso se con la terapia anti-ipertensiva si ottengono valori pressori normali.

Si è notato che le seguenti patologie possono manifestarsi o peggiorare sia per la gravidanza che per l'uso del contraccettivo orale combinato, ma le prove di un'associazione con l'utilizzo del contraccettivo orale combinato non sono convincenti: ittero e/o prurito dovuto a colestasi; calcoli biliari; porfiria; lupus eritematoso sistemico; sindrome uremica emolitica; corea di Sydenham; herpes gravidico; perdita dell'udito legata all'otosclerosi.

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

I disturbi acuti o cronici della funzionalità epatica possono richiedere la sospensione dei contraccettivi orali combinati finché gli indici della funzionalità epatica non ritornano entro i valori normali di riferimento. Una recidiva di ittero colostatico e/o di prurito correlato a colestasi che è avvenuto in precedenza nel corso di una gravidanza o durante il precedente uso di steroidi sessuali richiede la sospensione del contraccettivo orale combinato.

Sebbene i contraccettivi orali combinati possano avere un effetto sulla resistenza periferica all'insulina e alla tolleranza al glucosio, non vi è evidenza della necessità di modificare il regime terapeutico nei diabetici facendo uso di un contraccettivo orale combinato a basse dosi (contenente < 0,05 mg etinilestradiolo). Tuttavia, le donne diabetiche devono essere tenute sotto attenta osservazione, particolarmente nelle prime fasi dell'uso di un contraccettivo orale combinato.

È stato segnalato il peggioramento della depressione endogena, dell'epilessia, del morbo di Crohn e della colite ulcerosa durante l'uso di un contraccettivo orale combinato.

Può occasionalmente verificarsi cloasma, specialmente nelle donne con un'anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con una tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o ai raggi ultravioletti mentre fanno uso di un contraccettivo orale combinato.

Esami/visite mediche

Prima di iniziare o riprendere l'uso di DAYLETTE si deve raccogliere una 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 il 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 DAYLETTE 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) ed altre malattie sessualmente trasmesse.

Riduzione dell'efficacia

L'efficacia dei contraccettivi orali combinati può essere ridotta qualora vengano dimenticate compresse attive (vedere paragrafo 4.2), nel caso si verificano disturbi gastrointestinali mentre vengono assunte le compresse attive (vedere paragrafo 4.2) oppure durante una terapia concomitante (vedere paragrafo 4.5).

Riduzione del controllo del ciclo

Con tutti i contraccettivi orali combinati, si possono verificare sanguinamenti irregolari (comparsa di macchie di sangue o sanguinamento da perdita di controllo), specie durante i primi mesi d'uso.

Pertanto, la valutazione di sanguinamenti irregolari ha senso solo dopo un periodo di adattamento di circa tre cicli.

Se il sanguinamento irregolare persiste o si verifica dopo cicli precedenti regolari, allora devono essere prese in considerazione cause non ormonali e sono indicate indagini diagnostiche per escludere un tumore maligno oppure una gravidanza. Tali misure possono includere anche il raschiamento.

In alcune donne il sanguinamento da sospensione può non avvenire durante la fase di assunzione delle compresse placebo. Se il contraccettivo orale combinato è stato assunto secondo le indicazioni descritte nel paragrafo 4.2, è improbabile che la donna sia in stato di gravidanza. Tuttavia, se il contraccettivo orale combinato non è stato assunto secondo queste indicazioni prima del primo sanguinamento da sospensione mancato oppure se quest'ultimo non si è verificato per due volte di seguito, deve essere esclusa una gravidanza prima di continuare l'uso del contraccettivo orale combinato.

Aumenti di ALT

Durante gli studi clinici con pazienti trattate per le infezioni di epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, si sono verificati in maniera significativa aumenti delle transaminasi (ALT) superiori a 5 volte il limite superiore della norma (ULN) più frequentemente nelle donne che utilizzavano medicinali contenenti etinilestradiolo come i contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Eccipienti

Le compresse attive rivestite con film contengono 48,53 mg di lattosio monoidrato, mentre quelle inattive contengono 37,26 mg di lattosio anidro per compresse rivestite con film. Le pazienti affette dai rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Le compresse attive rivestite con film contengono 0,07 mg di lecitina di soia per compressa. Questo medicinale non deve essere somministrato a pazienti con allergia alle arachidi o alla soia.

