

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Drovelis 3 mg/14,2 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa attiva rosa contiene 3 mg di drospirenone ed estetrolo monoidrato equivalente a 14,2 mg di estetrolo.

Ogni compressa di placebo bianca non contiene principi attivi.

Eccipiente con effetto noto

Ogni compressa attiva rosa contiene 40 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa di placebo bianca contiene 68 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

La compressa rivestita con film attiva è rosa, rotonda, con diametro di 6 mm, biconvessa, con un logo a forma di goccia impresso su un lato.

La compressa rivestita con film di placebo è bianca o biancastra, rotonda, con diametro di 6 mm, biconvessa, con un logo a forma di goccia impresso su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccezione orale.

La decisione di prescrivere Drovelis deve tenere in considerazione i fattori di rischio attuali di ogni singola donna, in particolare quelli relativi alla tromboembolia venosa (TEV), e il rischio di TEV associato a Drovelis in confronto ad altri contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia e modo di somministrazione

Come assumere Drovelis

Uso orale.

Deve essere assunta una compressa ogni giorno per 28 giorni consecutivi. La compressa deve essere presa ogni giorno alla stessa ora circa, se necessario, con un po' di liquido, seguendo l'ordine indicato sul blister. Ogni confezione inizia con 24 compresse attive rosa, seguite da 4 compresse di placebo bianche. Ogni confezione successiva viene iniziata il giorno dopo l'ultima compressa della confezione precedente.

Sono fornite etichette adesive che riportano i 7 giorni della settimana. Sul blister va applicata l'etichetta del giorno della settimana in cui si comincia ad assumere la prima compressa.

Il sanguinamento da sospensione inizia generalmente dopo 2-3 giorni dall'inizio delle compresse di placebo bianche e può essere che non sia ancora terminato all'inizio della nuova confezione. Vedere "Controllo del ciclo" al paragrafo 4.4.

Come iniziare l'assunzione di Drovelis

- *Nessun trattamento contraccettivo ormonale (nel mese precedente)*

L'assunzione delle compresse deve iniziare il primo giorno del ciclo mestruale naturale, cioè il primo giorno delle mestruazioni e in tal caso non è necessario adottare ulteriori misure contraccettive.

Se la prima compressa viene assunta nei giorni da 2 a 5 delle mestruazioni della donna, questo medicinale non sarà efficace fino a dopo i primi 7 giorni consecutivi di assunzione delle compresse attive rosa. Durante questi primi 7 giorni deve pertanto essere utilizzato un metodo contraccettivo di barriera affidabile, come un preservativo. Prima di iniziare Drovelis deve essere considerata la possibilità di gravidanza.

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

La donna deve assumere Drovelis preferibilmente il giorno successivo all'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente i principi attivi) del contraccettivo orale combinato precedente, al più tardi il giorno successivo all'intervallo libero da pillola o con assunzione di compresse di placebo del contraccettivo orale combinato precedente.

In caso di anello vaginale o cerotto transdermico, la donna deve iniziare ad assumere Drovelis preferibilmente il giorno della rimozione del dispositivo, al più tardi il giorno previsto per l'applicazione successiva.

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

Il passaggio dalla pillola progestinica può avvenire in un giorno qualsiasi (da un impianto o IUS nel giorno della rimozione e da un contraccettivo iniettabile il giorno nel quale sarebbe stata prevista l'iniezione successiva); in tutti questi casi, alla donna deve essere consigliato di utilizzare un metodo di barriera aggiuntivo per i primi 7 giorni consecutivi di assunzione delle compresse.

- *Dopo un aborto nel primo trimestre di gravidanza*

La donna può iniziare l'assunzione immediatamente. In tal caso non è necessario adottare ulteriori misure contraccettive.

- *Dopo un parto o un aborto nel secondo trimestre di gravidanza*

Alla donna deve essere consigliata l'assunzione tra il giorno 21 e il giorno 28 dopo un parto o dopo un aborto nel secondo trimestre di gravidanza. In caso di inizio più tardivo, alla donna deve essere consigliato l'uso di un metodo di barriera aggiuntivo per i primi 7 giorni. Tuttavia, se sono già avvenuti rapporti sessuali, prima di iniziare l'uso del contraccettivo ormonale combinato deve essere esclusa una gravidanza, oppure la donna deve attendere la comparsa del primo ciclo mestruale.

Per l'uso durante l'allattamento vedere paragrafo 4.6.

Gestione delle compresse dimenticate

Le compresse di placebo bianche nell'ultima fila del blister possono essere ignorate. Tuttavia devono essere scartate per evitare di prolungare involontariamente la fase delle compresse di placebo.

I seguenti consigli si riferiscono solo **alla dimenticanza delle compresse attive rosa**.

In caso di ritardo **inferiore a 24** ore nell'assunzione di una qualsiasi compressa attiva rosa, la protezione contraccettiva non è ridotta. La donna deve assumere la compressa dimenticata non appena se ne ricorda e quindi assumere le compresse successive all'ora abituale.

In caso di ritardo **superiore a 24** ore nell'assunzione di una qualsiasi compressa attiva rosa, la protezione contraccettiva può essere ridotta. Il comportamento da tenere in caso di dimenticanza delle compresse si basa su due regole fondamentali:

1. l'intervallo raccomandato per le compresse senza ormoni è di 4 giorni; l'assunzione delle compresse non deve mai essere interrotta per più di 4 giorni;
2. sono necessari sette giorni di assunzione ininterrotta di compresse attive rosa per una soppressione adeguata dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio.

Di conseguenza, nella pratica quotidiana possono essere seguite le raccomandazioni indicate di seguito.

Giorno 1-7

La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente. Quindi continua ad assumere le compresse all'ora abituale. Inoltre, fino a che non siano trascorsi 7 giorni di assunzione ininterrotta di compresse attive rosa, deve essere utilizzato un metodo di barriera, ad esempio un preservativo. In caso di rapporti sessuali nei 7 giorni precedenti, deve essere considerata l'eventualità di una gravidanza. Quante più compresse sono state dimenticate e quanto più vicino sono alla fase placebo, tanto maggiore è il rischio di gravidanza.

Giorno 8-17

La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente. Quindi continua ad assumere le compresse all'ora abituale. Se la donna ha assunto correttamente le compresse nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata, non è necessario adottare ulteriori misure contraccettive. Tuttavia, se ha dimenticato più di 1 compressa, la donna deve essere istruita ad adottare ulteriori misure precauzionali fino a che non siano trascorsi 7 giorni di assunzione ininterrotta di compresse attive rosa.

Giorno 18-24

Il rischio di affidabilità ridotta è imminente per la vicinanza della fase di assunzione delle compresse di placebo. Tuttavia, modificando lo schema di assunzione delle compresse, si può ancora prevenire la ridotta protezione contraccettiva. Attenendosi ad una delle due opzioni seguenti non è quindi necessario adottare ulteriori misure contraccettive, a condizione che la donna abbia assunto correttamente tutte le compresse nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata. In caso contrario, deve attenersi alla prima delle due opzioni e adottare ulteriori misure precauzionali nei 7 giorni successivi di assunzione ininterrotta di compresse attive rosa.

1. La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente. Quindi continua ad assumere le compresse all'ora abituale, fino a terminare le compresse attive rosa. Le 4 compresse di placebo bianche dell'ultima fila devono essere scartate. Il blister successivo deve essere iniziato immediatamente. È improbabile che si verifichi un sanguinamento da sospensione fino al termine delle compresse attive rosa della seconda confezione, ma durante l'assunzione delle compresse attive rosa possono manifestarsi spotting o sanguinamento da rottura.
2. La donna può anche essere istruita a interrompere l'assunzione delle compresse attive rosa del blister in uso. In tal caso, deve assumere le compresse di placebo bianche dell'ultima fila per un

massimo di 4 giorni, compresi i giorni in cui si è dimenticata di assumere le compresse, e quindi proseguire con il blister successivo.

Se la donna ha dimenticato di assumere qualche compressa e conseguentemente non presenta sanguinamento da sospensione nella fase delle compresse di placebo, deve essere considerata l'eventualità di una gravidanza.

Avvertenze in caso di disturbi gastrointestinali

In caso di disturbi gastrointestinali severi (ad es. vomito o diarrea), l'assorbimento dei principi attivi può essere incompleto e devono essere adottate misure contraccettive addizionali. In caso di vomito entro 3-4 ore dopo l'assunzione di una compressa attiva rosa, deve essere assunta al più presto una nuova compressa (sostitutiva). Se possibile, la nuova compressa attiva rosa deve essere assunta entro 24 ore dall'ora di assunzione abituale. Qualora siano trascorse più di 24 ore dall'ultima assunzione di una compressa, si applicano le istruzioni relative alla dimenticanza delle compresse riportate nel paragrafo 4.2 "*Gestione delle compresse dimenticate*" se applicabile. Se la donna non desidera modificare lo schema abituale di assunzione, deve prendere la compressa o le compresse attive rosa aggiuntive da un altro blister.

Come posticipare un sanguinamento da sospensione

Per ritardare le mestruazioni, la donna deve proseguire con un altro blister di Drovelis senza assumere le compresse di placebo bianche della confezione attuale. Il ciclo può essere prolungato nella misura desiderata, fino al termine delle compresse attive rosa della seconda confezione. Nella fase di prolungamento del ciclo la donna potrà presentare sanguinamento da rottura o spotting. L'assunzione regolare di Drovelis viene quindi ripresa dopo la fase delle compresse di placebo.

Per spostare le mestruazioni a un giorno della settimana diverso da quello previsto dallo schema di assunzione attuale, la donna può accorciare la fase delle compresse di placebo di quanti giorni desidera. Quanto più breve sarà l'intervallo, tanto maggiore sarà il rischio che non si verifichi il sanguinamento da sospensione e che si manifestino sanguinamento da rottura e spotting durante l'assunzione della confezione successiva (come avviene quando si ritarda la mestruazione).

Popolazioni speciali

Anziani

Drovelis non è indicato dopo la menopausa.

Compromissione renale

Drovelis non è stato specificamente studiato in pazienti con compromissione renale. Drovelis è controindicato in donne con insufficienza renale severa (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi clinici con Drovelis in pazienti con compromissione epatica. Drovelis è controindicato in donne con malattia epatica severa, fintanto che i valori della funzionalità epatica non sono tornati alla normalità (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

Drovelis è indicato solo dopo il menarca. La sicurezza e l'efficacia di Drovelis nelle adolescenti di età inferiore ai 16 anni non è stata stabilita. Non ci sono dati disponibili.

4.3 Controindicazioni

Poiché non sono ancora disponibili dati epidemiologici riguardanti i contraccettivi ormonali combinati (COC) contenenti estetrolo, le controindicazioni dei COC contenenti etinilestradiolo sono considerate valide anche per Drovelis. I COC non devono essere utilizzati nelle seguenti condizioni. Se una qualsiasi delle condizioni seguenti dovesse verificarsi per la prima volta durante l'uso di Drovelis, l'assunzione del medicinale deve essere immediatamente interrotta.

- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)
 - TEV – TEV in atto (sotto terapia con anticoagulanti) o all’anamnesi (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP]).
 - Predisposizione nota, ereditaria o acquisita, alla tromboembolia venosa, come resistenza alla proteina C attivata (APC) (fattore V Leiden incluso), deficit di antitrombina III, deficit di proteina C, deficit di proteina S.
 - Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4).
 - Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di fattori di rischio multipli (vedere paragrafo 4.4).
- Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)
 - TEA – TEA in atto, anamnesi di tromboembolia arteriosa (ad es. infarto miocardico [IM]) o condizione prodromica (ad es. angina pectoris).
 - Malattia cerebrovascolare – ictus in atto, anamnesi di ictus o condizione prodromica (ad es. attacco ischemico transitorio [TIA]).
 - Predisposizione nota, ereditaria o acquisita, alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
 - Anamnesi di emicrania con sintomi neurologici focali.
 - Rischio elevato di tromboembolia arteriosa dovuto a fattori di rischio multipli (vedere paragrafo 4.4) o presenza di un singolo fattore di rischio grave come:
 - diabete mellito con sintomi vascolari;
 - ipertensione severa;
 - dislipoproteinemia severa.
- Presenza o anamnesi di malattia epatica severa fino al ritorno alla normalità dei valori di funzionalità epatica.
- Insufficienza renale severa o insufficienza renale acuta.
- Presenza o anamnesi di tumori epatici (benigni o maligni).
- Tumori maligni dipendenti da steroidi sessuali noti o sospetti (ad es. tumori degli organi genitali o della mammella).
- Emorragia vaginale non diagnosticata.
- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego

Avvertenze

In presenza di una qualsiasi delle condizioni o dei fattori di rischio citati di seguito, la possibilità di utilizzare Drovelis deve essere discussa con la donna prima che decida di iniziare ad usare Drovelis.

In caso di peggioramento o prima comparsa di una qualsiasi delle condizioni o dei fattori di rischio citati, la donna deve essere avvisata di contattare il proprio medico per stabilire se l’uso di Drovelis debba essere interrotto. Tutti i dati riportati di seguito si basano sui dati epidemiologici ottenuti con COC contenenti etinilestradiolo. Drovelis contiene estetrolo. Poiché non sono ancora disponibili dati epidemiologici riguardanti i COC contenenti estetrolo, le avvertenze sono considerate valide anche per Drovelis.

In caso di TEV o TEA sospetta o confermata, l’uso di COC deve essere interrotto. Se viene iniziata una terapia anticoagulante, avviare un’adeguata contracccezione alternativa non ormonale, a causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarine).

Disturbi circolatori

Rischio di TEV

L’uso di qualsiasi COC aumenta il rischio di TEV rispetto al mancato uso. **I prodotti che contengono una bassa dose di etinilestradiolo (<50 µg di etinilestradiolo) in associazione a levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati al rischio più basso di TEV. Non è ancora nota l’entità del rischio di Drovelis in confronto a questi medicinali a rischio più basso. La decisione di**

utilizzare un qualsiasi medicinale diverso da quelli notoriamente associati al rischio più basso di TEV deve essere presa esclusivamente dopo un colloquio con la donna, per assicurarsi che abbia compreso il rischio di TEV associato ai COC, come i fattori di rischio attuali influenzino tale rischio e che il rischio di TEV è più alto nel primo anno del primo utilizzo.

Inoltre, vi sono alcune evidenze che suggeriscono che il rischio è maggiore se l'uso di un COC viene ripreso dopo un'interruzione di 4 settimane o più.