Le compresse placebo rivestite con film contengono il colorante "Giallo tramonto FCF" (E110) che può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nota: Devono essere consultate le informazioni di prescrizione dei medicinali concomitanti per identificare le potenziali interazioni.

Interazioni farmacocinetiche

L'uso concomitante di 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 Daylette devono passare a un metodo di contraccezione alternativo (ad es. contraccezione a base di solo progestinico o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questo regime di associazione. Daylette può essere ripreso 2 settimane dopo la conclusione del trattamento con questo regime di associazione.

Interazioni farmacocinetiche

- **Effetti di altri medicinali su Daylette**

Le interazioni che possono verificarsi tra i medicinali che inducono gli enzimi microsomiali possono dar luogo a clearance aumentata degli ormoni sessuali e possono determinare sanguinamento da perdita di controllo e/o fallimento del contraccettivo.

Gestione

L'induzione enzimatica può essere osservata già dopo pochi giorni di trattamento. L'induzione enzimatica massima avviene generalmente entro poche settimane. Dopo la sospensione della terapia farmacologica l'induzione enzimatica si mantiene per circa 4 settimane.

Trattamento a breve termine

Donne in trattamento con medicinali che inducono enzimi devono temporaneamente usare un metodo di barriera o un altro metodo contraccettivo in aggiunta al contraccettivo orale combinato. Deve essere usato un metodo barriera durante l'intero periodo di terapia farmacologica concomitante e per 28 giorni dopo la sua sospensione.

Se la terapia farmacologica prosegue oltre la fine delle compresse attive nella confezione del contraccettivo ormonale combinato, le compresse placebo devono essere scartate e deve essere iniziata subito la confezione successiva del contraccettivo ormonale combinato.

Trattamento a lungo termine

Si raccomanda alle donne in trattamento a lungo-termine con principi attivi che inducono enzimi epatici, di ricorrere ad un altro metodo contraccettivo affidabile non ormonale.

In letteratura sono state segnalate le seguenti interazioni:

Sostanze che aumentano la clearance dei COC (efficacia ridotta dei COC per induzione enzimatica)
Barbiturici, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifampicina e i medicinali per l'HIV ritonavir, nevirapina ed efavirenz, e possibilmente anche felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato e prodotti contenenti il fitoterapico Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

Sostanze con effetti variabili sulla clearance dei COC:

Quando somministrati con i COC, molte associazioni di inibitori della proteasi degli HIV e di inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa, incluse le associazioni con inibitori dell'HCV, possono aumentare o ridurre le concentrazioni plasmatiche di estrogeni o progestinici. L'effetto evidente di queste alterazioni può essere in alcuni casi clinicamente rilevante.

Pertanto devono essere consultate le informazioni sulla prescrizione concomitante di medicinali per l'HIV/HCV per identificare potenziali reazioni e qualsiasi raccomandazione correlata. In caso di qualsiasi dubbio, le pazienti che assumono terapie a base di inibitori della proteasi o inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa devono utilizzare un metodo anticoncezionale di barriera aggiuntivo.

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

La rilevanza clinica delle potenziali interazioni con gli inibitori enzimatici resta sconosciuta.

La somministrazione concomitante dei potenti inibitori di CYP3A4 può aumentare le concentrazioni plasmatiche dell'estrogeno o del progestinico o di entrambi.

In uno studio a dosi multiple con un'associazione di drospirenone (3 mg/die) /etinilestradiolo (0,02 mg/die), la somministrazione del potente inibitore di CYP3A4 ketoconazolo per 10 giorni ha aumentato l'AUC (0-24 h) di drospirenone ed etinilestradiolo rispettivamente di 2,7 volte e 1,4 volte.

Dosi di etoricoxib da 60 a 120 mg/die hanno mostrato di aumentare le concentrazioni plasmatiche di etinilestradiolo rispettivamente da 1,4 a 1,6 volte, quando assunto in concomitanza con un contraccettivo ormonale combinato contenente 0,035 mg di etinilestradiolo.