Tra le donne che non utilizzano un COC e che non sono in gravidanza circa 2 su 10.000 sviluppano una TEV nell'arco di un anno. Tuttavia, ogni singola donna può presentare un rischio molto più elevato, a seconda dei propri fattori di rischio preesistenti (vedere in basso).

Gli studi epidemiologici in donne che utilizzano contraccettivi ormonali combinati a basse dosi (<50 µg di etinilestradiolo) hanno evidenziato che, su 10.000 donne, da 6 a 12 sviluppano una TEV in un anno.

Si ritiene¹ che su 10.000 donne che usano un COC contenente etinilestradiolo e drospirenone, da 9 a 12 sviluppino una TEV nell'arco di un anno; questo rispetto a circa 6² donne su 10.000 che utilizzano un COC contenente levonorgestrel.

Non è ancora nota l'entità del rischio di TEV associato a COC contenenti estetrolo e drospirenone in confronto al rischio legato ai COC contenenti levonorgestrel a basse dosi.

Il numero di TEV per anno con i COC a basse dosi è inferiore al numero atteso nelle donne durante la gravidanza o nel periodo post-parto.

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

In casi estremamente rari nelle donne che utilizzavano COC è stata segnalata trombosi a carico di altri vasi sanguigni, ad es. delle vene e arterie epatiche, mesenteriche, renali o retiniche.

Fattori di rischio per la TEV

Il rischio di complicanze tromboemboliche venose nelle donne che utilizzano COC può aumentare considerevolmente in una donna che presenta ulteriori fattori di rischio, in particolare se i fattori di rischio sono multipli (vedere tabella 1).

Drovelis è controindicato se la donna presenta fattori di rischio multipli che comportano un rischio elevato 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 tal caso deve essere tenuto in considerazione il rischio complessivo di TEV. Se il rapporto beneficio/rischio è considerato negativo, non deve essere prescritto alcun COC (vedere paragrafo 4.3).

Tabella 1. Fattori di rischio per la TEV

Fattore di rischio	Commento
Obesità (indice di massa corporea [IMC] superiore a 30 kg/m ²).	Il rischio aumenta considerevolmente con l'aumento dell'IMC. Questo aspetto è particolarmente importante in presenza di altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata, chirurgia maggiore, qualsiasi intervento chirurgico alle	In tali situazioni è opportuno interrompere l'uso della pillola (in caso di interventi di chirurgia elettiva, almeno quattro settimane in

¹Tali incidenze sono state stimate dalla totalità dei dati degli studi epidemiologici, utilizzando i rischi relativi per i diversi prodotti rispetto ai COC contenenti levonorgestrel.

² Punto medio dell'intervallo pari a 5-7 per 10.000 donne/anno, basato su un rischio relativo per i COC contenenti levonorgestrel in confronto al mancato uso pari a circa 2,3-3,6

<p>gambe o alla pelvi, neurochirurgia o trauma maggiore.</p> <p>Nota: anche un'immobilizzazione temporanea, come i viaggi in aereo >4 ore, può essere un fattore di rischio per la TEV, in particolare nelle donne che presentano altri fattori di rischio.</p>	<p>anticipo) e non riprenderlo prima che siano trascorse due settimane dopo la completa mobilitazione. Per evitare una gravidanza non voluta deve essere utilizzato un altro metodo contraccettivo.</p> <p>Se l'uso di Drovelis non è stato precedentemente interrotto, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.</p>
<p>Anamnesi familiare positiva (TEV in un fratello/sorella o genitore in particolare in età relativamente giovane, ad es., prima dei 50 anni).</p>	<p>In caso di sospetta predisposizione ereditaria, la donna deve consultare uno specialista prima che si decida l'uso di un qualsiasi COC.</p>
<p>Altre condizioni mediche associate a TEV.</p>	<p>Neoplasia maligna, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremico-emolitica, malattia infiammatoria intestinale cronica (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.</p>
<p>Età più avanzata</p>	<p>In particolare sopra i 35 anni.</p>

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

L'aumento del rischio di tromboembolia in gravidanza e soprattutto nelle 6 settimane di puerperio deve essere tenuto in considerazione (per informazioni su "Gravidanza e allattamento" vedere paragrafo 4.6).

Sintomi di TEV (TVP ed EP)

Qualora si presentino sintomi, le donne devono essere istruite a rivolgersi con urgenza al medico e a informare l'operatore sanitario dell'uso di un COC.

I sintomi di TVP possono comprendere:

- tumefazione unilaterale della gamba e/o del piede o lungo una vena della gamba;
- dolore o sensibilità eccessiva alla gamba, che può manifestarsi solo stando in piedi o durante la deambulazione;
- calore eccessivo della gamba interessata; arrossamento o alterazione del colore della cute della gamba.

I sintomi di EP possono includere:

- respiro affannoso o respiro rapido inspiegabile a esordio improvviso;
- tosse improvvisa che può essere associata con emottisi;
- dolore toracico pungente;
- grave sensazione di stordimento o capogiro;
- battito cardiaco rapido o irregolare.

Alcuni di questi sintomi (ad es. "respiro affannoso" e "tosse") sono non-specifici e possono essere erroneamente interpretati come eventi più comuni o meno severi (ad es. infezioni delle vie respiratorie).

Altri segni di occlusione vascolare possono includere: dolore improvviso, gonfiore e lieve colorazione bluastra di un'estremità.

Se l'occlusione interessa l'occhio, i sintomi possono comprendere un offuscamento indolore della vista che può progredire fino alla perdita della vista. Talvolta la perdita della vista può verificarsi quasi immediatamente.

Rischio di TEA

Gli studi epidemiologici hanno associato l'uso dei COC a un aumento del rischio di tromboembolia arteriosa (infarto miocardico [IM]) o accidente cerebrovascolare (ad es. attacco ischemico transitorio, ictus). Gli eventi tromboembolici arteriosi possono essere fatali.

Fattori di rischio per la TEA

Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un accidente cerebrovascolare nelle donne che utilizzano COC aumenta nelle donne con fattori di rischio (vedere tabella 2). Drovelis è controindicato se una donna presenta un singolo fattore di rischio grave o fattori di rischio multipli di TEA che comportano un rischio elevato 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 tal caso deve essere tenuto in considerazione il rischio complessivo. Se il rapporto beneficio/ rischio è considerato negativo, non deve essere prescritto alcun COC (vedere paragrafo 4.3).

Tabella 2. Fattori di rischio per la TEA

Fattore di rischio	Commento
Età avanzata	In particolare sopra i 35 anni.
Fumo	Alle donne deve essere raccomandato di non fumare se desiderano utilizzare un COC. Alle donne di età superiore ai 35 anni che continuano a fumare deve essere vivamente consigliato l'uso di un metodo contraccettivo differente.
Iperensione	
Obesità (IMC superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente con l'aumento dell'IMC. Di particolare importanza nelle donne che presentano fattori di rischio aggiuntivi.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa pregressa in un fratello/sorella o genitore soprattutto se in età relativamente giovane, ad es. prima dei 50 anni)	In caso di sospetta predisposizione ereditaria, la donna deve consultare uno specialista prima che si decida l'uso di un qualsiasi COC.
Emicrania	Un aumento della frequenza o della severità dell'emicrania durante l'uso di COC (che può essere prodromico a un evento cerebrovascolare) può essere un motivo per interromperne immediatamente l'uso.
Altre condizioni mediche associate a eventi avversi vascolari	Diabete mellito, iperomocisteinemia, cardiopatia valvolare e fibrillazione atriale, dislipoproteinemia e lupus eritematoso sistemico.