- Effetti di Daylette su altri medicinali

I contraccettivi orali combinati possono influenzare il metabolismo di altri principi attivi. Pertanto, le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono aumentare (per es. ciclosporina) o diminuire (per es. lamotrigina).

In base agli studi di inibizione *in vitro* e agli studi di interazione *in vivo* in volontarie in trattamento con omeprazolo, simvastatina e midazolam come substrati indice, è improbabile un'interazione clinicamente rilevante del drospirenone a dosi di 3 mg, con il metabolismo di altri principi attivi mediato dal citocromo P450.

Dati clinici suggeriscono che etinilestradiolo inibisce la clearance dei substrati di CYP1A2 con un aumento debole (ad es. teofillina) o moderato (ad es. tizanidina) delle loro concentrazioni plasmatiche.

- **Altre forme di interazione**

Nelle pazienti che non evidenziano insufficienza renale, l'uso concomitante di drospirenone ed ACE-inibitori o FANS non ha mostrato un effetto significativo sul potassio sierico. Ciò nonostante, l'uso concomitante di Daylette con antagonisti dell'aldosterone o di diuretici risparmiatori di potassio non è stato studiato. In questo caso, il potassio sierico deve essere misurato durante il primo ciclo di trattamento. Vedere anche il paragrafo 4.4.

- **Esami di laboratorio**

L'uso di steroidi contraccettivi può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio, tra cui i parametri biochimici del fegato, della tiroide e delle surrenali, nonché la funzione renale, i livelli plasmatici di proteine (con funzioni di trasporto), quali la globulina a cui si legano i corticosteroidi e le frazioni lipidiche /lipoproteiche, i parametri del metabolismo dei carboidrati ed i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le alterazioni generalmente rimangono entro i valori normali di riferimento.

Il drospirenone determina un aumento dell'attività della renina, nonché dell'aldosterone, nel plasma, grazie alla sua modesta attività antimineralcorticoide.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Daylette non è indicato in gravidanza.

Se si verifica una gravidanza durante l'uso di Daylette, il preparato deve essere sospeso immediatamente. Ampi studi epidemiologici non hanno evidenziato alcun aumento del rischio di difetti congeniti in bambini nati da donne che avevano fatto uso di un contraccettivo orale combinato prima della gravidanza e neanche un effetto teratogeno quando il contraccettivo orale combinato era stato assunto inavvertitamente durante la gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno mostrato effetti indesiderati durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). Sulla base di questi dati sugli animali, non possono essere esclusi effetti indesiderati dovuti all'attività ormonale dei principi attivi. Tuttavia, l'esperienza in generale con i contraccettivi orali combinati durante la gravidanza non ha fornito evidenze di un effettivo effetto avverso sull'uomo.

I dati disponibili riguardanti l'uso di drospirenone/etinilestradiolo durante la gravidanza sono troppo limitati per permettere di giungere a conclusioni sugli effetti negativi di drospirenone/etinilestradiolo sulla gravidanza, nonché sulla salute del feto e del neonato. Attualmente, 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 DAYLETTE (vedere paragrafo 4.2. e 4.4).

Allattamento

L'allattamento può essere influenzato dai contraccettivi orali combinati, dato che possono ridurre la quantità del latte materno ed alterarne la composizione. Pertanto, l'uso dei contraccettivi orali combinati non è raccomandato finché la madre che allatta al seno non ha completamente svezzato il

bambino. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o i loro metaboliti possono essere escreti nel latte durante l'uso dei contraccettivi orali combinati. Queste quantità possono avere effetti sul bambino.

Fertilità

Daylette è indicato per la prevenzione della gravidanza. Per informazioni sul ritorno alla fertilità, vedere paragrafo 5.1.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli ed usare macchinari. Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli ed usare macchinari nelle donne che fanno uso di COC.

4.8 Effetti indesiderati

Per gli effetti indesiderati gravi nelle utilizzatrici dei contraccettivi orali combinati, vedere paragrafo 4.4.