Sintomi di TEA

Qualora si presentino sintomi, le donne devono essere istruite a rivolgersi con urgenza al medico e a informare l'operatore sanitario dell'uso di un COC.

I sintomi di un accidente cerebrovascolare possono comprendere:

- intorpidimento o debolezza improvvisi al viso, al braccio o alla gamba, soprattutto da un solo lato del corpo;
- improvvisa difficoltà a camminare, capogiro, perdita dell'equilibrio o della coordinazione;
- improvvisa confusione o difficoltà a parlare o a comprendere;
- improvvisa difficoltà visiva a carico di uno o entrambi gli occhi;
- cefalea improvvisa, severa o prolungata senza causa nota;
- perdita di coscienza o svenimento con o senza crisi convulsiva.

Sintomi temporanei suggeriscono che l'evento è un attacco ischemico transitorio (TIA).

I sintomi di infarto miocardico (IM) possono comprendere:

- dolore, fastidio, pressione, pesantezza, sensazione di costrizione od oppressione al torace, al braccio o sotto lo sterno;
- fastidio che si irradia al dorso, alla mascella, alla gola, al braccio, allo stomaco;
- sensazione di pienezza, indigestione o strozzamento;
- sudorazione, nausea, vomito o capogiro;
- estrema debolezza, ansia o respiro affannoso;
- battito cardiaco rapido o irregolare.

Tumori

In alcuni studi epidemiologici è stato riportato un aumento del rischio di carcinoma della cervice nelle donne che utilizzano COC contenenti etinilestradiolo per periodi prolungati (>5 anni), ma è ancora controverso quanto questi dati siano attribuibili ad altri fattori confondenti, come ad es. il comportamento sessuale e il virus del papilloma umano (HPV).

Con l'uso di COC a dosi superiori (50 µg di etinilestradiolo), il rischio di carcinoma dell'endometrio e di carcinoma ovarico è ridotto. Resta da confermare se ciò sia valido anche per i COC contenenti estetrolo.

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha mostrato che esiste un rischio relativo lievemente aumentato (RR = 1,24) di diagnosi di carcinoma mammario nelle donne che attualmente utilizzano COC contenenti etinilestradiolo. Il rischio aggiuntivo scompare gradualmente nei 10 anni successivi all'interruzione dell'uso di COC. Poiché il carcinoma mammario è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni d'età, il maggiore numero di diagnosi di carcinoma mammario nelle donne che utilizzano o hanno utilizzato di recente COC è basso in relazione al rischio complessivo di carcinoma mammario. Il carcinoma mammario diagnosticato nelle donne che utilizzano o hanno utilizzato COC tende in genere ad essere in uno stadio clinicamente meno avanzato del carcinoma diagnosticato nelle donne che non li hanno mai utilizzati. L'aumento del rischio osservato può essere dovuto a una diagnosi più precoce del carcinoma mammario nelle donne che utilizzano COC, agli effetti biologici dei COC o a una combinazione di questi due fattori.

In casi rari sono stati segnalati tumori epatici benigni e, ancora più raramente, tumori epatici maligni nelle donne che utilizzavano COC contenenti etinilestradiolo. In casi isolati, questi tumori hanno causato emorragie intra-addominali con pericolo di vita. Un tumore epatico deve quindi essere considerato nella diagnosi differenziale in presenza di dolore severo in sede addominale superiore, aumento di volume del fegato o segni di emorragia intra-addominale nelle donne che utilizzano COC.

Epatite C

Nel corso di studi clinici con pazienti trattati per infezione da virus dell'epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirina, aumenti di ALT superiori a 5 volte il limite superiore della norma si sono verificati con frequenza significativamente maggiore nelle donne che utilizzavano medicinali contenenti etinilestradiolo, come i COC. Inoltre, anche in pazienti trattate con glecaprevir/pibrentasvir, sono stati osservati aumenti di ALT in donne che utilizzavano medicinali contenenti etinilestradiolo come i COC. Le donne che utilizzavano medicinali contenenti estrogeni diversi da etinilestradiolo presentavano una frequenza di aumenti di ALT simile a

quella delle donne che non ricevevano alcun estrogeno; tuttavia, a causa del numero limitato di donne che assumevano questi estrogeni di altro tipo, è necessaria prudenza in caso di co-somministrazione con il regime terapeutico di associazione costituito da ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina e anche con il regime a base di glecaprevir/pibrentasvir. Vedere anche il paragrafo 4.5.

Altre condizioni

Il componente progestinico in Drovelis, drospirenone, è un antagonista di aldosterone, con proprietà di risparmiatore di potassio. Nella maggior parte dei casi non è previsto alcun aumento dei livelli di potassio. In uno studio clinico con drospirenone, tuttavia, in alcuni pazienti con insufficienza renale lieve o moderata e uso concomitante di medicinali risparmiatori di potassio, i livelli sierici di potassio sono leggermente aumentati, ma non in modo significativo, durante l'assunzione di 3 mg di drospirenone per 14 giorni. Pertanto, si raccomanda di controllare il potassio sierico durante il primo ciclo di trattamento con Drovelis nelle pazienti che presentano insufficienza renale e un potassio sierico pretrattamento nell'intervallo di riferimento superiore, e in particolare durante l'uso concomitante di medicinali risparmiatori di potassio. Vedere anche il paragrafo 4.5.

Le donne con ipertrigliceridemia o anamnesi familiare positiva per l'ipertrigliceridemia possono avere un rischio aumentato di pancreatite durante l'uso di COC.

Sebbene siano stati osservati lievi aumenti della pressione arteriosa in molte donne che utilizzavano COC, gli aumenti clinicamente rilevanti sono rari. Non è stata stabilita una correlazione tra l'uso di COC e l'ipertensione clinica. Tuttavia, se si sviluppa un'ipertensione clinicamente significativa e duratura durante l'uso di un COC, è prudente che il medico sospenda l'assunzione delle compresse e tratti l'ipertensione. Se appropriato, l'uso di COC può essere ripreso se vengono raggiunti valori pressori normali con la terapia anti-ipertensiva.

L'insorgenza o il deterioramento delle seguenti condizioni sono stati segnalati in caso di gravidanza e uso di COC, ma l'evidenza di una correlazione con l'uso di COC non è definitiva: ittero e/o prurito associati a colestasi; formazione di calcoli biliari; porfiria; lupus eritematoso sistemico; sindrome uremico-emolitica; corea di Sydenham; herpes gestazionale; perdita dell'udito correlata a otosclerosi.

Gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi dell'angioedema ereditario e acquisito. La presenza di una disfunzione epatica acuta o cronica può rendere necessaria l'interruzione dell'uso dei COC fino al ritorno alla normalità dei marker di funzionalità epatica. Una recidiva di ittero colestatico verificatosi per la prima volta durante la gravidanza o l'uso pregresso di steroidi sessuali rende necessaria l'interruzione dell'uso dei COC.

Benché i COC possano avere un effetto sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio, non vi è evidenza di una necessità di modificare il regime terapeutico nelle donne diabetiche che utilizzano COC a basse dosi (contenenti <50 µg di etinilestradiolo). Tuttavia, le donne diabetiche devono essere monitorate con attenzione, in particolare nella prima fase di assunzione di un COC.

Durante l'uso dei COC è stato segnalato il peggioramento di depressione endogena, epilessia, malattia di Crohn e colite ulcerosa.

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

Occasionalmente può verificarsi cloasma, in particolare nelle donne con anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette durante l'uso dei COC.

Esame/consulto medico

Prima di iniziare o riprendere l'uso di Drovelis deve essere raccolta l'anamnesi completa (comprendente l'anamnesi familiare) e si deve escludere una gravidanza. Deve essere misurata la

pressione arteriosa e deve essere effettuato un esame obiettivo che tenga conto delle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e avvertenze (vedere paragrafo 4.4). È importante attirare l'attenzione della donna sulle informazioni riguardanti la trombosi venosa e arteriosa, comprendenti il rischio associato a Drovelis in confronto al rischio legato ad altri COC, i sintomi di TEV e TEA, i fattori di rischio noti e le misure da adottare in caso di sospetta trombosi. La donna deve inoltre essere istruita a leggere con attenzione il foglio illustrativo e ad attenersi alle istruzioni. La frequenza e la natura degli esami devono essere basate sulle linee guida standard e adattate alle esigenze individuali di ogni donna. Le donne devono essere informate che i contraccettivi ormonali non proteggono dall'infezione dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e/o dalla sindrome dell'immunodeficienza acquisita (AIDS) e da altre malattie a trasmissione sessuale.

Efficacia ridotta

L'efficacia dei COC può essere ridotta in caso di dimenticanza delle compresse (vedere paragrafo 4.2), disturbi gastrointestinali durante l'assunzione delle compresse attive rosa (vedere paragrafo 4.2) o trattamenti concomitanti con altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Controllo del ciclo

Con tutti i COC si possono verificare perdite di sangue irregolari (spotting o sanguinamenti), in particolare nei primi mesi di utilizzo. Pertanto, la valutazione di qualsiasi perdita ematica irregolare è significativa solo dopo un intervallo di adattamento di circa tre cicli. Sanguinamento non previsto o spotting si sono verificati nel 14-20% delle donne che utilizzavano Drovelis. La maggior parte di questi episodi riguardava solo lo spotting.

Se le irregolarità persistono o si verificano dopo cicli in precedenza regolari, devono essere considerate cause non ormonali e sono indicate procedure diagnostiche adeguate per escludere la presenza di neoplasie maligne o di una gravidanza. Può essere necessario un raschiamento.

In una piccola percentuale di donne (6-8%), potrebbe non verificarsi sanguinamento da sospensione durante la fase delle compresse di placebo. Se il sanguinamento da sospensione è assente e Drovelis è stato assunto secondo le istruzioni descritte al paragrafo 4.2, è improbabile che la donna sia in gravidanza. Tuttavia, prima di continuare l'uso di Drovelis deve essere esclusa la gravidanza, se Drovelis non è stato assunto come prescritto o in caso di assenza di due sanguinamenti da sospensione consecutivi.

Analisi di laboratorio

L'uso di steroidi contraccettivi può influire sui risultati di determinate analisi di laboratorio, tra cui i parametri biochimici della funzionalità epatica, tiroidea, surrenale e renale, i livelli plasmatici delle proteine (carrier), ad es. della globulina che lega i corticosteroidi (CBG) e le frazioni lipidiche/lipoproteiche, i parametri del metabolismo dei carboidrati e i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni rientrano, in genere, negli intervalli dei valori normali di laboratorio. Drospirenone causa un aumento dell'attività della renina plasmatica e dell'aldosterone plasmatico indotta dalla sua lieve attività antimineralcorticoide.

Eccipienti

Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nota: consultare le informazioni prescrittive dei medicinali somministrati in concomitanza per individuare potenziali interazioni.

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali su Drovelis

Possono verificarsi interazioni con medicinali che inducono enzimi microsomiali, determinando un aumento della clearance degli ormoni sessuali, che può portare a sanguinamento da rottura e/o mancata contraccezione.

- *Gestione*

L'induzione enzimatica può essere osservata già dopo pochi giorni di trattamento. La massima induzione enzimatica si osserva generalmente entro poche settimane. Dopo la cessazione della terapia con il medicinale, l'induzione enzimatica può mantenersi per circa 4 settimane.

- *Trattamento a breve termine*

Le donne in trattamento con medicinali che inducono enzimi devono usare temporaneamente un metodo di barriera o un altro metodo contraccettivo in aggiunta ai COC. Il metodo di barriera deve essere utilizzato durante tutto il periodo della terapia con il medicinale concomitante e per 28 giorni dopo la sua interruzione. Se la terapia con il medicinale continua oltre il termine delle compresse attive rosa nella confezione di COC, le compresse di placebo bianche devono essere smaltite e la confezione successiva di COC deve essere iniziata immediatamente.

- *Trattamento a lungo termine*

Nelle donne in trattamento a lungo termine con principi attivi che sono induttori di enzimi epatici, si raccomanda un altro metodo contraccettivo affidabile, non ormonale.

In letteratura sono state riportate le seguenti interazioni.

Medicinali che aumentano la clearance dei COC (induzione enzimatica), ad es.:

barbiturici, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifampicina e medicinali per l'HIV (ad es. ritonavir, nevirapina ed efavirenz) e probabilmente anche felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato e prodotti contenenti erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

Medicinali con effetti variabili sulla clearance dei COC:

quando co-somministrate con i COC, molte associazioni di inibitori della proteasi HIV e inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, tra cui associazioni con inibitori dell'HCV, possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di estrogeni e progestinici. In alcuni casi l'effetto di questi cambiamenti può essere clinicamente rilevante.

Pertanto devono essere consultate le informazioni prescrittive dei medicinali per l'HIV/HCV somministrati in concomitanza per individuare potenziali interazioni ed eventuali raccomandazioni al riguardo. In caso di qualsiasi dubbio le donne in trattamento con inibitori della proteasi o inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa devono utilizzare un ulteriore metodo contraccettivo di barriera.

Medicinali che riducono la clearance dei COC (inibitori enzimatici):

La rilevanza clinica delle potenziali interazioni con gli inibitori enzimatici rimane sconosciuta. La somministrazione concomitante di forti inibitori del CYP3A4 può aumentare le concentrazioni plasmatiche di estrogeni o progestinici o di entrambi.

- *Potenziali interazioni con drospirenone*

In uno studio a dose multipla, con l'associazione drospirenone (3 mg/die) / etinilestradiolo (0,02 mg/die), la somministrazione concomitante di ketoconazolo, potente inibitore del CYP3A4, per 10 giorni ha aumentato l'area sotto la curva durante un periodo di 24 ore ($AUC_{(0-24\text{h})}$) di drospirenone di 2,7 volte (e di 1,4 volte per etinilestradiolo).

- *Potenziali interazioni con estetrolo*

Estetrolo è prevalentemente glucuronidato dall'enzima UGT2B7 (UDP-glucuronosiltransferasi) (vedere paragrafo 5.2 "Proprietà farmacocinetiche"). Non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti con estetrolo e acido valproico, forte inibitore di UGT.