Le seguenti reazioni avverse al farmaco sono state segnalate durante l'uso di drospirenone/etilnilestradiolo:

La tabella sottostante riporta le reazioni avverse in base al sistema MedDRA per classe d'organo (MedDRA SOC). Le frequenze si basano sui dati provenienti dagli studi clinici. Per descrivere una determinata reazione viene usato il termine MedDRA più appropriato e il suo sinonimo e le condizioni correlate.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (versione 17.1)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni			Candidiasi	
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia, Trombocitopenia	
Disturbi del sistema immunitario			Reazione allergica	Ipersensibilità
Patologie endocrine			Disturbo endocrino	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Aumento dell'appetito, Anoressia, Iperkaliemia Iponatremia	
Disturbi psichiatrici	Labilità emotiva	Depressione, Nervosismo, Sonnolenza	Anorgasmia, Insonnia	

Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiro, Parestesia,	Vertigini, Tremore	
Patologie dell'occhio			Congiuntivite, Secchezza degli occhi, Disturbo della vista	
Patologie cardiache			Tachicardia	
Patologie vascolari		Emicrania, Vene varicose, Ipertensione arteriosa	Tromboembolia venosa (TEV), Tromboembolia arteriosa (TEA), Flebite, Disturbo vascolare, Epistassi Sincope	
Patologie gastrointestinali	Nausea	Dolore addominale, Vomito, Dispepsia, Flatulenza, Gastrite, Diarrea	Ingrandimento dell'addome, Disturbo gastrointestinale, Sensazione di pienezza gastrointestinale, Ernia iatale, Candidiasi orale, Stipsi, Bocca secca	
Patologie epatobiliari			Dolore biliare, Colecistite	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne, Prurito, Eruzione cutanea	Cloasma, Eczema, Alopecia, Dermatite acneiforme, Pelle secca, Eritema nodoso, Ipertricosi, Disturbo cutaneo, Striature cutanee, Dermatite da contatto, Dermatite fotosensibile, Noduli cutanei	Eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore alla schiena, Dolore alle estremità, Crampi		

		muscolari		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolore mammario, Metrorragia*, Amenorrea	Candidiasi vaginale, Dolore pelvico, Ingrossamento delle mammelle, Mammella fibrocistica, Sanguinamento uterino/vaginale*, Perdite dai genitali, Vampate, Vaginite, Disturbo mestruale, Dismenorrea, Ipomenorrea, Menorragia, Secchezza vaginale, Striscio di Papanicolaou dubbio Riduzione della libido	Dispareunia, Vulvovaginite, Sanguinamento postcoitale, Sanguinamento da sospensione, Cisti della mammella, Iperplasia mammaria, Neoplasia della mammella, Polipo cervicale, Atrofia endometriale, Cisti ovariche, Ingrossamento dell'utero	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, Aumento della sudorazione, Edema (edema generalizzato, edema periferico, edema del viso)	Malessere	
Esami diagnostici		Aumento ponderale	Perdita di peso	

* le irregolarità del sanguinamento di solito si risolvono durante la continuazione del trattamento

Descrizione di alcune reazioni avverse

Nelle donne che usano contraccettivi ormonali combinati (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.

Le seguenti reazioni avverse gravi sono state segnalate in donne che usavano contraccettivi orali combinati. Queste sono discusse nel paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego:

- Disturbi tromboembolici venosi;
- disturbi tromboembolici arteriosi;
- ipertensione arteriosa;
- tumori epatici;

comparsa o peggioramento di patologie per le quali un'associazione con l'uso dei contraccettivi orali combinati non è conclusiva: morbo di Crohn, colite ulcerosa, epilessia, mioma uterino, porfria, lupus eritematoso sistemico, herpes gestazionale, corea di Sydenham, sindrome uremica emolitica, ittero colestatico;

cloasma;
disturbi acuti o cronici della funzionalità epatica possono richiedere la sospensione dell'uso del contraccettivo orale combinato finché gli indicatori della funzionalità epatica non rientrano nei valori normali di riferimento;
nelle donne con angioedema ereditario gli estrogeni esogeni possono indurre o peggiorare i sintomi dell'angioedema.

La frequenza della diagnosi di carcinoma della mammella è lievemente aumentata tra le donne che fanno uso di contraccettivi orali combinati. Dato che il carcinoma della mammella è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni di età, il numero in eccesso è piccolo rispetto al rischio globale di carcinoma della mammella. Non è noto se vi sia un rapporto di causalità con l'uso dei contraccettivi orali combinati.

Per ulteriori informazioni vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

Interazioni

Le interazioni di altri farmaci (induttori enzimatici) con i contraccettivi orali possono causare sanguinamento da sospensione e/o fallimento della contraccezione (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 vi è stata ancora alcuna esperienza con sovradosaggi di DAYLETTE. In base all'esperienza in generale con contraccettivi orali di associazione, i sintomi che potrebbero manifestarsi in caso di assunzione di un sovradosaggio delle compresse attive sono: nausea, vomito e, sanguinamento da sospensione. Il sanguinamento da sospensione può verificarsi anche in ragazze prima del menarca, se hanno assunto accidentalmente il medicinale. Non vi sono antidoti ed il trattamento successivo deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatore del sistema genitale progestinici ed estrogeni, associazioni fisse, codice ATC: G03AA12

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

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

Meccanismo d'azione

L'effetto contraccettivo di DAYLETTE è basato sull'interazione di vari fattori; sono considerati i più importanti l'inibizione dell'ovulazione e i cambiamenti dell'endometrio.

In uno studio di inibizione dell'ovulazione a 3 cicli che comparava drospirenone 3 mg/etinilestradiolo 0,02 mg a un regime di 24 giorni e a un regime di 21 giorni, il regime di 24 giorni è stato associato ad una maggiore soppressione dello sviluppo follicolare. Dopo errori di somministrazione introdotti intenzionalmente, una maggiore percentuale di donne nel regime di 21 giorni ha mostrato attività

ovarica incluse ovulazioni da perdita di controllo rispetto alle donne che assumono un regime di 24 giorni. L'attività ovarica ritorna ai livelli di pre-trattamento durante il ciclo post-trattamento nel 91,8% delle donne che hanno assunto il regime di 24 giorni.

DAYLETTE è un contraccettivo orale che contiene l'associazione di etinilestradiolo e del progestinico drospirenone. Alla dose terapeutica, il drospirenone possiede anche proprietà antiandrogene e lievemente anti-mineralcorticoidi. Non ha attività estrogena, glucocorticoide o antiglicocorticoide. Questo conferisce al drospirenone un profilo farmacologico molto simile all'ormone naturale progesterone.

Vi sono indicazioni da studi clinici che le modeste proprietà antimineralcorticoidi di drospirenone/etinilestradiolo determinano un modesto effetto antimineralcorticoide.

Due studi controllati con placebo, randomizzati, in doppio cieco, multicentrici sono stati effettuati per valutare l'efficacia e la sicurezza di drospirenone ed etinilestradiolo in donne con modesta acne vulgaris.

Dopo sei mesi di trattamento, rispetto al placebo, drospirenone/etinilestradiolo ha mostrato una riduzione statisticamente significativa maggiore del 15,6% (49,3% rispetto al 33,7%) nelle lesioni infiammatorie, del 18,5% (40,6% rispetto a 22,1%) nelle lesioni non infiammatorie, e del 16,5% (44,6% rispetto a 28,1%) nella conta totale delle lesioni. Inoltre, una percentuale dei soggetti superiore dell'11,8% (18,6% rispetto a 6,8%), ha mostrato un giudizio di "risolto" o "quasi risolto" sulla scala di Valutazione Globale Statica dello sperimentatore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

- Drospirenone

Assorbimento

Somministrato per via orale, il drospirenone viene rapidamente e quasi completamente assorbito. Le concentrazioni massime di principio attivo nel siero intorno ai 38 ng/ml vengono raggiunte circa 1-2 ore dopo l'assunzione di una singola compressa. La biodisponibilità varia tra 76 e 85%. L'assunzione concomitante di cibo non ha alcuna influenza sulla biodisponibilità del drospirenone.