Effetti di Drovelis su altri medicinali

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

Sulla base di studi di inibizione *in vitro* e studi di interazione *in vivo* su volontarie che utilizzavano omeprazolo, simvastatina e midazolam come substrato del marker, è improbabile un'interazione di drospirenone a dosi di 3 mg con il metabolismo di altri principi attivi.

Sulla base di studi di inibizione *in vitro*, un'interazione di estetrolo contenuto in Drovelis con il metabolismo di altri principi attivi è improbabile.

Interazioni farmacodinamiche

L'uso concomitante con i medicinali per HCV contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirina, può aumentare il rischio di aumenti di ALT nelle donne che utilizzano medicinali contenenti etinilestradiolo, come i COC (vedere paragrafo 4.4). Le donne che utilizzavano medicinali contenenti estrogeni diversi da etinilestradiolo presentavano una frequenza di aumenti di ALT simile a quella delle donne che non ricevevano alcun estrogeno; tuttavia, a causa del numero limitato di donne che assumevano questi estrogeni di altro tipo, è necessaria prudenza in caso di co-somministrazione con il regime terapeutico di associazione costituito da ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina e anche con il regime a base di glecaprevir/pibrentasvir (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti senza compromissione della funzione renale, l'uso concomitante di drospirenone e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) non ha mostrato un effetto significativo sul potassio sierico. Tuttavia, l'uso concomitante di Drovelis con antagonisti di aldosterone o diuretici risparmiatori di potassio non è stato studiato. In questo caso, i livelli sierici di potassio devono essere testati durante il primo ciclo di trattamento. Vedere anche il paragrafo 4.4.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Drovelis non è indicato durante la gravidanza.

Se si verifica una gravidanza durante l'assunzione di Drovelis, l'ulteriore assunzione deve essere interrotta.

I dati relativi all'uso di Drovelis in donne in gravidanza sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dell'esperienza sugli animali, non possono essere esclusi effetti dannosi dovuti a un'azione ormonale dei principi attivi.

L'aumentato rischio di TEV nel periodo postparto deve essere tenuto in considerazione al momento di riprendere l'uso di Drovelis (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

Allattamento

Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte materno e possono avere effetti sul bambino.

L'allattamento può essere influenzato dai COC, perché questi possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. Pertanto, l'uso dei COC non deve essere raccomandato fino allo svezzamento completo e alle donne che desiderano allattare deve essere proposto un metodo contraccettivo alternativo.

Fertilità

Drovelis è indicato per la contraccezione orale. Per informazioni sul ripristino della fertilità, vedere paragrafo 5.1.

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

Drovelis non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate con Drovelis sono metrorragia (4,3%), cefalea (3,2%), acne (3,2%), emorragia vaginale (2,7%) e dismenorrea (2,4%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse che sono state identificate sono elencate di seguito (vedere tabella 3).
Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e raggruppate per frequenza utilizzando la seguente convenzione: comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) e raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabella 3. Elenco delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni		Infezione fungina Infezione vaginale Infezione delle vie urinarie	Mastite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Fibroadenoma mammario
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Disturbi dell'appetito	Iperkaliemia Ritenzione di liquidi
Disturbi psichiatrici	Disturbi e alterazioni dell'umore ⁽¹⁾ Disturbi della libido	Depressione ⁽²⁾ Disturbo ansioso ⁽³⁾ Insonnia Disturbo delle emozioni ⁽⁴⁾ Stress	Nervosismo
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Emicrania Capogiro Parestesia Sonnolenza	Amnesia

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro
Patologie dell'occhio			Compromissione della vista Visione offuscata Occhio secco
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini
Patologie vascolari		Vampata di calore	Ipertensione Trombosi venosa Tromboflebite Ipotensione Vena varicosa
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale Nausea	Distensione addominale Vomito Diarrea	Malattia da reflusso gastroesofageo Colite Disturbo della motilità gastrointestinale Stipsi Dispepsia Flatulenza Bocca secca Tumefazione del labbro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Acne	Alopecia Iperidrosi ⁽⁵⁾ Malattia della pelle ⁽⁶⁾	Dermatite ⁽⁷⁾ Disturbo della pigmentazione ⁽⁸⁾ Irsutismo Seborrea Prurito Gonfiore del volto Orticaria Alterazione del colore della pelle
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore dorsale	Spasmi muscolari Fastidio agli arti Gonfiore articolare Dolore agli arti
Patologie renali e urinarie			Spasmo della vescica Odore urinario anormale
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali			Gravidanza ectopica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolore mammario Metrorragia Emorragia vaginale Dismenorrea Menorragia	Sanguinamento da sospensione anormale ⁽⁹⁾ Tumefazione mammaria Patologia vulvovaginale ⁽¹⁰⁾ Secrezione vaginale Sindrome premestruale Massa in sede mammaria ⁽¹¹⁾ Spasmo uterino Emorragia uterina	Cisti ovarica Disturbi della lattazione Patologia endometriale Sanguinamento uterino anomalo Dolore pelvico Patologia del capezzolo Alterazione del colore della mammella

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro
		Menometrorragia Dispareunia	Sanguinamento coitale
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Stanchezza Edema Dolore toracico Sensazione di anormalità	Malessere ⁽¹²⁾ Dolore Ipertermia
Esami diagnostici	Fluttuazione del peso	Enzimi epatici aumentati Lipidi anomali	Pressione arteriosa aumentata Prova di funzionalità renale anormale Potassio ematico aumentato Glucosio ematico aumentato Emoglobina diminuita Ferritina sierica diminuita Sangue nelle urine

⁽¹⁾ tra cui labilità affettiva, rabbia, euforia, irritabilità, umore alterato e sbalzi di umore

⁽²⁾ tra cui umore depresso, sintomi depressivi, tendenza a piangere facilmente e depressione

⁽³⁾ tra cui agitazione, ansia, disturbo d'ansia generalizzato e attacchi di panico

⁽⁴⁾ tra cui disturbi emotivi, stress emotivo e pianto

⁽⁵⁾ tra cui sudorazioni notturne, iperidrosi e sudore freddo

⁽⁶⁾ tra cui pelle secca, eruzione cutanea e tumefazione cutanea

⁽⁷⁾ tra cui dermatite ed eczema

⁽⁸⁾ tra cui cloasma e iperpigmentazione della pelle

⁽⁹⁾ tra cui sanguinamenti anomali, inclusa, amenorrea, disturbi mestruali, mestruazioni irregolari, oligomenorrea e polimenorrea

⁽¹⁰⁾ tra cui odore della vagina, fastidio vulvovaginale, secchezza vulvovaginale, dolore vulvovaginale, prurito vulvovaginale e sensazione di bruciore vulvovaginale

⁽¹¹⁾ tra cui massa in sede mammaria e alterazioni fibrocistiche della mammella

⁽¹²⁾ tra cui malessere e performace status diminuito

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Nelle donne che utilizzavano COC è stato osservato un aumento del rischio di eventi trombotici e tromboembolici arteriosi e venosi, comprendenti infarto miocardico, ictus, attacchi ischemici transitori, trombosi venosa ed embolia polmonare; tali eventi sono discussi più dettagliatamente al paragrafo 4.4.

In donne che utilizzavano COC sono stati segnalati i seguenti eventi avversi, che sono discussi nella sezione 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso:

- disturbi tromboembolici venosi;
- disturbi tromboembolici arteriosi;
- ipertensione;
- tumori epatici;
- comparsa o peggioramento di condizioni per cui l'associazione con l'uso di COC non è conclusiva: malattia di Crohn, colite ulcerosa, epilessia, fibroma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistemico, herpes gestazionale, corea di Sydenham, sindrome emolitico-uremica, ittero colestatico;
- cloasma;
- la presenza di una disfunzione epatica acuta o cronica può rendere necessaria l'interruzione dell'uso dei COC fino al ritorno alla normalità dei marker di funzionalità epatica;

- Gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi dell'angioedema ereditario e acquisito.

La frequenza della diagnosi di carcinoma mammario è aumentata minimamente tra le donne che utilizzano COC. Poiché il carcinoma mammario è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni d'età, il numero maggiore è basso in relazione al rischio complessivo di carcinoma mammario. Non è noto un rapporto di causa con l'uso di COC. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

Interazioni

Sanguinamento da rottura e/o mancata contracccezione possono risultare da interazioni di altri medicinali (induttori enzimatici) con contraccettivi orali (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 riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non vi è ancora stata nessuna esperienza di sovradosaggio con Drovelis. Sulla base dell'esperienza generale con i contraccettivi orali combinati, i sintomi che possono presumibilmente manifestarsi in caso di sovradosaggio di compresse attive rosa sono nausea, vomito e sanguinamento da sospensione. Il sanguinamento da sospensione può verificarsi nelle ragazze anche prima del menarca, se assumono accidentalmente il medicinale. Non vi sono antidoti e il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori dell'apparato genitale, progestinici ed estrogeni, associazioni fisse, codice ATC: G03AA18

Meccanismo d'azione

Drovelis contiene l'estrogeno estetrolo e il progestinico drospirenone. Estetrolo è un estrogeno prodotto esclusivamente durante la gravidanza dal fegato fetale umano.

Estetrolo dimostra attività anti-gonadotropa caratterizzata da una diminuzione dose-dipendente nei livelli sierici sia dell'ormone follicolo-stimolante (FSH) sia dell'ormone luteinizzante (LH).

Il progestinico drospirenone possiede proprietà progestiniche, anti-gonadotrope, anti-androgene nonché lievi proprietà anti-mineralcorticoidi e non ha nessuna attività estrogenica, glucocorticoide o anti-glucocorticoide. Queste proprietà sono farmacologicamente simili all'ormone naturale progesterone.

L'effetto contraccettivo di Drovelis si basa sull'interazione di vari fattori, il più importante dei quali è l'inibizione dell'ovulazione.

Efficacia e sicurezza clinica

Sono stati effettuati due studi clinici a livello globale, uno studio cardine in UE/Russia e uno studio di supporto negli Stati Uniti, in donne di età compresa tra i 16 e i 50 anni per 13 cicli/1 anno.

Nello studio cardine UE/Russia sono stati rilevati i seguenti indici di Pearl nelle donne di età compresa tra 18 e 35 anni, in base a un totale di 14.759 cicli in cui sono stati esclusi i cicli con un metodo contraccettivo sostitutivo e i cicli senza attività sessuale:
insuccesso del metodo: 0,26 (limite superiore intervallo di confidenza al 95% 0,77);
insuccesso del metodo ed errore dell'utilizzatrice: 0,44 (limite superiore intervallo di confidenza al 95% 1,03);

Lo studio negli Stati Uniti ha rilevato indici di Pearl più elevati rispetto a quanto osservato nello studio UE/Russia. È noto che gli indici di Pearl degli studi condotti negli Stati Uniti sono più alti rispetto a quanto osservato negli studi UE, ma la causa di questa discrepanza è sconosciuta.

In uno studio randomizzato in aperto, il 97% delle donne nel gruppo Drovelis ha dimostrato un ritorno dell'ovulazione entro la fine del ciclo di post-trattamento.

L'analisi istologica dell'endometrio è stata valutata in un sottogruppo di donne (n=108) in uno studio clinico dopo un massimo di 13 cicli di trattamento. Non vi sono stati risultati anomali.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Drovelis in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la contraccezione orale (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Estetrolo

Assorbimento

Estetrolo è assorbito rapidamente dopo l'ingestione. Dopo l'assunzione di Drovelis, sono raggiunte concentrazioni plasmatiche di picco medie di 17,9 ng/mL 0,5-2 ore dopo una singola ingestione. L'esposizione complessiva a estetrolo è simile indipendentemente dall'assunzione di cibo. La C_{max} di estetrolo è ridotta di circa il 50% dopo l'assunzione di cibo.

Distribuzione

Estetrolo non si lega alla SHBG. Estetrolo ha mostrato un legame moderato alle proteine plasmatiche umane (da 45,5% a 50,4%) e all'albumina sierica umana (58,6%) e bassi livelli di legame per l'alfa-glicoproteina umana (11,2%). Estetrolo è distribuito equamente tra globuli rossi e plasma.

Studi *in vitro* hanno indicato che estetrolo è un substrato della P-gp e dei trasportatori BCRP. È comunque improbabile che la somministrazione concomitante di farmaci che influenzano l'attività di P-gp e BCRP possa causare un'interazione farmacologica clinicamente rilevante con estetrolo.

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale, estetrolo va incontro a un esteso metabolismo di fase 2 per formare glucuronide e coniugati di solfato. I due principali metaboliti estetrolo-3-glucuronide e estetrolo-16-glucuronide hanno un'attività estrogena trascurabile. UGT2B7 è l'isoforma dominante di UGT, coinvolta nella biotrasformazione di estetrolo in un glucuronide diretto. Estetrolo è sottoposto a processi di sulfazione, principalmente da estrogene sulfotransferasi specifica (SULT1E1).

Eliminazione

È stato osservato che l'emivita di eliminazione terminale ($t_{1/2}$) di estetrolo è di circa 24 ore in condizioni di stato stazionario.

In seguito alla somministrazione di una singola soluzione orale di 15 mg di [14 C]-estetrolo, circa il 69% della radioattività recuperata totale è stata rilevata nelle urine e il 21,9% nelle feci.

Linearità/non linearità

Quando Drovelis è somministrato da 1 a 5 volte la dose, i livelli plasmatici di estetrolo non mostrano nessuno scostamento rilevante dalla proporzionalità alla dose, dopo singola somministrazione e nelle condizioni di stato stazionario.

Condizioni di stato stazionario

Lo stato stazionario è raggiunto dopo 5 giorni. La C_{max} di estetrolo è di circa 17,9 ng/mL e viene raggiunta 0,5-2 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni sieriche medie sono di 2,46 ng/mL. L'accumulo è molto limitato con area sotto la curva (AUC) giornaliera allo stato stazionario maggiore del 60% dopo una singola dose.

Drospirenone

Assorbimento

Drospirenone è assorbito rapidamente e quasi completamente. Dopo l'assunzione di Drovelis, si raggiunge una C_{max} di circa 48,7 ng/mL in circa 1-3 ore in seguito a ingestione multipla. La biodisponibilità è compresa tra 76 e 85%. L'esposizione complessiva a drospirenone è simile indipendentemente dall'assunzione di cibo prima o dopo l'assunzione della compressa di Drovelis.

Distribuzione

Drospirenone è legato all'albumina sierica e non si lega a SHBG o CBG. Solo il 3-5% delle concentrazioni sieriche totali del principio attivo è presente come steroide libero. Il volume medio apparente di distribuzione di drospirenone è $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

Dopo somministrazione orale di Drovelis, i livelli sierici di drospirenone diminuiscono con un'emivita di eliminazione terminale osservata di circa 34 ore. Il tasso di clearance metabolica di drospirenone nel siero è $1,5 \pm 0,2$ mL/min/kg. Drospirenone è escreto solo in tracce in forma immodificata. I metaboliti di drospirenone sono escreti con le feci e le urine in un rapporto di escrezione di circa 1,2-1,4. Il $t_{1/2}$ dell'escrezione dei metaboliti con urine e feci è di circa 40 ore.

Linearità/non linearità

I livelli plasmatici di drospirenone non mostrano nessuno scostamento rilevante dalla proporzionalità alla dose oltre l'intervallo posologico di 3-15 mg, sia dopo singola somministrazione che in condizioni di stato stazionario.

Condizioni di stato stazionario

Lo stato stazionario è raggiunto dopo 10 giorni. La C_{max} di drospirenone di circa 48,7 ng/mL è raggiunta dopo circa 1-3 ore in seguito alla somministrazione. La concentrazione media durante lo stato stazionario nell'arco di un periodo di somministrazione di 24 ore è di circa 22 ng/mL. L'accumulo è molto limitato, con AUC giornaliera allo stato stazionario maggiore dell'80% rispetto a dopo una singola dose.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi per valutare l'effetto della malattia renale sulla farmacocinetica di estetrolo. In uno studio condotto con 3 mg di drospirenone in monoterapia somministrato per via orale per 14 giorni, i livelli sierici di drospirenone allo stato stazionario in donne con compromissione renale lieve (clearance della creatinina (CL_{cr}) = 50-80 mL/min) erano paragonabili a quelli di donne con funzionalità renale normale. I livelli sierici di drospirenone erano in media del 37% superiori nelle

donne con compromissione renale moderata (CLcr = 30-50 mL/min) rispetto a quelli in donne con funzionalità renale normale.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi per valutare l'effetto della malattia epatica sulla farmacocinetica di estetrolo. In uno studio a dose singola, la clearance orale di drospirenone (CL/F) era ridotta di circa il 50% nei volontari con compromissione epatica moderata rispetto a quelli con funzione epatica normale.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di estetrolo e drospirenone nelle adolescenti post-menarca (al di sotto dei 16 anni di età) dopo l'assunzione di Drovelis non è stata studiata.

Altre popolazioni speciali

Gruppi etnici

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di estetrolo o drospirenone in donne giapponesi e caucasiche dopo somministrazione di una dose singola di Drovelis.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità a dosi ripetute con estetrolo, drospirenone o la loro associazione hanno indicato gli effetti estrogeni e gestageni attesi.

A esposizioni maggiori di quelle delle donne che usano Drovelis (~27 volte in più per estetrolo e ~3,5 volte in più per drospirenone), sono stati osservati nelle scimmie cambiamenti istologici a livello ventricolare, senza effetti clinici, in seguito a somministrazione ripetuta dell'associazione.

Studi di tossicità riproduttiva su ratti e conigli condotti con estetrolo hanno dimostrato effetti embriotossici e fetotossici negli animali a esposizioni clinicamente rilevanti, possibilmente dipendenti da effetti uterotonici nella fase tardiva della gestazione.

Non sono stati condotti studi di genotossicità e carcinogenicità con l'associazione. Estetrolo e drospirenone non sono considerati genotossici. Tuttavia è noto che, a causa della loro azione ormonale, gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di alcuni tessuti e tumori ormone-dipendenti.

Studi di valutazione del rischio ambientale con drospirenone hanno dimostrato che drospirenone può rappresentare un rischio per l'ambiente acquatico (vedere paragrafo 6.6). Gli studi di valutazione del rischio ambientale con l'estetrolo, compreso il pesce medaka giapponese, hanno esteso il test di riproduzione di una generazione indicando che l'esposizione ambientale prevista all'estetrolo non influirà sull'ecosistema acquatico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse rivestite con film attive rosa

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Sodio amido glicolato

Amido di mais

Povidone K30

Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento della compressa

Ipromellosa (E464)

Idrossipropilcellulosa (E463)

Talco (E553b)

Olio di semi di cotone idrogenato

Biossido di titanio (E171)

Ossido di ferro rosso (E172)

Compresse rivestite con film placebo bianche

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Amido di mais

Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento della compressa

Ipromellosa (E464)

Idrossipropilcellulosa (E463)

Talco (E553b)

Olio di semi di cotone idrogenato

Biossido di titanio (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC trasparente/alluminio contenente 28 compresse rivestite con film (24 compresse attive rosa e 4 compresse di placebo bianche) in una scatola con un astuccio di conservazione e 1, 3, 6 o 13 etichette adesive per i giorni della settimana.

Confezioni: 28 (1 × 28), 84 (3 × 28), 168 (6 × 28) e 364 (13 × 28) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

I medicinali contenenti drospirenone possono costituire un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3).

Il medicinale non utilizzato e 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

EU/1/21/1547/001

EU/1/21/1547/002

EU/1/21/1547/003

EU/1/21/1547/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19/05/2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Germania

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungheria

Mithra Pharmaceuticals CDMO SA
Zoning de l'arbre Saint-Michel
Rue de l'Expansion 57
4400 Flémalle
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio del lotto in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Drovelis in ogni Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà concordare con l'Autorità nazionale competente il contenuto e il formato del materiale educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e tutti gli altri aspetti del programma.

I materiali educativi sono mirati a fornire una guida su come gestire il rischio di eventi tromboembolici.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà assicurarsi che in ogni Stato membro in cui Drovelis è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/chi li assiste, i quali possono prescrivere, dispensare o usare il prodotto, abbiano l'accesso a:

- lista di controllo per i prescrittori;
- scheda informativa per le donne.

La lista di controllo per i prescrittori ha lo scopo di avviare una discussione tra il prescrittore e la donna per valutare l'idoneità a ricevere Drovelis, in particolare in merito alla presenza di alcune controindicazioni o fattori di rischio per gli eventi tromboembolici.

La lista di controllo per i prescrittori deve contenere i seguenti elementi chiave:

- punti da affrontare nel consulto (rischio di tromboembolia con i COC, effetto dei fattori di rischio intrinseco, allerta per segni e sintomi di una trombosi);
- lista di controllo delle controindicazioni;
- lista di controllo dei fattori di rischio;
- promemoria per avvisare le donne in merito alle situazioni in cui il rischio di tromboembolia risulti aumentato e di allertare l'operatore sanitario che si è in trattamento con un COC.

La scheda informativa per le donne viene fornita come parte del confezionamento del prodotto, e il relativo testo è incluso nell'allegato III. La scheda informativa per le donne è volta a fornire alle donne informazioni sul rischio di tromboembolia associata alla pillola contraccettiva orale combinata, sui fattori di rischio noti, nonché su segni e sintomi di tromboembolia venosa e arteriosa e a sottolineare l'importanza del rilevamento precoce di qualsiasi evento tromboembolico.