Distribuzione

Dopo somministrazione orale, i livelli sierici di drospirenone diminuiscono con un'emivita terminale di 31 ore. Il drospirenone è legato all'albumina sierica e non si lega né alla globulina a cui si legano gli ormoni sessuali (SHBG) né alla globulina a cui si legano i corticoidi (CBG). Solo il 3-5% delle concentrazioni sieriche totali di principio attivo è presente sotto forma di steroidi liberi. L'aumento di SHBG indotto da etinilestradiolo non influenza il legame di drospirenone alle proteine sieriche. Il volume di distribuzione apparente medio di drospirenone è di $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotrasformazione

Il drospirenone è ampiamente metabolizzato dopo somministrazione orale. I principali metaboliti nel plasma sono la forma acida di drospirenone, generata dall'apertura dell'anello lattonico, ed il 4,5-diidro-drospirenone-3-solfato, formato da riduzione e successiva solfatazione. Drospirenone è anche soggetto a metabolismo ossidativo catalizzato da CYP3A4.

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

Eliminazione

La velocità di clearance metabolica di drospirenone nel siero è $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Solo minime quantità di drospirenone vengono escrete in forma immodificata. I metaboliti del drospirenone

vengono escreti con le feci e l'urina secondo un rapporto di circa 1,2 – 1,4. L'emivita della escrezione dei metaboliti con l'urina e le feci è di circa 40 ore.

Condizioni allo stato stazionario

Durante il ciclo terapeutico, le concentrazioni massime allo stato stazionario di drospirenone nel siero di circa 70 ng/ml vengono raggiunte dopo circa 8 giorni di trattamento. I livelli sierici di drospirenone si sono accumulati secondo un fattore di circa 3 come conseguenza del rapporto tra emivita terminale ed intervallo di somministrazione.

Popolazioni speciali

- *Effetti della compromissione della funzionalità renale*

I livelli sierici di drospirenone allo stato stazionario in donne con compromissione della funzionalità renale lieve (clearance della creatinina CL_{cr}, 50-80 ml/min) erano simili a quelli in donne con funzionalità renale normale. I livelli sierici di drospirenone sono stati mediamente superiori del 37% nelle donne con compromissione moderata della funzionalità renale (CL_{cr}, 30 - 50 ml/min) rispetto a quelli nelle donne con una funzionalità renale normale. Il trattamento con drospirenone è stato anche ben tollerato da donne con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata. Il trattamento a base di drospirenone non ha presentato alcun effetto clinicamente significativo sulla concentrazione sierica di potassio.

- *Effetti della compromissione della funzionalità epatica*

In uno studio a dose singola, la clearance orale (CL/F) era ridotta di circa il 50% in volontarie con compromissione moderata della funzionalità epatica rispetto a quelle con funzionalità epatica normale. La riduzione rilevata della clearance di drospirenone nelle volontarie con compromissione moderata della funzionalità epatica non ha avuto come conseguenza alcuna differenza apparente per quanto concerne le concentrazioni sieriche di potassio. Anche in presenza di diabete e trattamento concomitante con spironolattone (due fattori che possono predisporre la paziente all'iperkaliemia) non è stato rilevato un aumento delle concentrazioni sieriche di potassio oltre il limite superiore della norma. Si può giungere alla conclusione che il drospirenone viene ben tollerato nelle pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata (Child-Pugh B).

- *Gruppi etnici*

Non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti della farmacocinetica di drospirenone ed etinilestradiolo tra donne giapponesi e donne caucasiche.

• Etinilestradiolo

Assorbimento

Somministrato per via orale, l'etinilestradiolo viene assorbito rapidamente e completamente. Il picco di concentrazione sierica è di circa 33 pg/ml e viene raggiunto entro 1-2 ore dopo una singola somministrazione per via orale. La biodisponibilità assoluta, in seguito alla coniugazione presistemica ed al metabolismo del primo passaggio, è circa il 60%. L'assunzione concomitante di cibo ha ridotto la biodisponibilità dell'etinilestradiolo in circa il 25% dei soggetti studiati, mentre negli altri non è stata osservata alcuna variazione.

Distribuzione

I livelli sierici di etinilestradiolo diminuiscono in due fasi, la fase di tendenza terminale è caratterizzata da una emivita di 24 ore circa. L'etinilestradiolo è altamente, ma non specificamente legato alla albumina sierica (circa il 98,5%) ed induce un aumento delle concentrazioni sieriche di SHBG e della globulina a cui si legano i corticoidi (CBG). È stato rilevato un volume apparente di distribuzione di circa 5 l/kg.

Biotrasformazione

L'etinilestradiolo è soggetto a significativo metabolismo epatico di primo passaggio. L'etinilestradiolo è principalmente metabolizzato tramite idrossilazione aromatica, ma si forma un'ampia gamma di metaboliti idrossilati e metilati. Questi metaboliti si trovano sia in forma libera che in forma coniugata

con glucuronidi e solfati. La velocità di clearance metabolica dell'etinilestradiolo è di circa 5 ml/min/kg.

In vitro, estinilestradiolo è un inibitore reversibile di CYP2C19, CYP1A1 e CYP1A2 così come anche un inibitore basato sul meccanismo di CYP3A4/5, CYP2C8 e CYP2J2.

Eliminazione

L'etinilestradiolo non viene escreto in forma immodificata in quantità significative. I metaboliti dell'etinilestradiolo vengono escreti con un rapporto urina/bile di 4:6. L'emivita dell'escrezione dei metaboliti è di circa un giorno.

Condizioni allo stato stazionario

Le condizioni allo stato stazionario vengono raggiunte durante la seconda metà del ciclo terapeutico ed i livelli sierici di estinilestradiolo si accumulano secondo un fattore di circa 2,0 – 2,3.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In animali da laboratorio, gli effetti di drospirenone ed etinilestradiolo sono stati limitati a quelli associati alla sua azione farmacologica riconosciuta. In particolare, gli studi sulla tossicità riproduttiva hanno evidenziato effetti embriotossici e fetotossici negli animali, considerati specifici per le specie impiegate. Ad esposizioni a drospirenone ed etinilestradiolo che superavano quelli terapeutici, sono stati osservati effetti sulla differenziazione sessuale nei feti di ratto, ma non in quelli di scimmie.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa (attivo):

Lattosio monoidrato

Amido di mais

Amido di mais, pregelatinizzato

Macrogol copolimero a innesto di poli(vinil alcool)

Magnesio stearato

Rivestimento con film (attivo):

Poli(vinil alcool)

Titanio biossido (E171)

Talco

Macrogol 3350

Lecitina (soia)

Nucleo della compressa (placebo):

Cellulosa, microcristallina

Lattosio anidro

Amido di mais, pregelatinizzato

Magnesio stearato

Silice, colloidale anidra

Rivestimento con film (placebo):

Poli(vinil alcool)

Titanio biossido (E171)

Macrogol 3350

Talco

Carminio d'indaco (E132)

Giallo chinolina (E104)

Ferro ossido nero (E172)

Giallo tramonto FCF (E110)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

DAYLETTE 3 mg/0,02 mg compresse rivestite con film (24 compresse rivestite con film e 4 compresse placebo) sono confezionate in blister in PVC/PE/PVDC-Al (incolore, trasparente). I blister vengono inseriti in un astuccio di cartone assieme al foglio illustrativo ad un astuccio per la conservazione ed adesivi con i giorni della settimana in ciascuna scatola.

Dimensioni delle confezioni:

1x(24+4) compresse rivestite con film

3x(24+4) compresse rivestite con film

6x(24+4) compresse rivestite con film

13x(24+4) compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gedeon Richter Plc
Gyömrői út 19-21
1103 Budapest
Ungheria

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

AIC n. 041167014 - "3 MG/0,02 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 1X24+4
COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 041167026 - "3 MG/0,02 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 3X24+4
COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 041167038 - "3 MG/0,02 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 6X24+4
COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 041167040 - "3 MG/0,02 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM"
13X24+4 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Giugno 2012/ Gennaio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco