

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo 0,02 mg/3 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti:

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 44 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film rosa, rotonde, piane, 5,7x3,5 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccezione orale

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Via di somministrazione: uso orale.

Come prendere Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo

Le compresse devono essere assunte ogni giorno approssimativamente alla stessa ora, se necessario con un po' di liquido, nell'ordine indicato sul blister. Deve essere assunta una compressa al giorno per 21 giorni consecutivi. Ogni confezione successiva va iniziata dopo un intervallo di 7 giorni senza compresse, durante il quale in genere si verifica un'emorragia da interruzione. L'emorragia inizia abitualmente entro 2-3 giorni dall'assunzione dell'ultima compressa e potrebbe non essere terminata prima dell'inizio della confezione successiva.

Come iniziare a usare Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo

- Nessun uso precedente di contraccettivi ormonali (nell'ultimo mese)

L'assunzione delle compresse deve iniziare nel giorno 1 del ciclo naturale (ovvero il primo giorno del flusso mestruale).

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

Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo deve essere iniziato preferibilmente nel giorno successivo all'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente principi attivi) del contraccettivo orale combinato precedente, ma al più tardi nel giorno successivo all'intervallo abituale senza compresse o di assunzione di compresse contenenti placebo del contraccettivo orale combinato precedente. Nel caso in cui in precedenza venisse usato un anello vaginale o un cerotto transdermico, si deve iniziare a usare Etinilestradiolo e

drospirenone Aurobindo preferibilmente nel giorno della rimozione, ma al più tardi nel giorno in cui sarebbe dovuta avvenire l'applicazione successiva.

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

Si può passare in qualsiasi giorno dalla pillola contenente solo progestinico (da un impianto o un sistema intrauterino nel giorno della sua rimozione; da un contraccettivo iniettabile nel giorno in cui sarebbe programmata l'iniezione successiva), ma in tutti questi casi occorre informare della necessità di usare un metodo a barriera supplementare per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

- Dopo un aborto nel primo trimestre di gravidanza

Si può iniziare immediatamente. In tal caso, non si devono prendere misure contraccettive supplementari.

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

Occorre avvisare di iniziare tra il 21° e il 28° giorno dopo il parto o l'aborto nel secondo trimestre di gravidanza. Se si inizia più tardi, occorre informare della necessità di utilizzare un metodo a barriera per i primi 7 giorni. Tuttavia, se ha già avuto luogo un rapporto sessuale, la gravidanza deve essere esclusa prima dell'effettivo inizio del contraccettivo orale combinato oppure si deve attendere il primo ciclo mestruale.

Per le donne che allattano al seno, vedere paragrafo 4.6.

Gestione delle compresse dimenticate

Se si assume qualsiasi compressa con **meno di 12 ore** di ritardo, la protezione contraccettiva non è ridotta. Si deve assumere la compressa dimenticata non appena la si ricordi e si devono assumere le compresse successive all'orario consueto.

Se si assume qualsiasi compressa con **più di 12 ore** di ritardo, la protezione contraccettiva potrebbe essere ridotta. La gestione delle compresse dimenticate può essere guidata dalle due seguenti regole di base:

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

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

- Settimana 1

L'ultima compressa dimenticata deve essere assunta non appena la si ricordi, anche se significa assumere due compresse contemporaneamente. Successivamente, occorre continuare ad assumere le compresse all'orario consueto. Per i 7 giorni successivi deve essere inoltre utilizzato un metodo a barriera, ad esempio un preservativo. Se ha avuto luogo un rapporto sessuale nei 7 giorni precedenti, va presa in considerazione la possibilità di una gravidanza. Maggiore è il numero di compresse dimenticate e più vicine sono all'intervallo consueto senza compresse, maggiore è il rischio di gravidanza.

- Settimana 2

L'ultima compressa dimenticata deve essere assunta non appena la si ricordi, anche se significa assumere due compresse contemporaneamente. Successivamente, occorre continuare ad assumere le compresse all'orario consueto. Non è necessario impiegare alcun metodo contraccettivo supplementare, a condizione che, nei 7 giorni precedenti alla prima compressa dimenticata, le compresse siano state assunte correttamente. Tuttavia, se le compresse dimenticate sono più di una, si deve raccomandare l'impiego di precauzioni supplementari per 7 giorni.

- Settimana 3

Il rischio di affidabilità ridotta è elevato a causa dell'imminente intervallo di 7 giorni senza compresse. Tuttavia, regolando lo schema di assunzione delle compresse, è ancora possibile prevenire la riduzione della protezione contraccettiva. Adottando una delle due opzioni seguenti, non è pertanto necessario prendere misure contraccettive supplementari, purché nei 7 giorni precedenti alla prima compressa dimenticata tutte le

compresse siano state assunte correttamente. In caso contrario, ci si dovrà attenere alla prima di queste due opzioni e prendere inoltre precauzioni supplementari per i 7 giorni successivi.

1. L'ultima compressa dimenticata deve essere assunta non appena la si ricordi, anche se significa assumere due compresse contemporaneamente. Successivamente, occorre continuare ad assumere le compresse all'orario consueto. Il blister successivo deve essere iniziato non appena venga terminato quello in corso, ovvero senza intervallo tra i blister. È improbabile che si manifesti l'emorragia da interruzione fino alla fine del secondo blister, ma potrebbero verificarsi perdite o metrorragia da interruzione nei giorni di assunzione delle compresse.
2. È possibile in alternativa raccomandare di interrompere l'assunzione delle compresse del blister in corso. In tal caso, si dovrà attendere un intervallo di 7 giorni senza compresse, compresi i giorni delle compresse dimenticate, quindi si dovrà proseguire con il blister successivo.

Se vengono dimenticate più compresse e successivamente non si manifesta emorragia da interruzione nel primo intervallo normale senza compresse, va presa in considerazione la possibilità di una gravidanza.

Raccomandazioni in caso di disturbi gastrointestinali

In caso di gravi disturbi gastrointestinali (ad esempio vomito o diarrea), l'assorbimento potrebbe non essere completo e devono essere adottate misure contraccettive supplementari. Se entro 3-4 ore dall'assunzione della compressa si verifica vomito, deve essere assunta una nuova compressa (sostitutiva) non appena possibile. La nuova compressa deve essere assunta entro 12 ore dall'orario consueto di assunzione delle compresse, se possibile. Se sono trascorse più di 12 ore, si applica la raccomandazione relativa alle compresse dimenticate, riportata al paragrafo 4.2 "Gestione delle compresse dimenticate". Se non si desidera modificare lo schema abituale di assunzione delle compresse, si dovranno assumere le compresse necessarie da un altro blister.

Come posticipare una emorragia da interruzione

Per posticipare un ciclo, si deve continuare con un altro blister di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo, saltando l'intervallo senza compresse. L'assunzione delle compresse può essere prolungata per quanto desiderato fino alla fine della seconda confezione. Durante questo periodo di tempo, è possibile che si manifestino metrorragia da interruzione o perdite. Dopo il consueto intervallo di 7 giorni senza compresse, si riprende regolarmente l'assunzione di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo.

Per spostare il ciclo mestruale in modo che abbia inizio un giorno della settimana diverso da quello consueto, si può suggerire di abbreviare il successivo intervallo senza compresse di quanti giorni si desidera. Più breve è l'intervallo, maggiore è il rischio che non si verifichi l'emorragia da interruzione e si manifestino poi metrorragia da interruzione e perdite durante l'uso della confezione successiva (come quando si posticipa un ciclo).

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi orali combinati non devono essere utilizzati in presenza di una qualsiasi delle condizioni elencate di seguito. Se una qualsiasi di queste condizioni compare per la prima volta durante l'uso del contraccettivo orale combinato, il medicinale deve essere interrotto immediatamente.

- Anamnesi o episodio in atto di trombosi venosa (trombosi venosa profonda, embolia polmonare)
- Anamnesi o episodio in atto di trombosi arteriosa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris e attacco ischemico transitorio)
- Anamnesi o episodio in atto di accidente cerebrovascolare
- La presenza di un fattore di rischio grave o di più fattori di rischio per la trombosi arteriosa:
 - Diabete mellito con sintomi vascolari
 - Ipertensione grave
 - Dislipoproteinemia grave
- Predisposizione ereditaria o acquisita per la trombosi venosa o arteriosa, quale resistenza alla proteina C attivata, deficit di antitrombina III, deficit di proteina C, deficit di proteina S, iperomocistinememia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, anticoagulante lupoide)

- Presenza o anamnesi di epatopatia grave, finché i valori di funzionalità epatica non sono tornati nella norma
- Grave insufficienza renale o insufficienza renale acuta
- Presenza o anamnesi di tumori epatici (benigni o maligni)
- Malignità accertate o sospette da ormoni sessuali steroidei (ad esempio degli organi genitali o della mammella)
- Sanguinamento vaginale non diagnosticato
- Anamnesi di emicrania con sintomi neurologici focali
- Ipersensibilità ai principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo compresse rivestite con film elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze

In presenza di una qualsiasi delle condizioni/fattori di rischio sotto citati, i benefici dell'uso del contraccettivo orale combinato devono essere valutati alla luce dei possibili rischi per ogni singola donna e discussi con lei prima che decida di iniziare a utilizzare il medicinale. In caso di aggravamento, esacerbazione o prima comparsa di una qualsiasi di queste condizioni o di questi fattori di rischio, la donna deve rivolgersi al proprio medico. Il medico deciderà se l'uso del contraccettivo orale combinato deve essere interrotto.

- Disturbi del sistema circolatorio

L'uso di qualsiasi contraccettivo orale combinato comporta un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non utilizzo. L'aumento del rischio di TEV è massimo durante il primo anno dall'inizio dell'assunzione di un contraccettivo orale combinato oppure quando si riprende l'uso del contraccettivo orale combinato dopo un intervallo senza pillola di almeno un mese.

Studi epidemiologici hanno mostrato che l'incidenza di TEV nelle donne senza fattori di rischio noti per la TEV, che utilizzano contraccettivi orali combinati contenenti estrogeno a basse dosi (<0,05 mg di etinilestradiolo), varia da circa 20 casi per 100.000 donne/anno (per i contraccettivi orali combinati contenenti levonorgestrel) a 40 casi per 100.000 donne/anno (per i contraccettivi orali combinati contenenti desogestrel/gestodene). L'incidenza è invece di 5-10 casi per 100.000 donne/anno in chi non utilizza questi contraccettivi e di 60 casi per 100.000 gravidanze. La TEV è letale nell'1-2 % dei casi.

Studi epidemiologici hanno mostrato che il rischio di TEV con i contraccettivi orali combinati contenenti drospirenone è più elevato rispetto ai contraccettivi orali combinati contenenti levonorgestrel (cosiddetti preparati di seconda generazione) e potrebbe essere simile al rischio con i contraccettivi orali combinati contenenti desogestrel/gestodene (cosiddetti preparati di terza generazione).

Studi epidemiologici hanno inoltre collegato l'uso dei contraccettivi orali combinati a un aumento del rischio di tromboembolia arteriosa (infarto miocardico, attacco ischemico transitorio).

Molto raramente è stata riferita trombosi in altri vasi sanguigni, ad es. vene e arterie epatiche, mesenteriche, renali, cerebrali o retiniche, nelle donne che fanno uso della pillola contraccettiva. Non vi è consenso in merito al fatto che la comparsa di questi eventi sia associata all'uso dei contraccettivi ormonali.

I sintomi di eventi trombotici/tromboembolici venosi o arteriosi o di accidenti cerebrovascolari possono comprendere:

- dolore e/o gonfiore insolito monolaterale di una gamba;
- grave dolore improvviso al torace, irradiato o meno al braccio sinistro;
- mancanza di respiro improvvisa;
- comparsa improvvisa di tosse;
- cefalea insolita, grave e prolungata;
- perdita improvvisa della vista, parziale o totale;
- diplopia;
- linguaggio indistinto o afasia;

- vertigini;
- collasso con o senza crisi convulsive focali;
- debolezza o intorpidimento molto pronunciato, che interessa improvvisamente un lato o una parte del corpo;
- disturbi motori;
- addome "acuto".

Il rischio di complicazioni tromboemboliche venose in chi utilizza contraccettivi orali combinati aumenta con:

- l'avanzare dell'età;
- anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o genitore, insorta a un'età relativamente giovane). Se si sospetta una predisposizione ereditaria, è necessario il consulto di uno specialista prima di decidere se usare qualsiasi contraccettivo orale combinato;
- immobilizzazione prolungata, intervento chirurgico maggiore, qualsiasi intervento chirurgico agli arti inferiori o trauma maggiore. In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso della pillola (in caso di intervento chirurgico di elezione almeno quattro settimane prima) e non riprenderlo fino a due settimane dopo la rimobilizzazione completa. Prendere in considerazione il trattamento antitrombotico nel caso in cui la pillola non sia stata preventivamente sospesa;
- obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m²);
- non vi è consenso sul possibile ruolo delle vene varicose e della tromboflebite superficiale nell'insorgenza o nella progressione della trombosi venosa.

Il rischio di complicazioni tromboemboliche arteriose o di accidente cerebrovascolare con l'uso di contraccettivi orali combinati aumenta con:

- l'avanzare dell'età;
- fumo (alle donne di età superiore ai 35 anni deve essere caldamente consigliato di non fumare se desiderano utilizzare un contraccettivo orale combinato);
- dislipoproteinemia;
- ipertensione;
- emicrania;
- obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m²);
- anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa in un fratello o genitore, insorta a un'età relativamente giovane). Se si sospetta una predisposizione ereditaria, è necessario il consulto di uno specialista prima di decidere se usare qualsiasi contraccettivo orale combinato;
- cardiopatia valvolare;
- fibrillazione atriale.

La presenza di un fattore di rischio serio o di più fattori di rischio per la malattia rispettivamente venosa o arteriosa può costituire anch'essa una controindicazione. Deve essere inoltre presa in considerazione la possibilità di una terapia anticoagulante. Le donne che fanno uso di contraccettivi orali combinati devono essere espressamente informate della necessità di rivolgersi al proprio medico in caso di possibili sintomi di trombosi. In caso di trombosi sospetta o accertata, l'uso del contraccettivo orale combinato deve essere interrotto. A causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarinici), deve essere iniziata una contraccezione alternativa adeguata.

Si deve tenere conto dell'aumento del rischio di tromboembolia nel puerperio (per informazioni su "Fertilità, gravidanza e allattamento", vedere paragrafo 4.6).

Altre condizioni mediche che sono state associate a eventi avversi di tipo vascolare comprendono diabete mellito, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremico-emolitica, malattia infiammatoria intestinale cronica (morbo di Crohn o colite ulcerosa) e anemia a cellule falciformi.

Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'utilizzo di un contraccettivo orale combinato (che potrebbe essere un prodromo di un evento cerebrovascolare) potrebbe costituire motivo per l'immediata sospensione del contraccettivo.

- Tumori

In alcuni studi epidemiologici è stato riferito un aumento del rischio di carcinoma della cervice in chi utilizza a lungo termine contraccettivi orali combinati (> 5 anni), ma continua a esserci controversia sulla misura in cui questi risultati siano attribuibili agli effetti di confondimento del comportamento sessuale e ad altri fattori quale il papilloma virus umano (HPV).

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha mostrato un lieve aumento del rischio relativo (RR=1,24) di carcinoma mammario tra le donne che stanno utilizzando contraccettivi orali combinati. Questo aumento del rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione del contraccettivo orale combinato. Poiché il carcinoma mammario è raro tra le donne di età inferiore ai 40 anni, il maggior numero di diagnosi di carcinoma mammario tra chi sta utilizzando o ha utilizzato di recente contraccettivi orali combinati è esiguo rispetto al rischio globale di carcinoma mammario. Questi studi non forniscono evidenze per un rapporto causa-effetto. Il pattern osservato di aumento del rischio potrebbe essere dovuto a una diagnosi più precoce di carcinoma mammario in chi fa uso di contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici dei contraccettivi orali combinati o a un insieme di entrambi i fattori. I carcinomi mammari diagnosticati in chi fa uso di contraccettivi orali combinati tendono a essere clinicamente meno avanzati rispetto a quelli diagnosticati in donne che non hanno mai utilizzato questi contraccettivi.

In casi rari, sono stati riferiti tumori benigni del fegato e, in casi ancora più rari, tumori maligni del fegato in chi fa uso di contraccettivi orali combinati. In casi isolati, questi tumori hanno causato emorragie intra-addominali potenzialmente letali. Se una donna che assume un contraccettivo orale combinato dovesse presentare grave dolore addominale nella parte alta dell'addome, ingrossamento epatico o segni indicativi di emorragia intra-addominale, nella diagnosi differenziale deve essere presa in considerazione la possibilità di un tumore epatico. L'uso di contraccettivi orali combinati contenenti dosi più elevate di ormoni (0,05 mg di etinilestradiolo) riduce il rischio di carcinoma dell'endometrio e dell'ovaio. Deve essere ancora confermato se ciò si applichi anche ai contraccettivi orali combinati contenenti dosi più basse di ormoni.

- Altre condizioni

Il componente progestinico di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo è un antagonista dell'aldosterone che possiede proprietà di risparmio di potassio. Nella maggior parte dei casi, non è atteso alcun aumento dei livelli di potassio. In uno studio clinico, tuttavia, in alcuni pazienti con compromissione lieve o moderata della funzionalità renale e uso concomitante di medicinali risparmiatori di potassio, i livelli sierici di potassio sono aumentati leggermente, ma non significativamente, durante l'assunzione di drospirenone. Si raccomanda pertanto di controllare il potassio sierico durante il primo ciclo di trattamento in pazienti che presentano insufficienza renale e un livello di potassio sierico pre-trattamento che ricade nella parte superiore dell'intervallo di riferimento, e in particolare durante l'uso concomitante di medicinali risparmiatori di potassio. Vedere anche paragrafo 4.5.

Le donne con ipertrigliceridemia, o anamnesi familiare di questo disturbo, possono essere a maggior rischio di pancreatite quando assumono contraccettivi orali combinati.

Sebbene siano stati riscontrati lievi aumenti della pressione arteriosa in molte donne che assumono contraccettivi orali combinati, gli aumenti clinicamente rilevanti sono rari. Solo in questi casi rari è giustificata un'interruzione immediata del contraccettivo orale combinato. Se, durante l'uso di un contraccettivo orale combinato in presenza di ipertensione pre-esistente, valori costantemente elevati della pressione arteriosa o un aumento significativo della pressione arteriosa non rispondono adeguatamente al trattamento antipertensivo, il contraccettivo orale combinato deve essere interrotto. Se considerato opportuno, l'uso del contraccettivo orale combinato può essere ripreso se la terapia antipertensiva permette di raggiungere valori di normotensione.

Durante la gravidanza e l'uso di contraccettivi orali combinati sono stati riferiti la comparsa o il peggioramento delle seguenti condizioni, ma l'evidenza di correlazione con i contraccettivi orali combinati non è conclusiva: ittero e/o prurito correlato a colestasi, calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitico-uremica, corea di Sydenham, *herpes gestationis*, perdita di udito legata a otosclerosi.

Nelle donne con angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi di angioedema.

Disturbi acuti o cronici della funzionalità epatica potrebbero richiedere l'interruzione dell'uso del contraccettivo orale combinato fino a quando i marcatori di funzionalità epatica non rientrino nella norma. La ricomparsa di ittero colestatico e/o prurito correlato a colestasi, manifestatosi in precedenza durante la gravidanza o durante l'uso precedente di steroidi sessuali, richiede l'interruzione dei contraccettivi orali combinati.

Sebbene i contraccettivi orali combinati possano esercitare un effetto sull'insulino-resistenza periferica e sulla tolleranza al glucosio, non esiste evidenza della necessità di modificare il regime terapeutico nelle donne diabetiche che utilizzano contraccettivi orali combinati a basso dosaggio (contenenti < 0,05 mg di etinilestradiolo). Le donne diabetiche devono tuttavia essere attentamente tenute sotto osservazione, in particolare nelle fasi iniziali di utilizzo del contraccettivo orale combinato.

Durante l'uso di contraccettivi orali combinati è stato riferito il peggioramento della depressione endogena, dell'epilessia, del morbo di Crohn e della colite ulcerosa.

Può manifestarsi occasionalmente cloasma, specialmente nelle donne con anamnesi di cloasma gravidico. Durante l'assunzione di contraccettivi orali combinati, le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette.

Questo medicinale contiene 44 mg di lattosio per compressa. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio che seguono un'alimentazione priva di lattosio, non devono assumere questo medicinale.

Visite mediche/consulti

Prima dell'inizio o della ripresa di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo occorre raccogliere un'anamnesi medica completa (compresa quella familiare) ed escludere lo stato di gravidanza. Deve essere misurata la pressione arteriosa e deve essere eseguito un esame obiettivo, guidato dalle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dalle avvertenze (vedere paragrafo 4.4.). È necessario inoltre istruire a leggere attentamente il foglio illustrativo e a seguire le raccomandazioni fornite. La frequenza e la natura delle visite mediche devono basarsi su linee guida consolidate e devono essere adattate ai singoli casi.

È necessario avvisare che i contraccettivi orali non proteggono nei confronti dell'infezione da HIV (AIDS), né di altre malattie a trasmissione sessuale.

Riduzione dell'efficacia

L'efficacia dei contraccettivi orali combinati può essere ridotta in caso, ad esempio, di dimenticanza di compresse (vedere paragrafo 4.2), di disturbi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.2) o di assunzione concomitante di altri farmaci (vedere paragrafo 4.5).

Riduzione del controllo del ciclo mestruale

Con tutti i contraccettivi orali combinati può manifestarsi sanguinamento irregolare (perdite o metrorragia da interruzione), in particolare durante i primi mesi di utilizzo. La valutazione di qualsiasi sanguinamento irregolare è pertanto significativa solo dopo un intervallo di adattamento di circa tre cicli.

Se le irregolarità persistono o si manifestano dopo cicli precedentemente regolari, vanno prese in considerazione cause non ormonali e sono indicate misure diagnostiche adeguate per escludere la presenza di tumori o di uno stato di gravidanza. Queste misure possono comprendere il raschiamento.

In alcune donne, durante l'intervallo senza compresse potrebbe non manifestarsi l'emorragia da interruzione. Se il contraccettivo orale combinato è stato assunto rispettando le istruzioni riportate nel paragrafo 4.2, è improbabile che sia in corso una gravidanza. Tuttavia, se il contraccettivo orale combinato non è stato assunto rispettando queste istruzioni precedentemente alla prima mancata emorragia da interruzione o in

caso in cui le emorragie da interruzione non verificatesi siano due, è necessario escludere lo stato di gravidanza prima di continuare l'assunzione del contraccettivo orale combinato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nota: occorre consultare le informazioni di prescrizione dei medicinali concomitanti per individuare possibili interazioni.

- Effetto di altri medicinali su Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo

Le interazioni tra i contraccettivi orali e altri medicinali possono indurre metrorragia da interruzione e/o fallimento della contraccezione. In letteratura sono state riferite le seguenti interazioni.

Metabolismo epatico

Possono verificarsi interazioni con farmaci induttori degli enzimi epatici, che possono determinare aumento della clearance degli ormoni sessuali [ad es. fenitoina, barbiturici, primidone, carbamazepina, rifampicina, bosentan e farmaci per l'HIV (ad es. ritonavir, nevirapina) ed eventualmente anche oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e prodotti contenenti erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)]. L'induzione enzimatica massima si osserva in genere dopo circa 10 giorni, ma successivamente può durare per almeno 4 settimane dopo l'interruzione della terapia farmacologica.

Interferenza con la circolazione enteroepatica

Sono stati riferiti fallimenti della contraccezione anche con l'uso di antibiotici, quali penicilline e tetracicline. Il meccanismo di questo effetto non è stato chiarito.

Gestione

Le donne trattate a breve termine con una qualsiasi delle suddette classi di farmaci o con i singoli principi attivi (farmaci che inducono gli enzimi epatici), a parte la rifampicina, devono utilizzare temporaneamente un metodo a barriera oltre al contraccettivo orale combinato, ovvero durante il periodo di somministrazione del medicinale concomitante e per 7 giorni dopo la sua interruzione.

Le donne trattate con rifampicina devono utilizzare un metodo a barriera oltre al contraccettivo orale combinato durante il periodo di somministrazione della rifampicina e per 28 giorni dopo la sua interruzione.

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

Le donne trattate con antibiotici (a parte la rifampicina, vedere sopra) devono usare il metodo a barriera fino a 7 giorni dopo l'interruzione del trattamento.

Se la somministrazione del farmaco concomitante prosegue oltre la fine delle compresse della confezione di blister del contraccettivo orale combinato, si deve iniziare la confezione successiva saltando l'intervallo abituale senza compresse.

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

- Effetto di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo su altri medicinali

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

In base a studi di inibizione *in vitro* e a studi di interazione *in vivo*, nelle volontarie che utilizzano omeprazolo, simvastatina e midazolam come substrati del marcatore, è improbabile che il drospirenone a dosi di 3 mg interagisca con il metabolismo di altri principi attivi.

- Altre interazioni

Nelle pazienti che non presentano insufficienza renale, l'uso concomitante di drospirenone e ACE-inibitori o FANS non ha mostrato un effetto significativo sul potassio sierico. Tuttavia, l'uso concomitante di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo con antagonisti dell'aldosterone o 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 paragrafo 4.4.

- Analisi di laboratorio

L'uso di contraccettivi steroidei può influenzare i risultati di determinate analisi di laboratorio, tra cui i parametri biochimici della funzionalità epatica, tiroidea, surrenale e renale, i livelli plasmatici di proteine (vettore), ad es. globulina di legame per i corticosteroidi e frazioni di lipidi/lipoproteine, parametri del metabolismo dei carboidrati e parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le alterazioni rimangono in genere entro l'intervallo normale di laboratorio. Il drospirenone causa un aumento dell'attività plasmatica della renina e un'induzione dell'aldosterone plasmatico in virtù della sua lieve attività antimineralecorticoide.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo non è indicato durante la gravidanza.

Se durante il trattamento con Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo si verifica una gravidanza, il medicinale deve essere immediatamente sospeso. Studi epidemiologici approfonditi non hanno rivelato né un aumento del rischio di difetti congeniti nei bambini nati da donne che hanno utilizzato contraccettivi orali combinati prima della gravidanza, né effetti teratogeni con l'assunzione non intenzionale di contraccettivi orali combinati nelle fasi iniziali della gravidanza.

Gli studi condotti sugli animali hanno mostrato effetti indesiderati durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). In base a questi dati sugli animali, non è possibile escludere effetti indesiderati dovuti all'azione ormonale dei principi attivi. Tuttavia, l'esperienza generale con i contraccettivi orali combinati durante la gravidanza non ha effettivamente mostrato evidenza di effetti indesiderati nella specie umana.

I dati disponibili sull'uso di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo durante la gravidanza sono troppo limitati per permettere di trarre conclusioni relative agli effetti negativi di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo sulla gravidanza e sulla salute del feto o del neonato. A oggi non sono disponibili dati epidemiologici di rilievo.

Allattamento

L'allattamento al seno può essere influenzato dai contraccettivi orali combinati in quanto questi possono ridurre la quantità del latte materno e modificarne la composizione. L'uso dei contraccettivi orali combinati deve pertanto essere sconsigliato fino al completo svezzamento del bambino. Piccole quantità di contraccettivi steroidei e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte materno durante l'uso dei contraccettivi orali combinati. Queste quantità possono causare effetti sul bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Per gli effetti indesiderati gravi che si verificano in chi fa uso di contraccettivi orali combinati, vedere paragrafo 4.4.

Durante l'uso di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo sono state segnalate le seguenti reazioni avverse al farmaco.

La seguente tabella riporta le reazioni avverse in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. Le frequenze sono basate sui dati ottenuti negli studi clinici.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza delle reazioni avverse		
	Comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Non comune da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raro da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Infezioni ed infestazioni		Candidiasi Herpes simplex	
Disturbi del sistema immunitario		Reazione allergica	Asma
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento dell'appetito	
Disturbi psichiatrici	Labilità emotiva	Depressione Nervosismo Disturbi del sonno	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Parestesia Vertigini	
Patologie dell'occhio		Alterazione della vista	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Ipoacusia
Patologie cardiache		Extrasistole Tachicardia	
Patologie vascolari		Embolia polmonare Ipertensione Ipotensione Emicrania Vene varicose	Tromboembolia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Faringite	
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Nausea Vomito Gastroenterite Diarrea Stipsi Disordini gastrointestinali	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Acne	Angioedema Alopecia Eczema Prurito Eruzione cutanea Cute secca Seborrea Disturbo cutaneo	Eritema nodoso Eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore al collo Dolore alle estremità Crampi muscolari	

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza delle reazioni avverse		
	Comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Non comune da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raro da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Patologie renali e urinarie		Cistite	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolore mammario Ingrossamento del seno Dolorabilità mammaria Dismenorrea Mettorragia	Neoplasia mammaria Mastopatia fibrocistica Galattorrea Cisti ovariche Vampate di calore Problemi mestruali Amenorrea Menorragia Candidiasi vaginale Vaginite Secrezioni genitali Disturbi vulvovaginali Secchezza vaginale Dolore pelvico Pap test sospetto Diminuzione della libido	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema Astenia Dolore Eccessiva sete Aumento della sudorazione	
Esami diagnostici	Aumento ponderale	Calo ponderale	

Viene utilizzato il termine MedDRA più appropriato per descrivere una determinata reazione, i suoi sinonimi e condizioni correlate.

In donne che utilizzano contraccettivi orali combinati sono stati segnalati i seguenti eventi avversi seri, che sono illustrati al paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego":

- Disturbi tromboembolici venosi;
- Disturbi tromboembolici arteriosi;
- Ipertensione;
- Tumori epatici;
- Comparsa o deterioramento di condizioni per le quali non è conclusiva un'associazione con l'uso di contraccettivi orali combinati: morbo di Crohn, colite ulcerosa, epilessia, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistemico, *herpes gestationis*, corea di Sydenham, sindrome emolitico-uremica, ittero colestatico
- Cloasma;
- Disturbi acuti o cronici della funzionalità epatica potrebbero richiedere l'interruzione dell'uso del contraccettivo orale combinato fino a quando i marcatori di funzionalità epatica non rientrino nella norma;
- Nelle donne con angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi di angioedema.

La frequenza della diagnosi di carcinoma mammario è aumentata molto lievemente in chi utilizza contraccettivi orali. Poiché il carcinoma mammario è raro tra le donne di età inferiore ai 40 anni, questo

maggior numero è esiguo rispetto al rischio globale di carcinoma mammario. Il rapporto causa-effetto con l'uso di contraccettivi orali combinati non è noto. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafi 4.3. e 4.4.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non si sono ancora verificati casi di sovradosaggio con Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo. Sulla base dell'esperienza generale con i contraccettivi orali combinati, in questa circostanza potrebbero verificarsi i seguenti sintomi: nausea, vomito e, nelle ragazze giovani, lieve sanguinamento vaginale. Non vi sono antidoti e l'ulteriore trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica (ATC): associazioni fisse di progestinici ed estrogeni.
Codice ATC: G03AA12

Indice di Pearl per l'insuccesso del metodo: 0,11 (limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95 % a due code: 0,60).

Indice globale di Pearl (insuccesso del metodo + insuccesso della paziente): 0,31 (limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95 % a due code: 0,91).

L'effetto contraccettivo di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo è basato sull'interazione di vari fattori, i più importanti dei quali sono l'inibizione dell'ovulazione e le modificazioni dell'endometrio.

Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo è un contraccettivo orale combinato contenente etinilestradiolo e il progestinico drospirenone. A dosaggio terapeutico, il drospirenone possiede anche proprietà antiandrogene e lievi proprietà antimineralcorticoidi. Non ha attività estrogenica, glucocorticoide e antiglicocorticoide. Questo conferisce al drospirenone un profilo farmacologico molto simile a quello dell'ormone naturale progesterone.

Alcuni studi clinici hanno indicato che le lievi proprietà antimineralcorticoidi di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo determinano un lieve effetto antimineralcorticoide.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Drospirenone

Assorbimento

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

Distribuzione

Dopo la somministrazione orale, i livelli sierici di drospirenone diminuiscono con un'emivita terminale di 31 ore.

Il drospirenone si lega all'albumina sierica e non si lega alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) o alla globulina legante i corticoidi (CBG). Solo il 3-5% delle concentrazioni sieriche totali del principio attivo è presente come steroide libero. L'aumento di SHBG indotto dall'etinilestradiolo non influisce sul legame proteico sierico del drospirenone. Il volume apparente medio di distribuzione del drospirenone è $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolismo

Il drospirenone viene ampiamente metabolizzato dopo la somministrazione orale. I principali metaboliti nel plasma sono la forma acida del drospirenone, generata dall'apertura dell'anello lattonico, e il 4,5-diidro-drospirenone-3-solfato, che si formano entrambi senza il coinvolgimento del sistema P450. Il drospirenone viene metabolizzato in misura inferiore dal citocromo P450 3A4 e ha dimostrato la capacità di inibire questo enzima e il citocromo P450 1A1, il citocromo P450 2C9 e il citocromo P450 2C19 *in vitro*.

Eliminazione

La velocità di clearance metabolica del drospirenone dal siero è di $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Il drospirenone viene escreto solo in tracce nella sua forma immutata. I metaboliti del drospirenone vengono escreti con le feci e con l'urina con un rapporto di escrezione di circa 1,2-1,4. L'emivita di escrezione dei metaboliti con le urine e con le feci è di circa 40 ore.

Condizioni allo stato stazionario

Durante un ciclo di trattamento, le concentrazioni sieriche massime di drospirenone allo stato stazionario, circa 70 ng/ml, vengono raggiunte dopo approssimativamente 8 giorni di trattamento. I livelli sierici di drospirenone si sono accumulati con un fattore di circa 3 a seguito del rapporto di emivita terminale e intervallo di somministrazione.

Popolazioni speciali

Effetto della compromissione della funzionalità renale

I livelli sierici di drospirenone allo stato stazionario nelle donne affette da lieve compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina CLCr, 50-80 ml/min) erano simili a quelli delle donne con funzionalità renale normale. I livelli sierici di drospirenone erano in media superiori del 37% nelle donne con compromissione moderata della funzionalità renale (CLCr, 30-50 ml/min) rispetto alle donne con funzionalità renale normale. Il trattamento con drospirenone era inoltre ben tollerato dalle donne con compromissione lieve e moderata della funzionalità renale. Il trattamento con drospirenone non ha mostrato alcun effetto clinicamente significativo sulla concentrazione sierica di potassio.

Effetto della compromissione della funzionalità epatica

In uno studio sulla dose singola, la clearance orale (CL/F) è risultata diminuita di circa il 50% nelle volontarie con compromissione moderata della funzionalità epatica rispetto a quelle con funzionalità epatica normale. Il declino osservato della clearance del drospirenone nelle volontarie con compromissione moderata della funzionalità epatica non si è tradotto in alcuna differenza apparente in termini di concentrazioni sieriche di potassio. Anche in presenza di diabete e trattamento concomitante con spironolattone (due fattori che possono predisporre all'iperkaliemia), non è stato osservato alcun aumento delle concentrazioni sieriche di potassio al di sopra del limite superiore della norma. Si può concludere che il drospirenone è ben tollerato nelle pazienti con compromissione lieve o moderata della funzionalità epatica (Child-Pugh B).

Gruppi etnici

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

Etinilestradiolo

Assorbimento

L'etinilestradiolo somministrato per via orale viene assorbito rapidamente e completamente. Il picco delle concentrazioni sieriche di circa 33 pg/ml viene raggiunto entro 1-2 ore dalla singola somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta a seguito della coniugazione pre-sistemica e del metabolismo di primo passaggio

è di circa il 60%. L'assunzione concomitante di alimenti ha ridotto la biodisponibilità dell'etinilestradiolo in circa il 25% dei soggetti studiati, mentre non si sono osservate variazioni negli altri soggetti.

Distribuzione

I livelli sierici dell'etinilestradiolo diminuiscono in due fasi; la fase di eliminazione terminale è caratterizzata da un'emivita di circa 24 ore. L'etinilestradiolo è caratterizzato da un legame elevato ma aspecifico con l'albumina sierica (circa il 98,5%) e induce un aumento delle concentrazioni sieriche di SHBG e di globulina legante i corticoidi (CBG). È stato determinato un volume apparente di distribuzione di circa 5 l/kg.

Metabolismo

L'etinilestradiolo è soggetto a coniugazione pre-sistemica nelle mucose dell'intestino tenue e nel fegato. L'etinilestradiolo viene principalmente metabolizzato per idrossilazione aromatica, ma si formano vari metaboliti idrossilati e metilati che sono presenti come metaboliti liberi e come coniugati con glucuronidi e solfati. La velocità di clearance metabolica dell'etinilestradiolo è di circa 5 ml/min/kg.

Eliminazione

L'etinilestradiolo non viene escreto in misura significativa nella sua forma immutata. I metaboliti dell'etinilestradiolo vengono escreti a un rapporto urinario-biliare di 4:6. L'emivita di escrezione dei metaboliti è di circa 1 giorno.

Condizioni allo stato stazionario

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli animali da laboratorio, gli effetti del drospirenone e dell'etinilestradiolo erano limitati a quelli associati all'azione farmacologica nota. In particolare, gli studi di tossicità per la riproduzione hanno mostrato negli animali effetti embriotossici e fetotossici considerati specie-specifici. A esposizioni superiori a quelle assunte dalle donne che utilizzano Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo, sono stati osservati effetti sulla differenziazione sessuale nei feti di ratto ma non di scimmia.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato
Amido pregelatinizzato (mais)
Povidone K-30 (E1201)
Croscarmellosa sodica
Polisorbato 80
Magnesio stearato (E572)

Rivestimento:

Alcol polivinilico, parzialmente idrolizzato
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350
Talco (E553b)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio perforabile con pellicola in PVC/PVDC.

Confezioni:

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

ESSETI FARMACEUTICI SRL Via Raffaele De Cesare 7- Napoli

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

- AIC n. 042247015 - "0,02 mg/3 mg compresse rivestite con film" 1 X 21 compresse in Blister Pvc/Pvdc
- AIC n. 042247027 - "0,02 mg/3 mg compresse rivestite con film" 2 X 21 compresse in Blister Pvc/Pvdc
- AIC n. 042247039 - "0,02 mg/3 mg compresse rivestite con film" 3 X 21 compresse in Blister Pvc/Pvdc
- AIC n. 042247041 - "0,02 mg/3 mg compresse rivestite con film" 6 X 21 compresse in Blister Pvc/Pvdc
- AIC n. 042247054 - "0,02 mg/3 mg compresse rivestite con film" 13 X 21 compresse in Blister Pvc/Pvdc

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo 0,03 mg/3 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti:

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 62 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film gialle, rotonde, piane, 5,7x3,5 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione orale

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Via di somministrazione: uso orale.

Come prendere Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo

Le compresse devono essere assunte ogni giorno approssimativamente alla stessa ora, se necessario con un po' di liquido, nell'ordine indicato sul blister. Deve essere assunta una compressa al giorno per 21 giorni consecutivi. Ogni confezione successiva va iniziata dopo un intervallo di 7 giorni senza compresse, durante il quale in genere si verifica un'emorragia da interruzione. L'emorragia inizia abitualmente entro 2-3 giorni dall'assunzione dell'ultima compressa e potrebbe non essere terminata prima dell'inizio della confezione successiva.

Come iniziare a usare Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo

- Nessun uso precedente di contraccettivi ormonali (nell'ultimo mese)

L'assunzione delle compresse deve iniziare nel giorno 1 del ciclo naturale (ovvero il primo giorno del flusso mestruale).

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

Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo deve essere iniziato preferibilmente nel giorno successivo all'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente principi attivi) del contraccettivo orale combinato precedente, ma al più tardi nel giorno successivo all'intervallo abituale senza compresse o di assunzione di

compresse contenenti placebo del contraccettivo orale combinato precedente. Nel caso in cui in precedenza venisse usato un anello vaginale o un cerotto transdermico, si deve iniziare a usare Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo preferibilmente nel giorno della rimozione, ma al più tardi nel giorno in cui sarebbe dovuta avvenire l'applicazione successiva.

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

Si può passare in qualsiasi giorno dalla pillola contenente solo progestinico (da un impianto o un sistema intrauterino nel giorno della sua rimozione; da un contraccettivo iniettabile nel giorno in cui sarebbe programmata l'iniezione successiva), ma in tutti questi casi occorre informare della necessità di usare un metodo a barriera supplementare per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

- Dopo un aborto nel primo trimestre di gravidanza

Si può iniziare immediatamente. In tal caso, non si devono prendere misure contraccettive supplementari.

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

Occorre avvisare di iniziare tra il 21° e il 28° giorno dopo il parto o l'aborto nel secondo trimestre di gravidanza. Se si inizia più tardi, occorre informare della necessità di utilizzare un metodo a barriera per i primi 7 giorni. Tuttavia, se ha già avuto luogo un rapporto sessuale, la gravidanza deve essere esclusa prima dell'effettivo inizio del contraccettivo orale combinato oppure si deve attendere il primo ciclo mestruale.

Per le donne che allattano al seno, vedere paragrafo 4.6.

Gestione delle compresse dimenticate

Se si assume qualsiasi compressa con **meno di 12 ore** di ritardo, la protezione contraccettiva non è ridotta. Si deve assumere la compressa dimenticata non appena la si ricordi e si devono assumere le compresse successive all'orario consueto.

Se si assume qualsiasi compressa con **più di 12 ore** di ritardo, la protezione contraccettiva potrebbe essere ridotta. La gestione delle compresse dimenticate può essere guidata dalle due seguenti regole di base:

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

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

- Settimana 1

L'ultima compressa dimenticata deve essere assunta non appena la si ricordi, anche se significa assumere due compresse contemporaneamente. Successivamente, occorre continuare ad assumere le compresse all'orario consueto. Per i 7 giorni successivi deve essere inoltre utilizzato un metodo a barriera, ad esempio un preservativo. Se ha avuto luogo un rapporto sessuale nei 7 giorni precedenti, va presa in considerazione la possibilità di una gravidanza. Maggiore è il numero di compresse dimenticate e più vicine sono all'intervallo consueto senza compresse, maggiore è il rischio di gravidanza.

- Settimana 2

L'ultima compressa dimenticata deve essere assunta non appena la si ricordi, anche se significa assumere due compresse contemporaneamente. Successivamente, occorre continuare ad assumere le compresse all'orario consueto. Non è necessario impiegare alcun metodo contraccettivo supplementare, a condizione che, nei 7 giorni precedenti alla prima compressa dimenticata, le compresse siano state assunte correttamente. Tuttavia, se le compresse dimenticate sono più di una, si deve raccomandare l'impiego di precauzioni supplementari per 7 giorni.

- Settimana 3

Il rischio di affidabilità ridotta è elevato a causa dell'imminente intervallo di sette giorni senza compresse. Tuttavia, regolando lo schema di assunzione delle compresse, è ancora possibile prevenire la riduzione della

protezione contraccettiva. Adottando una delle due opzioni seguenti, non è pertanto necessario prendere misure contraccettive supplementari, purché nei 7 giorni precedenti alla prima compressa dimenticata tutte le compresse siano state assunte correttamente. In caso contrario, ci si dovrà attenere alla prima di queste due opzioni e prendere inoltre precauzioni supplementari per i 7 giorni successivi.

1. L'ultima compressa dimenticata deve essere assunta non appena la si ricordi, anche se significa assumere due compresse contemporaneamente. Successivamente, occorre continuare ad assumere le compresse all'orario consueto. Il blister successivo deve essere iniziato non appena venga terminato quello in corso, ovvero senza intervallo tra i blister. È improbabile che si manifesti l'emorragia da interruzione fino alla fine del secondo blister, ma potrebbero verificarsi perdite o metrorragia da interruzione nei giorni di assunzione delle compresse.
2. È possibile in alternativa raccomandare di interrompere l'assunzione delle compresse del blister in corso. In tal caso, si dovrà attendere un intervallo di 7 giorni senza compresse, compresi i giorni delle compresse dimenticate, quindi si dovrà proseguire con il blister successivo.

Se vengono dimenticate più compresse e successivamente non si manifesta emorragia da interruzione nel primo intervallo normale senza compresse, va presa in considerazione la possibilità di una gravidanza.

Raccomandazioni in caso di disturbi gastrointestinali

In caso di gravi disturbi gastrointestinali (ad esempio vomito o diarrea), l'assorbimento potrebbe non essere completo e devono essere adottate misure contraccettive supplementari. Se entro 3-4 ore dall'assunzione della compressa si verifica vomito, deve essere assunta una nuova compressa (sostitutiva) non appena possibile. La nuova compressa deve essere assunta entro 12 ore dall'orario consueto di assunzione delle compresse, se possibile. Se sono trascorse più di 12 ore, si applica la raccomandazione relativa alle compresse dimenticate, riportata al paragrafo 4.2 "Gestione delle compresse dimenticate". Se non si desidera modificare lo schema abituale di assunzione delle compresse, si dovranno assumere le compresse necessarie da un altro blister.

Come posticipare una emorragia da interruzione

Per posticipare un ciclo, si deve continuare con un altro blister di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo, saltando l'intervallo senza compresse. L'assunzione delle compresse può essere prolungata per quanto desiderato fino alla fine della seconda confezione. Durante questo periodo di tempo, è possibile che si manifestino metrorragia da interruzione o perdite. Dopo il consueto intervallo di 7 giorni senza compresse, si riprende regolarmente l'assunzione di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo.

Per spostare il ciclo mestruale in modo che abbia inizio un giorno della settimana diverso da quello consueto, si può suggerire di abbreviare il successivo intervallo senza compresse di quanti giorni si desidera. Più breve è l'intervallo, maggiore è il rischio che non si verifichi l'emorragia da interruzione e si manifestino poi metrorragia da interruzione e perdite durante l'uso della confezione successiva (come quando si posticipa un ciclo).

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi orali combinati non devono essere utilizzati in presenza di una qualsiasi delle condizioni elencate di seguito. Se una qualsiasi di queste condizioni compare per la prima volta durante l'uso del contraccettivo orale combinato, il medicinale deve essere interrotto immediatamente.

- Anamnesi o episodio in atto di trombosi venosa (trombosi venosa profonda, embolia polmonare)
- Anamnesi o episodio in atto di trombosi arteriosa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris e attacco ischemico transitorio)
- Anamnesi o episodio in atto di accidente cerebrovascolare
- La presenza di un fattore di rischio grave o di più fattori di rischio per la trombosi arteriosa:
 - Diabete mellito con sintomi vascolari
 - Ipertensione grave
 - Dislipoproteinemia grave

- Predisposizione ereditaria o acquisita per la trombosi venosa o arteriosa, quale resistenza alla proteina C attivata, deficit di antitrombina III, deficit di proteina C, deficit di proteina S, iperomocistinememia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, anticoagulante lupoide)
- Presenza o anamnesi di epatopatia grave, finché i valori di funzionalità epatica non sono tornati nella norma
- Grave insufficienza renale o insufficienza renale acuta
- Presenza o anamnesi di tumori epatici (benigni o maligni)
- Malignità accertate o sospette da ormoni sessuali steroidei (ad esempio degli organi genitali o della mammella)
- Sanguinamento vaginale non diagnosticato
- Anamnesi di emicrania con sintomi neurologici focali
- Ipersensibilità ai principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo compresse rivestite con film elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze

In presenza di una qualsiasi delle condizioni/fattori di rischio sotto citati, i benefici dell'uso del contraccettivo orale combinato devono essere valutati alla luce dei possibili rischi per ogni singola donna e discussi con lei prima che decida di iniziare a utilizzare il medicinale. In caso di aggravamento, esacerbazione o prima comparsa di una qualsiasi di queste condizioni o di questi fattori di rischio, la donna deve rivolgersi al proprio medico. Il medico deciderà se l'uso del contraccettivo orale combinato deve essere interrotto.

- Disturbi del sistema circolatorio

L'uso di qualsiasi contraccettivo orale combinato comporta un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non utilizzo. L'aumento del rischio di TEV è massimo durante il primo anno dall'inizio dell'assunzione di un contraccettivo orale combinato oppure quando si riprende l'uso del contraccettivo orale combinato dopo un intervallo senza pillola di almeno un mese.

Studi epidemiologici hanno mostrato che l'incidenza di TEV nelle donne senza fattori di rischio noti per la TEV, che utilizzano contraccettivi orali combinati contenenti estrogeno a basse dosi (<0,05 mg di etinilestradiolo), varia da circa 20 casi per 100.000 donne/anno (per i contraccettivi orali combinati contenenti levonorgestrel) a 40 casi per 100.000 donne/anno (per i contraccettivi orali combinati contenenti desogestrel/gestodene). L'incidenza è invece di 5-10 casi per 100.000 donne/anno in chi non utilizza questi contraccettivi e di 60 casi per 100.000 gravidanze. La TEV è letale nell'1-2 % dei casi.

Studi epidemiologici hanno mostrato che il rischio di TEV con i contraccettivi orali combinati contenenti drospirenone è più elevato rispetto ai contraccettivi orali combinati contenenti levonorgestrel (cosiddetti preparati di seconda generazione) e potrebbe essere simile al rischio con i contraccettivi orali combinati contenenti desogestrel/gestodene (cosiddetti preparati di terza generazione).

Studi epidemiologici hanno inoltre collegato l'uso dei contraccettivi orali combinati a un aumento del rischio di tromboembolia arteriosa (infarto miocardico, attacco ischemico transitorio).

Molto raramente è stata riferita trombosi in altri vasi sanguigni, ad es. vene e arterie epatiche, mesenteriche, renali, cerebrali o retiniche, nelle donne che fanno uso della pillola contraccettiva. Non vi è consenso in merito al fatto che la comparsa di questi eventi sia associata all'uso dei contraccettivi ormonali.

I sintomi di eventi trombotici/tromboembolici venosi o arteriosi o di accidenti cerebrovascolari possono comprendere:

- dolore e/o gonfiore insolito monolaterale di una gamba;
- grave dolore improvviso al torace, irradiato o meno al braccio sinistro;
- mancanza di respiro improvvisa;
- comparsa improvvisa di tosse;
- cefalea insolita, grave e prolungata;

- perdita improvvisa della vista, parziale o totale;
- diplopia;
- linguaggio indistinto o afasia;
- vertigini;
- collasso con o senza crisi convulsive focali;
- debolezza o intorpidimento molto pronunciato, che interessa improvvisamente un lato o una parte del corpo;
- disturbi motori;
- addome "acuto".

Il rischio di complicazioni tromboemboliche venose in chi utilizza contraccettivi orali combinati aumenta con:

- l'avanzare dell'età;
- anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o genitore, insorta a un'età relativamente giovane). Se si sospetta una predisposizione ereditaria, è necessario il consulto di uno specialista prima di decidere se usare qualsiasi contraccettivo orale combinato;
- immobilizzazione prolungata, intervento chirurgico maggiore, qualsiasi intervento chirurgico agli arti inferiori o trauma maggiore. In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso della pillola (in caso di intervento chirurgico di elezione almeno quattro settimane prima) e non riprenderlo fino a due settimane dopo la rimobilizzazione completa. Prendere in considerazione il trattamento antitrombotico nel caso in cui la pillola non sia stata preventivamente sospesa;
- obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m²);
- non vi è consenso sul possibile ruolo delle vene varicose e della tromboflebite superficiale nell'insorgenza o nella progressione della trombosi venosa.

Il rischio di complicazioni tromboemboliche arteriose o di accidente cerebrovascolare con l'uso di contraccettivi orali combinati aumenta con:

- l'avanzare dell'età;
- fumo (alle donne di età superiore ai 35 anni deve essere caldamente consigliato di non fumare se desiderano utilizzare un contraccettivo orale combinato);
- dislipoproteinemia;
- ipertensione;
- emicrania;
- obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m²);
- anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa in un fratello o genitore, insorta a un'età relativamente giovane). Se si sospetta una predisposizione ereditaria, è necessario il consulto di uno specialista prima di decidere se usare qualsiasi contraccettivo orale combinato;
- cardiopatia valvolare;
- fibrillazione atriale.

La presenza di un fattore di rischio serio o di più fattori di rischio per la malattia rispettivamente venosa o arteriosa può costituire anch'essa una controindicazione. Deve essere inoltre presa in considerazione la possibilità di una terapia anticoagulante. Le donne che fanno uso di contraccettivi orali combinati devono essere espressamente informate della necessità di rivolgersi al proprio medico in caso di possibili sintomi di trombosi. In caso di trombosi sospetta o accertata, l'uso del contraccettivo orale combinato deve essere interrotto. A causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarinici), deve essere iniziata una contraccettione alternativa adeguata.

Si deve tenere conto dell'aumento del rischio di tromboembolia nel puerperio (per informazioni su "Fertilità, gravidanza e allattamento", vedere paragrafo 4.6).

Altre condizioni mediche che sono state associate a eventi avversi di tipo vascolare comprendono diabete mellito, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremico-emolitica, malattia infiammatoria intestinale cronica (morbo di Crohn o colite ulcerosa) e anemia a cellule falciformi.

Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'utilizzo di un contraccettivo orale combinato (che potrebbe essere un prodromo di un evento cerebrovascolare) potrebbe costituire motivo per l'immediata sospensione del contraccettivo.

- Tumori

In alcuni studi epidemiologici è stato riferito un aumento del rischio di carcinoma della cervice in chi utilizza a lungo termine contraccettivi orali combinati (> 5 anni), ma continua a esserci controversia sulla misura in cui questi risultati siano attribuibili agli effetti di confondimento del comportamento sessuale e ad altri fattori quale il papilloma virus umano (HPV).

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha mostrato un lieve aumento del rischio relativo (RR=1,24) di carcinoma mammario tra le donne che stanno utilizzando contraccettivi orali combinati. Questo aumento del rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione del contraccettivo orale combinato. Poiché il carcinoma mammario è raro tra le donne di età inferiore ai 40 anni, il maggior numero di diagnosi di carcinoma mammario tra chi sta utilizzando o ha utilizzato di recente contraccettivi orali combinati è esiguo rispetto al rischio globale di carcinoma mammario. Questi studi non forniscono evidenze per un rapporto causa-effetto. Il pattern osservato di aumento del rischio potrebbe essere dovuto a una diagnosi più precoce di carcinoma mammario in chi fa uso di contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici dei contraccettivi orali combinati o a un insieme di entrambi i fattori. I carcinomi mammari diagnosticati in chi fa uso di contraccettivi orali combinati tendono a essere clinicamente meno avanzati rispetto a quelli diagnosticati in donne che non hanno mai utilizzato questi contraccettivi.

In casi rari, sono stati riferiti tumori benigni del fegato e, in casi ancora più rari, tumori maligni del fegato in chi fa uso di contraccettivi orali combinati. In casi isolati, questi tumori hanno causato emorragie intra-addominali potenzialmente letali. Se una donna che assume un contraccettivo orale combinato dovesse presentare grave dolore addominale nella parte alta dell'addome, ingrossamento epatico o segni indicativi di emorragia intra-addominale, nella diagnosi differenziale deve essere presa in considerazione la possibilità di un tumore epatico. L'uso di contraccettivi orali combinati contenenti dosi più elevate di ormoni (0,05 mg di etinilestradiolo) riduce il rischio di carcinoma dell'endometrio e dell'ovaio. Deve essere ancora confermato se ciò si applichi anche ai contraccettivi orali combinati contenenti dosi più basse di ormoni.

- Altre condizioni

Il componente progestinico di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo è un antagonista dell'aldosterone che possiede proprietà di risparmio di potassio. Nella maggior parte dei casi, non è atteso alcun aumento dei livelli di potassio. In uno studio clinico, tuttavia, in alcuni pazienti con compromissione lieve o moderata della funzionalità renale e uso concomitante di medicinali risparmiatori di potassio, i livelli sierici di potassio sono aumentati leggermente, ma non significativamente, durante l'assunzione di drospirenone. Si raccomanda pertanto di controllare il potassio sierico durante il primo ciclo di trattamento in pazienti che presentano insufficienza renale e un livello di potassio sierico pre-trattamento che ricade nella parte superiore dell'intervallo di riferimento, e in particolare durante l'uso concomitante di medicinali risparmiatori di potassio. Vedere anche paragrafo 4.5.

Le donne con ipertrigliceridemia, o anamnesi familiare di questo disturbo, possono essere a maggior rischio di pancreatite quando assumono contraccettivi orali combinati.

Sebbene siano stati riscontrati lievi aumenti della pressione arteriosa in molte donne che assumono contraccettivi orali combinati, gli aumenti clinicamente rilevanti sono rari. Solo in questi casi rari è giustificata un'interruzione immediata del contraccettivo orale combinato. Se, durante l'uso di un contraccettivo orale combinato in presenza di ipertensione pre-esistente, valori costantemente elevati della pressione arteriosa o un aumento significativo della pressione arteriosa non rispondono adeguatamente al trattamento antipertensivo, il contraccettivo orale combinato deve essere interrotto. Se considerato opportuno, l'uso del contraccettivo orale combinato può essere ripreso se la terapia antipertensiva permette di raggiungere valori di normotensione.

Durante la gravidanza e l'uso di contraccettivi orali combinati sono stati riferiti la comparsa o il peggioramento delle seguenti condizioni, ma l'evidenza di correlazione con i contraccettivi orali combinati non è conclusiva: ittero e/o prurito correlato a colestasi, calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitico-uremica, corea di Sydenham, *herpes gestationis*, perdita di udito legata a otosclerosi.

Nelle donne con angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi di angioedema.

Disturbi acuti o cronici della funzionalità epatica potrebbero richiedere l'interruzione dell'uso del contraccettivo orale combinato fino a quando i marcatori di funzionalità epatica non rientrino nella norma. La ricomparsa di ittero colestatico e/o prurito correlato a colestasi, manifestatosi in precedenza durante la gravidanza o durante l'uso precedente di steroidi sessuali, richiede l'interruzione dei contraccettivi orali combinati.

Sebbene i contraccettivi orali combinati possano esercitare un effetto sull'insulino-resistenza periferica e sulla tolleranza al glucosio, non esiste evidenza della necessità di modificare il regime terapeutico nelle donne diabetiche che utilizzano contraccettivi orali combinati a basso dosaggio (contenenti < 0,05 mg di etinilestradiolo). Le donne diabetiche devono tuttavia essere attentamente tenute sotto osservazione, in particolare nelle fasi iniziali di utilizzo del contraccettivo orale combinato.

Durante l'uso di contraccettivi orali combinati è stato riferito il peggioramento della depressione endogena, dell'epilessia, del morbo di Crohn e della colite ulcerosa.

Può manifestarsi occasionalmente cloasma, specialmente nelle donne con anamnesi di cloasma gravidico. Durante l'assunzione di contraccettivi orali combinati, le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette.

Questo medicinale contiene 62 mg di lattosio per compressa. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio che seguono un'alimentazione priva di lattosio, non devono assumere questo medicinale.

Visite mediche/consulti

Prima dell'inizio o della ripresa di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo occorre raccogliere un'anamnesi medica completa (compresa quella familiare) ed escludere lo stato di gravidanza. Deve essere misurata la pressione arteriosa e deve essere eseguito un esame obiettivo, guidato dalle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dalle avvertenze (vedere paragrafo 4.4.). È necessario inoltre istruire a leggere attentamente il foglio illustrativo e a seguire le raccomandazioni fornite. La frequenza e la natura delle visite mediche devono basarsi su linee guida consolidate e devono essere adattate ai singoli casi.

È necessario avvisare che i contraccettivi orali non proteggono nei confronti dell'infezione da HIV (AIDS), né di altre malattie a trasmissione sessuale.

Riduzione dell'efficacia

L'efficacia dei contraccettivi orali combinati può essere ridotta in caso, ad esempio, di dimenticanza di compresse (vedere paragrafo 4.2), di disturbi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.2) o di assunzione concomitante di altri farmaci (vedere paragrafo 4.5).

Riduzione del controllo del ciclo mestruale

Con tutti i contraccettivi orali combinati può manifestarsi sanguinamento irregolare (perdite o metrorragia da interruzione), in particolare durante i primi mesi di utilizzo. La valutazione di qualsiasi sanguinamento irregolare è pertanto significativa solo dopo un intervallo di adattamento di circa tre cicli.

Se le irregolarità persistono o si manifestano dopo cicli precedentemente regolari, vanno prese in considerazione cause non ormonali e sono indicate misure diagnostiche adeguate per escludere la presenza di tumori o di uno stato di gravidanza. Queste misure possono comprendere il raschiamento.

In alcune donne, durante l'intervallo senza compresse potrebbe non manifestarsi l'emorragia da interruzione. Se il contraccettivo orale combinato è stato assunto rispettando le istruzioni riportate nel paragrafo 4.2, è improbabile che sia in corso una gravidanza. Tuttavia, se il contraccettivo orale combinato non è stato assunto rispettando queste istruzioni precedentemente alla prima mancata emorragia da interruzione o in caso in cui le emorragie da interruzione non verificatesi siano due, è necessario escludere lo stato di gravidanza prima di continuare l'assunzione del contraccettivo orale combinato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nota: occorre consultare le informazioni di prescrizione dei medicinali concomitanti per individuare possibili interazioni.

- Effetto di altri medicinali su Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo

Le interazioni tra i contraccettivi orali e altri medicinali possono indurre metrorragia da interruzione e/o fallimento della contraccezione. In letteratura sono state riferite le seguenti interazioni.

Metabolismo epatico

Possono verificarsi interazioni con farmaci induttori degli enzimi epatici, che possono determinare aumento della clearance degli ormoni sessuali [ad es. fenitoina, barbiturici, primidone, carbamazepina, rifampicina, bosentan e farmaci per l'HIV (ad es. ritonavir, nevirapina) ed eventualmente anche oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e prodotti contenenti erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)]. L'induzione enzimatica massima si osserva in genere dopo circa 10 giorni, ma successivamente può durare per almeno 4 settimane dopo l'interruzione della terapia farmacologica.

Interferenza con la circolazione enteroepatica

Sono stati riferiti fallimenti della contraccezione anche con l'uso di antibiotici, quali penicilline e tetracicline. Il meccanismo di questo effetto non è stato chiarito.

Gestione

Le donne trattate a breve termine con una qualsiasi delle suddette classi di farmaci o con i singoli principi attivi (farmaci che inducono gli enzimi epatici), a parte la rifampicina, devono utilizzare temporaneamente un metodo a barriera oltre al contraccettivo orale combinato, ovvero durante il periodo di somministrazione del medicinale concomitante e per 7 giorni dopo la sua interruzione.

Le donne trattate con rifampicina devono utilizzare un metodo a barriera oltre al contraccettivo orale combinato durante il periodo di somministrazione della rifampicina e per 28 giorni dopo la sua interruzione.

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

Le donne trattate con antibiotici (a parte la rifampicina, vedere sopra) devono usare il metodo a barriera fino a 7 giorni dopo l'interruzione del trattamento.

Se la somministrazione del farmaco concomitante prosegue oltre la fine delle compresse della confezione di blister del contraccettivo orale combinato, si deve iniziare la confezione successiva saltando l'intervallo abituale senza compresse.

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

- Effetto di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo su altri medicinali

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

In base a studi di inibizione *in vitro* e a studi di interazione *in vivo*, nelle volontarie che utilizzano omeprazolo, simvastatina e midazolam come substrati del marcatore, è improbabile che il drospirenone a dosi di 3 mg interagisca con il metabolismo di altri principi attivi.

- Altre interazioni

Nelle pazienti che non presentano insufficienza renale, l'uso concomitante di drospirenone e ACE-inibitori o FANS non ha mostrato un effetto significativo sul potassio sierico. Tuttavia, l'uso concomitante di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo con antagonisti dell'aldosterone o 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 paragrafo 4.4.

- Analisi di laboratorio

L'uso di contraccettivi steroidei può influenzare i risultati di determinate analisi di laboratorio, tra cui i parametri biochimici della funzionalità epatica, tiroidea, surrenale e renale, i livelli plasmatici di proteine (vettore), ad es. globulina di legame per i corticosteroidi e frazioni di lipidi/lipoproteine, parametri del metabolismo dei carboidrati e parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le alterazioni rimangono in genere entro l'intervallo normale di laboratorio. Il drospirenone causa un aumento dell'attività plasmatica della renina e un'induzione dell'aldosterone plasmatico in virtù della sua lieve attività antimineralcorticoide.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo non è indicato durante la gravidanza.

Se durante il trattamento con Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo si verifica una gravidanza, il medicinale deve essere immediatamente sospeso. Studi epidemiologici approfonditi non hanno rivelato né un aumento del rischio di difetti congeniti nei bambini nati da donne che hanno utilizzato contraccettivi orali combinati prima della gravidanza, né effetti teratogeni con l'assunzione non intenzionale di contraccettivi orali combinati nelle fasi iniziali della gravidanza.

Gli studi condotti sugli animali hanno mostrato effetti indesiderati durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). In base a questi dati sugli animali, non è possibile escludere effetti indesiderati dovuti all'azione ormonale dei principi attivi. Tuttavia, l'esperienza generale con i contraccettivi orali combinati durante la gravidanza non ha effettivamente mostrato evidenza di effetti indesiderati nella specie umana.

I dati disponibili sull'uso di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo durante la gravidanza sono troppo limitati per permettere di trarre conclusioni relative agli effetti negativi di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo sulla gravidanza e sulla salute del feto o del neonato. A oggi non sono disponibili dati epidemiologici di rilievo.

Allattamento

L'allattamento al seno può essere influenzato dai contraccettivi orali combinati in quanto questi possono ridurre la quantità del latte materno e modificarne la composizione. L'uso dei contraccettivi orali combinati deve pertanto essere sconsigliato fino al completo svezzamento del bambino. Piccole quantità di contraccettivi steroidei e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte materno durante l'uso dei contraccettivi orali combinati. Queste quantità possono causare effetti sul bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Per gli effetti indesiderati gravi che si verificano in chi fa uso di contraccettivi orali combinati, vedere paragrafo 4.4.

Durante l'uso di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo sono state segnalate le seguenti reazioni avverse al farmaco.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza delle reazioni avverse		
	Comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Non comune da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raro da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità Asma
Disturbi psichiatrici	Umore depresso		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Ipoacusia
Patologie vascolari	Emicrania	Ipertensione Ipotensione	Tromboembolia
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito Diarrea	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne Eczema Prurito Alopecia	Eritema nodoso Eritema multiforme
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Problemi mestruali Sanguinamento intermestruale Dolore mammario Dolorabilità mammaria Leucorrea Moniliasi vaginale	Ingrossamento del seno Alterazioni del desiderio sessuale Vaginite	Secrezione mammaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Ritenzione idrica Alterazioni del peso corporeo	

In donne che utilizzano contraccettivi orali combinati sono stati segnalati i seguenti eventi avversi seri, che sono illustrati al paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego":

- Disturbi tromboembolici venosi;
- Disturbi tromboembolici arteriosi;
- Ipertensione;
- Tumori epatici;
- Comparsa o deterioramento di condizioni per le quali non è conclusiva un'associazione con l'uso di contraccettivi orali combinati: morbo di Crohn, colite ulcerosa, epilessia, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistemico, *herpes gestationis*, corea di Sydenham, sindrome emolitico-uremica, ittero colestatico
- Cloasma;
- Disturbi acuti o cronici della funzionalità epatica potrebbero richiedere l'interruzione dell'uso del contraccettivo orale combinato fino a quando i marcatori di funzionalità epatica non rientrino nella norma;
- Nelle donne con angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi di angioedema.

La frequenza della diagnosi di carcinoma mammario è aumentata molto lievemente in chi utilizza contraccettivi orali. Poiché il carcinoma mammario è raro tra le donne di età inferiore ai 40 anni, questo maggior numero è esiguo rispetto al rischio globale di carcinoma mammario. Il rapporto causa-effetto con l'uso di contraccettivi orali combinati non è noto. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafi 4.3. e 4.4.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non si sono ancora verificati casi di sovradosaggio con Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo. Sulla base dell'esperienza generale con i contraccettivi orali combinati, in questa circostanza potrebbero verificarsi i seguenti sintomi: nausea, vomito e, nelle ragazze giovani, lieve sanguinamento vaginale. Non vi sono antidoti e l'ulteriore trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica (ATC): associazioni fisse di progestinici ed estrogeni.

Codice ATC: G03AA12

Indice di Pearl per l'insuccesso del metodo: 0,09 (limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95 % a due code: 0,32).

Indice globale di Pearl (insuccesso del metodo + insuccesso della paziente): 0,57 (limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95 % a due code: 0,90).

L'effetto contraccettivo di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo è basato sull'interazione di vari fattori, i più importanti dei quali sono l'inibizione dell'ovulazione e le modificazioni dell'endometrio.

Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo è un contraccettivo orale combinato contenente etinilestradiolo e il progestinico drospirenone. A dosaggio terapeutico, il drospirenone possiede anche proprietà antiandrogene e lievi proprietà antimineralcorticoidi. Non ha attività estrogenica, glucocorticoide e antiglicocorticoide. Questo conferisce al drospirenone un profilo farmacologico molto simile a quello dell'ormone naturale progesterone.

Alcuni studi clinici hanno indicato che le lievi proprietà antimineralcorticoidi di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo determinano un lieve effetto antimineralcorticoide.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Drospirenone

Assorbimento

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

Distribuzione

Dopo la somministrazione orale, i livelli sierici di drospirenone diminuiscono con un'emivita terminale di 31 ore.

Il drospirenone si lega all'albumina sierica e non si lega alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) o alla globulina legante i corticoidi (CBG). Solo il 3-5% delle concentrazioni sieriche totali del principio attivo è presente come steroide libero. L'aumento di SHBG indotto dall'etinilestradiolo non influisce sul legame proteico sierico del drospirenone. Il volume apparente medio di distribuzione del drospirenone è $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolismo

Il drospirenone viene ampiamente metabolizzato dopo la somministrazione orale. I principali metaboliti nel plasma sono la forma acida del drospirenone, generata dall'apertura dell'anello lattonico, e il 4,5-diidro-drospirenone-3-solfato, che si formano entrambi senza il coinvolgimento del sistema P450. Il drospirenone viene metabolizzato in misura inferiore dal citocromo P450 3A4 e ha dimostrato la capacità di inibire questo enzima e il citocromo P450 1A1, il citocromo P450 2C9 e il citocromo P450 2C19 *in vitro*.

Eliminazione

La velocità di clearance metabolica del drospirenone dal siero è di $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Il drospirenone viene escreto solo in tracce nella sua forma immutata. I metaboliti del drospirenone vengono escreti con le feci e con l'urina con un rapporto di escrezione di circa 1,2-1,4. L'emivita di escrezione dei metaboliti con le urine e con le feci è di circa 40 ore.

Condizioni allo stato stazionario

Durante un ciclo di trattamento, le concentrazioni sieriche massime di drospirenone allo stato stazionario, circa 70 ng/ml, vengono raggiunte dopo approssimativamente 8 giorni di trattamento. I livelli sierici di drospirenone si sono accumulati con un fattore di circa 3 a seguito del rapporto di emivita terminale e intervallo di somministrazione.

Popolazioni speciali

Effetto della compromissione della funzionalità renale

I livelli sierici di drospirenone allo stato stazionario nelle donne affette da lieve compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina CLcr, 50-80 ml/min) erano simili a quelli delle donne con funzionalità renale normale. I livelli sierici di drospirenone erano in media superiori del 37% nelle donne con compromissione moderata della funzionalità renale (CLcr, 30-50 ml/min) rispetto alle donne con funzionalità renale normale. Il trattamento con drospirenone era inoltre ben tollerato dalle donne con compromissione lieve e moderata della funzionalità renale. Il trattamento con drospirenone non ha mostrato alcun effetto clinicamente significativo sulla concentrazione sierica di potassio.

Effetto della compromissione della funzionalità epatica

In uno studio sulla dose singola, la clearance orale (CL/F) è risultata diminuita di circa il 50% nelle volontarie con compromissione moderata della funzionalità epatica rispetto a quelle con funzionalità epatica normale. Il declino osservato della clearance del drospirenone nelle volontarie con compromissione moderata della funzionalità epatica non si è tradotto in alcuna differenza apparente in termini di concentrazioni sieriche di potassio. Anche in presenza di diabete e trattamento concomitante con spironolattone (due fattori che possono predisporre all'iperkaliemia), non è stato osservato alcun aumento delle concentrazioni sieriche di potassio al di sopra del limite superiore della norma. Si può concludere che il drospirenone è ben tollerato nelle pazienti con compromissione lieve o moderata della funzionalità epatica (Child-Pugh B).

Gruppi etnici

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

Etinilestradiolo

Assorbimento

L'etinilestradiolo viene assorbito rapidamente e completamente dopo l'ingestione. Dopo la somministrazione di 30 µg, il picco delle concentrazioni plasmatiche di 100 pg/ml viene raggiunto 1-2 ore dopo l'ingestione. L'etinilestradiolo subisce un ampio effetto di primo passaggio, caratterizzato da una grande variabilità inter-individuo. La biodisponibilità assoluta è di circa il 45%.

Distribuzione

L'etinilestradiolo ha un volume di distribuzione apparente di 5 l/kg e il suo legame con le proteine plasmatiche è di circa il 98%. L'etinilestradiolo induce la sintesi epatica di SHBG e CBG. Durante il trattamento con 30 µg di etinilestradiolo, la concentrazione plasmatica di SHBG aumenta da 70 a circa 350 nmol/l.

L'etinilestradiolo passa in piccole quantità nel latte materno (0,02% della dose).

Metabolismo

L'etinilestradiolo viene metabolizzato completamente (clearance plasmatica metabolica 5 ml/min/kg).

Eliminazione

L'etinilestradiolo non viene escreto in misura significativa nella sua forma immutata. I metaboliti dell'etinilestradiolo vengono escreti a un rapporto urinario-biliare di 4:6. L'emivita di escrezione dei metaboliti è di circa 1 giorno. L'emivita di eliminazione è di 20 ore.

Condizioni allo stato stazionario

Le condizioni allo stato stazionario vengono raggiunte durante la seconda metà del ciclo di trattamento e i livelli sierici di etinilestradiolo si accumulano con un fattore di circa 1,4-2,1.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli animali da laboratorio, gli effetti del drospirenone e dell'etinilestradiolo erano limitati a quelli associati all'azione farmacologica nota. In particolare, gli studi di tossicità per la riproduzione hanno mostrato negli animali effetti embriotossici e fetotossici considerati specie-specifici. A esposizioni superiori a quelle assunte dalle donne che utilizzano Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo, sono stati osservati effetti sulla differenziazione sessuale nei feti di ratto ma non di scimmia.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato
Amido di mais
Amido pregelatinizzato (mais)
Crospovidone
Povidone K-30 (E1201)
Polisorbato 80
Magnesio stearato (E572)

Rivestimento:

Alcol polivinilico, parzialmente idrolizzato
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350
Talco (E553b)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio perforabile con pellicola in PVC/PVDC.

Confezioni:

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

AUROBINDO PHARMA (ITALIA) S.R.L Via San Giuseppe 102, Saronno - Varese

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

- AIC n. 042247066 - "0,03 mg/3 mg compresse rivestite con film" 1 x 21 compresse in blister Pvc/Pvdc
- AIC n. 042247078 - "0,03 mg/3 mg compresse rivestite con film" 2 x 21 compresse in blister Pvc/Pvdc
- AIC n. 042247080 - "0,03 mg/3 mg compresse rivestite con film" 3 x 21 compresse in blister Pvc/Pvdc
- AIC n. 042247092 - "0,03 mg/3 mg compresse rivestite con film" 6 x 21 compresse in blister Pvc/Pvdc
- AIC n. 042247104 - "0,03 mg/3 mg compresse rivestite con film" 13 x 21 compresse in blister Pvc/Pvdc

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo 0,02 mg/3 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

24 compresse rivestite con film rosa (compresse attive):

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

Eccipiente con effetti noti:

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 44 mg di lattosio monoidrato.

4 compresse rivestite con film bianche di placebo (inattive):

La compressa non contiene principi attivi.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 89,5 mg di lattosio anidro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse attive: Compresse rivestite con film rosa, rotonde, piane, 5,7x3,5 mm.

Compresse di placebo: Compresse rivestite con film bianche, rotonde, piane, 5,7x3,5 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione orale

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Via di somministrazione: uso orale.

Come prendere Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo

Le compresse devono essere assunte ogni giorno approssimativamente alla stessa ora, se necessario con un po' di liquido, nell'ordine indicato sullo strip. L'assunzione delle compresse è continuativa. Deve essere assunta una compressa al giorno per 28 giorni consecutivi. Ogni strip successivo inizia nel giorno successivo

all'ultima compressa dello strip precedente. L'emorragia da interruzione inizia abitualmente entro 2-3 giorni dall'inizio delle compresse di placebo (ultima riga) e potrebbe non essere terminata prima dell'inizio dello strip successivo.

Come iniziare a usare Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo

- Nessun uso precedente di contraccettivi ormonali (nell'ultimo mese)

L'assunzione delle compresse deve iniziare nel giorno 1 del ciclo naturale (ovvero il primo giorno del flusso mestruale).

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

Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo deve essere iniziato preferibilmente nel giorno successivo all'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente principi attivi) del contraccettivo orale combinato precedente, ma al più tardi nel giorno successivo all'intervallo abituale senza compresse o di assunzione di compresse contenenti placebo del contraccettivo orale combinato precedente. Nel caso in cui in precedenza venisse usato un anello vaginale o un cerotto transdermico, si deve iniziare a usare Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo preferibilmente nel giorno della rimozione, ma al più tardi nel giorno in cui sarebbe dovuta avvenire l'applicazione successiva.

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

Si può passare in qualsiasi giorno dalla pillola contenente solo progestinico (da un impianto o un sistema intrauterino nel giorno della sua rimozione; da un contraccettivo iniettabile nel giorno in cui sarebbe programmata l'iniezione successiva), ma in tutti questi casi occorre informare della necessità di usare un metodo a barriera supplementare per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

- Dopo un aborto nel primo trimestre di gravidanza

Si può iniziare immediatamente. In tal caso, non si devono prendere misure contraccettive supplementari.

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

Occorre avvisare di iniziare tra il 21° e il 28° giorno dopo il parto o l'aborto nel secondo trimestre di gravidanza. Se si inizia più tardi, occorre informare della necessità di utilizzare un metodo a barriera per i primi 7 giorni. Tuttavia, se ha già avuto luogo un rapporto sessuale, la gravidanza deve essere esclusa prima dell'effettivo inizio del contraccettivo orale combinato oppure si deve attendere il primo ciclo mestruale.

Per le donne che allattano al seno, vedere paragrafo 4.6.

Gestione delle compresse dimenticate

Le compresse di placebo dell'ultima (4°) riga del blister possono essere ignorate. Tuttavia, devono essere eliminate per evitare il prolungamento non intenzionale della fase di assunzione delle compresse di placebo.

I seguenti suggerimenti si riferiscono esclusivamente alle **compresse attive dimenticate**:

Se si assume qualsiasi compressa con **meno di 24 ore** di ritardo, la protezione contraccettiva non è ridotta. Si deve assumere la compressa dimenticata non appena la si ricordi e si devono assumere le compresse successive all'orario consueto.

Se si assume qualsiasi compressa con **più di 24 ore** di ritardo, la protezione contraccettiva potrebbe essere ridotta. La gestione delle compresse dimenticate può essere guidata dalle due seguenti regole di base:

1. l'intervallo raccomandato di compresse senza ormoni è di 4 giorni; l'assunzione delle compresse non deve essere mai interrotta per più di 7 giorni.
2. Sono necessari 7 giorni di assunzione ininterrotta delle compresse per ottenere una soppressione adeguata dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio.

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

- Giorno 1-7

L'ultima compressa dimenticata deve essere assunta non appena la si ricordi, anche se significa assumere due compresse contemporaneamente. Successivamente, occorre continuare ad assumere le compresse all'orario consueto. Per i 7 giorni successivi deve essere inoltre utilizzato un metodo a barriera, ad esempio un preservativo. Se ha avuto luogo un rapporto sessuale nei 7 giorni precedenti, va presa in considerazione la possibilità di una gravidanza. Maggiore è il numero di compresse dimenticate e più vicine sono alla fase di assunzione delle compresse di placebo, maggiore è il rischio di gravidanza.

- Giorno 8-14

L'ultima compressa dimenticata deve essere assunta non appena la si ricordi, anche se significa assumere due compresse contemporaneamente. Successivamente, occorre continuare ad assumere le compresse all'orario consueto. Non è necessario impiegare alcun metodo contraccettivo supplementare, a condizione che, nei 7 giorni precedenti alla prima compressa dimenticata, le compresse siano state assunte correttamente. Tuttavia, se le compresse dimenticate sono più di una, si deve raccomandare l'impiego di precauzioni supplementari per 7 giorni.

- Giorno 15-24

Il rischio di affidabilità ridotta è elevato a causa dell'imminente fase di assunzione delle compresse di placebo.

Tuttavia, regolando lo schema di assunzione delle compresse, è ancora possibile prevenire la riduzione della protezione contraccettiva. Adottando una delle due opzioni seguenti, non è pertanto necessario prendere misure contraccettive supplementari, purché nei 7 giorni precedenti alla prima compressa dimenticata tutte le compresse siano state assunte correttamente. In caso contrario, ci si dovrà attenere alla prima di queste due opzioni e prendere inoltre precauzioni supplementari per i 7 giorni successivi.

1. L'ultima compressa dimenticata deve essere assunta non appena la si ricordi, anche se significa assumere due compresse contemporaneamente. Successivamente, occorre continuare ad assumere le compresse all'orario consueto fino al termine delle compresse attive. Le 4 compresse di placebo dell'ultima riga devono essere eliminate. Lo strip successivo deve essere iniziato immediatamente. È improbabile che si manifesti l'emorragia da interruzione fino alla fine delle compresse attive del secondo strip, ma potrebbero verificarsi perdite o metrorragia da interruzione nei giorni di assunzione delle compresse.
2. In alternativa è possibile raccomandare di interrompere l'assunzione delle compresse attive dello strip in corso. In tal caso, si dovranno assumere le compresse di placebo dell'ultima riga per un massimo di 4 giorni, compresi i giorni delle compresse dimenticate, quindi si dovrà proseguire con lo strip successivo.

Se vengono dimenticate più compresse e successivamente non si manifesta emorragia da interruzione nella fase di assunzione delle compresse di placebo, va presa in considerazione la possibilità di una gravidanza.

Raccomandazioni in caso di disturbi gastrointestinali

In caso di gravi disturbi gastrointestinali (ad esempio vomito o diarrea), l'assorbimento potrebbe non essere completo e devono essere adottate misure contraccettive supplementari. Se entro 3-4 ore dall'assunzione della compressa attiva si verifica vomito, deve essere assunta una nuova compressa (sostitutiva) non appena possibile. La nuova compressa deve essere assunta entro 24 ore dall'orario consueto di assunzione delle compresse, se possibile. Se sono trascorse più di 24 ore, si applica la raccomandazione relativa alle compresse dimenticate, riportata al paragrafo 4.2 "Gestione delle compresse dimenticate". Se non si desidera modificare lo schema abituale di assunzione delle compresse, si dovranno assumere le compresse necessarie da un altro strip.

Come posticipare una emorragia da interruzione

Per posticipare un ciclo, si deve continuare con un altro strip di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo senza assumere le compresse di placebo dello strip in corso. Il ciclo può essere posticipato per quanto desiderato fino alla fine delle compresse attive del secondo strip. Durante questo periodo di tempo, è possibile che si manifestino metrorragia da interruzione o perdite. L'assunzione regolare di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo riprende poi dopo la fase di assunzione delle compresse di placebo.

Per spostare il ciclo mestruale in modo che abbia inizio un giorno della settimana diverso da quello consueto, si può suggerire di abbreviare la successiva fase di assunzione delle compresse di placebo di quanti giorni si desidera. Più breve è l'intervallo, maggiore è il rischio che non si verifichi l'emorragia da interruzione e si manifestino poi metrorragia da interruzione e perdite durante l'uso dello strip successivo (come quando si posticipa un ciclo).

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi orali combinati non devono essere utilizzati in presenza di una qualsiasi delle condizioni elencate di seguito. Se una qualsiasi di queste condizioni compare per la prima volta durante l'uso del contraccettivo orale combinato, il medicinale deve essere interrotto immediatamente.

- Anamnesi o episodio in atto di trombosi venosa (trombosi venosa profonda, embolia polmonare)
- Anamnesi o episodio in atto di trombosi arteriosa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris e attacco ischemico transitorio)
- Anamnesi o episodio in atto di accidente cerebrovascolare
- La presenza di un fattore di rischio grave o di più fattori di rischio per la trombosi arteriosa:
 - Diabete mellito con sintomi vascolari
 - Ipertensione grave
 - Dislipoproteinemia grave
- Predisposizione ereditaria o acquisita per la trombosi venosa o arteriosa, quale resistenza alla proteina C attivata, deficit di antitrombina III, deficit di proteina C, deficit di proteina S, iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiopina, anticoagulante lupoide)
- Presenza o anamnesi di epatopatia grave, finché i valori di funzionalità epatica non sono tornati nella norma
- Grave insufficienza renale o insufficienza renale acuta
- Presenza o anamnesi di tumori epatici (benigni o maligni)
- Malignità accertate o sospette da ormoni sessuali steroidei (ad esempio degli organi genitali o della mammella)
- Sanguinamento vaginale non diagnosticato
- Anamnesi di emicrania con sintomi neurologici focali
- Ipersensibilità ai principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo compresse rivestite con film elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze

In presenza di una qualsiasi delle condizioni/fattori di rischio sotto citati, i benefici dell'uso del contraccettivo orale combinato devono essere valutati alla luce dei possibili rischi per ogni singola donna e discussi con lei prima che decida di iniziare a utilizzare il medicinale. In caso di aggravamento, esacerbazione o prima comparsa di una qualsiasi di queste condizioni o di questi fattori di rischio, la donna deve rivolgersi al proprio medico. Il medico deciderà se l'uso del contraccettivo orale combinato deve essere interrotto.

- Disturbi del sistema circolatorio

L'uso di qualsiasi contraccettivo orale combinato comporta un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non utilizzo. L'aumento del rischio di TEV è massimo durante il primo anno dall'inizio dell'assunzione di un contraccettivo orale combinato oppure quando si riprende l'uso del contraccettivo orale combinato dopo un intervallo senza pillola di almeno un mese.

Studi epidemiologici hanno mostrato che l'incidenza di TEV nelle donne senza fattori di rischio noti per la TEV, che utilizzano contraccettivi orali combinati contenenti estrogeno a basse dosi (<0,05 mg di etinilestradiolo), varia da circa 20 casi per 100.000 donne/anno (per i contraccettivi orali combinati contenenti levonorgestrel) a 40 casi per 100.000 donne/anno (per i contraccettivi orali combinati contenenti desogestrel/gestodene). L'incidenza è invece di 5-10 casi per 100.000 donne/anno in chi non utilizza questi contraccettivi e di 60 casi per 100.000 gravidanze. La TEV è letale nell'1-2 % dei casi.

Studi epidemiologici hanno mostrato che il rischio di TEV con i contraccettivi orali combinati contenenti drospirenone è più elevato rispetto ai contraccettivi orali combinati contenenti levonorgestrel (cosiddetti preparati di seconda generazione) e potrebbe essere simile al rischio con i contraccettivi orali combinati contenenti desogestrel/gestodene (cosiddetti preparati di terza generazione).

Studi epidemiologici hanno inoltre collegato l'uso dei contraccettivi orali combinati a un aumento del rischio di tromboembolia arteriosa (infarto miocardico, attacco ischemico transitorio).

Molto raramente è stata riferita trombosi in altri vasi sanguigni, ad es. vene e arterie epatiche, mesenteriche, renali, cerebrali o retiniche, nelle donne che fanno uso della pillola contraccettiva. Non vi è consenso in merito al fatto che la comparsa di questi eventi sia associata all'uso dei contraccettivi ormonali.

I sintomi di eventi trombotici/tromboembolici venosi o arteriosi o di accidenti cerebrovascolari possono comprendere:

- dolore e/o gonfiore insolito monolaterale di una gamba;
- grave dolore improvviso al torace, irradiato o meno al braccio sinistro;
- mancanza di respiro improvvisa;
- comparsa improvvisa di tosse;
- cefalea insolita, grave e prolungata;
- perdita improvvisa della vista, parziale o totale;
- diplopia;
- linguaggio indistinto o afasia;
- vertigini;
- collasso con o senza crisi convulsive focali;
- debolezza o intorpidimento molto pronunciato, che interessa improvvisamente un lato o una parte del corpo;
- disturbi motori;
- addome "acuto".

Il rischio di complicazioni tromboemboliche venose in chi utilizza contraccettivi orali combinati aumenta con:

- l'avanzare dell'età;
- anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o genitore, insorta a un'età relativamente giovane). Se si sospetta una predisposizione ereditaria, è necessario il consulto di uno specialista prima di decidere se usare qualsiasi contraccettivo orale combinato;
- immobilizzazione prolungata, intervento chirurgico maggiore, qualsiasi intervento chirurgico agli arti inferiori o trauma maggiore. In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso della pillola (in caso di intervento chirurgico di elezione almeno quattro settimane prima) e non riprenderlo fino a due settimane dopo la rimobilizzazione completa. Prendere in considerazione il trattamento antitrombotico nel caso in cui la pillola non sia stata preventivamente sospesa;
- obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m²);

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

Il rischio di complicazioni tromboemboliche arteriose o di accidente cerebrovascolare con l'uso di contraccettivi orali combinati aumenta con:

- l'avanzare dell'età;
- fumo (alle donne di età superiore ai 35 anni deve essere caldamente consigliato di non fumare se desiderano utilizzare un contraccettivo orale combinato);
- dislipoproteinemia;
- ipertensione;
- emicrania;
- obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m²);
- anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa in un fratello o genitore, insorta a un'età relativamente giovane). Se si sospetta una predisposizione ereditaria, è necessario il consulto di uno specialista prima di decidere se usare qualsiasi contraccettivo orale combinato;
- cardiopatia valvolare;
- fibrillazione atriale.

La presenza di un fattore di rischio serio o di più fattori di rischio per la malattia rispettivamente venosa o arteriosa può costituire anch'essa una controindicazione. Deve essere inoltre presa in considerazione la possibilità di una terapia anticoagulante. Le donne che fanno uso di contraccettivi orali combinati devono essere espressamente informate della necessità di rivolgersi al proprio medico in caso di possibili sintomi di trombosi. In caso di trombosi sospetta o accertata, l'uso del contraccettivo orale combinato deve essere interrotto. A causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarinici), deve essere iniziata una contraccettazione alternativa adeguata.

Si deve tenere conto dell'aumento del rischio di tromboembolia nel puerperio (per informazioni su “Fertilità, gravidanza e allattamento”, vedere paragrafo 4.6).

Altre condizioni mediche che sono state associate a eventi avversi di tipo vascolare comprendono diabete mellito, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremico-emolitica, malattia infiammatoria intestinale cronica (morbo di Crohn o colite ulcerosa) e anemia a cellule falciformi.

Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'utilizzo di un contraccettivo orale combinato (che potrebbe essere un prodromo di un evento cerebrovascolare) potrebbe costituire motivo per l'immediata sospensione del contraccettivo.

- Tumori

In alcuni studi epidemiologici è stato riferito un aumento del rischio di carcinoma della cervice in chi utilizza a lungo termine contraccettivi orali combinati (> 5 anni), ma continua a esserci controversia sulla misura in cui questi risultati siano attribuibili agli effetti di confondimento del comportamento sessuale e ad altri fattori quale il papilloma virus umano (HPV).

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha mostrato un lieve aumento del rischio relativo (RR=1,24) di carcinoma mammario tra le donne che stanno utilizzando contraccettivi orali combinati. Questo aumento del rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione del contraccettivo orale combinato. Poiché il carcinoma mammario è raro tra le donne di età inferiore ai 40 anni, il maggior numero di diagnosi di carcinoma mammario tra chi sta utilizzando o ha utilizzato di recente contraccettivi orali combinati è esiguo rispetto al rischio globale di carcinoma mammario. Questi studi non forniscono evidenze per un rapporto causa-effetto. Il pattern osservato di aumento del rischio potrebbe essere dovuto a una diagnosi più precoce di carcinoma mammario in chi fa uso di contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici dei contraccettivi orali combinati o a un insieme di entrambi i fattori. I carcinomi mammari diagnosticati in chi fa uso di contraccettivi orali combinati tendono a essere clinicamente meno avanzati rispetto a quelli diagnosticati in donne che non hanno mai utilizzato questi contraccettivi.

In casi rari, sono stati riferiti tumori benigni del fegato e, in casi ancora più rari, tumori maligni del fegato in chi fa uso di contraccettivi orali combinati. In casi isolati, questi tumori hanno causato emorragie intra-addominali potenzialmente letali. Se una donna che assume un contraccettivo orale combinato dovesse presentare grave dolore addominale nella parte alta dell'addome, ingrossamento epatico o segni indicativi di emorragia intra-addominale, nella diagnosi differenziale deve essere presa in considerazione la possibilità di un tumore epatico.

L'uso di contraccettivi orali combinati contenenti dosi più elevate di ormoni (0,05 mg di etinilestradiolo) riduce il rischio di carcinoma dell'endometrio e dell'ovaio. Deve essere ancora confermato se ciò si applichi anche ai contraccettivi orali combinati contenenti dosi più basse di ormoni.

- Altre condizioni

Il componente progestinico di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo è un antagonista dell'aldosterone che possiede proprietà di risparmio di potassio. Nella maggior parte dei casi, non è atteso alcun aumento dei livelli di potassio. In uno studio clinico, tuttavia, in alcuni pazienti con compromissione lieve o moderata della funzionalità renale e uso concomitante di medicinali risparmiatori di potassio, i livelli sierici di potassio sono aumentati leggermente, ma non significativamente, durante l'assunzione di drospirenone. Si raccomanda pertanto di controllare il potassio sierico durante il primo ciclo di trattamento in pazienti che presentano insufficienza renale e un livello di potassio sierico pre-trattamento che ricade nella parte superiore dell'intervallo di riferimento, e in particolare durante l'uso concomitante di medicinali risparmiatori di potassio. Vedere anche paragrafo 4.5.

Le donne con ipertrigliceridemia, o anamnesi familiare di questo disturbo, possono essere a maggior rischio di pancreatite quando assumono contraccettivi orali combinati.

Sebbene siano stati riscontrati lievi aumenti della pressione arteriosa in molte donne che assumono contraccettivi orali combinati, gli aumenti clinicamente rilevanti sono rari. Solo in questi casi rari è giustificata un'interruzione immediata del contraccettivo orale combinato. Se, durante l'uso di un contraccettivo orale combinato in presenza di ipertensione pre-esistente, valori costantemente elevati della pressione arteriosa o un aumento significativo della pressione arteriosa non rispondono adeguatamente al trattamento antipertensivo, il contraccettivo orale combinato deve essere interrotto. Se considerato opportuno, l'uso del contraccettivo orale combinato può essere ripreso se la terapia antipertensiva permette di raggiungere valori di normotensione.

Durante la gravidanza e l'uso di contraccettivi orali combinati sono stati riferiti la comparsa o il peggioramento delle seguenti condizioni, ma l'evidenza di correlazione con i contraccettivi orali combinati non è conclusiva: ittero e/o prurito correlato a colestasi, calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitico-uremica, corea di Sydenham, *herpes gestationis*, perdita di udito legata a otosclerosi.

Nelle donne con angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi di angioedema.

Disturbi acuti o cronici della funzionalità epatica potrebbero richiedere l'interruzione dell'uso del contraccettivo orale combinato fino a quando i marcatori di funzionalità epatica non rientrino nella norma. La ricomparsa di ittero colestatico e/o prurito correlato a colestasi, manifestatosi in precedenza durante la gravidanza o durante l'uso precedente di steroidi sessuali, richiede l'interruzione dei contraccettivi orali combinati.

Sebbene i contraccettivi orali combinati possano esercitare un effetto sull'insulino-resistenza periferica e sulla tolleranza al glucosio, non esiste evidenza della necessità di modificare il regime terapeutico nelle donne diabetiche che utilizzano contraccettivi orali combinati a basso dosaggio (contenenti < 0,05 mg di etinilestradiolo). Le donne diabetiche devono tuttavia essere attentamente tenute sotto osservazione, in particolare nelle fasi iniziali di utilizzo del contraccettivo orale combinato.

Durante l'uso di contraccettivi orali combinati è stato riferito il peggioramento della depressione endogena, dell'epilessia, del morbo di Crohn e della colite ulcerosa.

Può manifestarsi occasionalmente cloasma, specialmente nelle donne con anamnesi di cloasma gravidico. Durante l'assunzione di contraccettivi orali combinati, le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette.

Ciascuna compressa rosa di questo medicinale contiene 44 mg di lattosio monoidrato, ciascuna compressa bianca contiene 89,5 mg di lattosio anidro. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio che seguono un'alimentazione priva di lattosio, non devono assumere questo medicinale.

Visite mediche/consulti

Prima dell'inizio o della ripresa di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo occorre raccogliere un'anamnesi medica completa (compresa quella familiare) ed escludere lo stato di gravidanza. Deve essere misurata la pressione arteriosa e deve essere eseguito un esame obiettivo, guidato dalle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dalle avvertenze (vedere paragrafo 4.4.). È necessario inoltre istruire a leggere attentamente il foglio illustrativo e a seguire le raccomandazioni fornite. La frequenza e la natura delle visite mediche devono basarsi su linee guida consolidate e devono essere adattate ai singoli casi.

È necessario avvisare che i contraccettivi orali non proteggono nei confronti dell'infezione da HIV (AIDS), né di altre malattie a trasmissione sessuale.

Riduzione dell'efficacia

L'efficacia dei contraccettivi orali combinati può essere ridotta in caso, ad esempio, di dimenticanza di compresse attive (vedere paragrafo 4.2), di disturbi gastrointestinali durante l'assunzione di compresse attive (vedere paragrafo 4.2) o di assunzione concomitante di altri farmaci (vedere paragrafo 4.5).

Riduzione del controllo del ciclo mestruale

Con tutti i contraccettivi orali combinati può manifestarsi sanguinamento irregolare (perdite o metrorragia da interruzione), in particolare durante i primi mesi di utilizzo. La valutazione di qualsiasi sanguinamento irregolare è pertanto significativa solo dopo un intervallo di adattamento di circa tre cicli.

Se le irregolarità persistono o si manifestano dopo cicli precedentemente regolari, vanno prese in considerazione cause non ormonali e sono indicate misure diagnostiche adeguate per escludere la presenza di tumori o di uno stato di gravidanza. Queste misure possono comprendere il raschiamento.

In alcune donne, durante la fase di assunzione delle compresse di placebo potrebbe non manifestarsi l'emorragia da interruzione. Se il contraccettivo orale combinato è stato assunto rispettando le istruzioni riportate nel paragrafo 4.2, è improbabile che sia in corso una gravidanza. Tuttavia, se il contraccettivo orale combinato non è stato assunto rispettando queste istruzioni precedentemente alla prima mancata emorragia da interruzione o in caso in cui le emorragie da interruzione non verificatesi siano due, è necessario escludere lo stato di gravidanza prima di continuare l'assunzione del contraccettivo orale combinato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nota: occorre consultare le informazioni di prescrizione dei medicinali concomitanti per individuare possibili interazioni.

- Effetto di altri medicinali su Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo

Le interazioni tra i contraccettivi orali e altri medicinali possono indurre metrorragia da interruzione e/o fallimento della contraccezione. In letteratura sono state riferite le seguenti interazioni.

Metabolismo epatico

Possono verificarsi interazioni con farmaci induttori degli enzimi epatici, che possono determinare aumento della clearance degli ormoni sessuali [ad es. fenitoina, barbiturici, primidone, carbamazepina, rifampicina, bosentan e farmaci per l'HIV (ad es. ritonavir, nevirapina) ed eventualmente anche oxcabazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e prodotti contenenti erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)]. L'induzione enzimatica massima si osserva in genere dopo circa 10 giorni, ma successivamente può durare per almeno 4 settimane dopo l'interruzione della terapia farmacologica.

Interferenza con la circolazione enteroepatica

Sono stati riferiti fallimenti della contraccezione anche con l'uso di antibiotici, quali penicilline e tetracicline. Il meccanismo di questo effetto non è stato chiarito.

Gestione

Le donne trattate a breve termine con una qualsiasi delle suddette classi di farmaci o con i singoli principi attivi (farmaci che inducono gli enzimi epatici), a parte la rifampicina, devono utilizzare temporaneamente un metodo a barriera oltre al contraccettivo orale combinato, ovvero durante il periodo di somministrazione del medicinale concomitante e per 7 giorni dopo la sua interruzione.

Le donne trattate con rifampicina devono utilizzare un metodo a barriera oltre al contraccettivo orale combinato durante il periodo di somministrazione della rifampicina e per 28 giorni dopo la sua interruzione.

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

Le donne trattate con antibiotici (a parte la rifampicina, vedere sopra) devono usare il metodo a barriera fino a 7 giorni dopo l'interruzione del trattamento.

Se la somministrazione del medicinale concomitante continua oltre la fine delle compresse attive del blister in corso del contraccettivo orale combinato, le compresse di placebo devono essere eliminate e si deve iniziare subito il blister successivo di contraccettivo orale combinato.

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

- Effetto di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo su altri medicinali

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

In base a studi di inibizione *in vitro* e a studi di interazione *in vivo*, nelle volontarie che utilizzano omeprazolo, simvastatina e midazolam come substrati del marcatore, è improbabile che il drospirenone a dosi di 3 mg interagisca con il metabolismo di altri principi attivi.

- Altre interazioni

Nelle pazienti che non presentano insufficienza renale, l'uso concomitante di drospirenone e ACE-inibitori o FANS non ha mostrato un effetto significativo sul potassio sierico. Tuttavia, l'uso concomitante di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo con antagonisti dell'aldosterone o 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 paragrafo 4.4.

- Analisi di laboratorio

L'uso di contraccettivi steroidei può influenzare i risultati di determinate analisi di laboratorio, tra cui i parametri biochimici della funzionalità epatica, tiroidea, surrenale e renale, i livelli plasmatici di proteine (vettore), ad es. globulina di legame per i corticosteroidi e frazioni di lipidi/lipoproteine, parametri del metabolismo dei carboidrati e parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le alterazioni rimangono in

genere entro l'intervallo normale di laboratorio. Il drospirenone causa un aumento dell'attività plasmatica della renina e un'induzione dell'aldosterone plasmatico in virtù della sua lieve attività antimineralcorticoide.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo non è indicato durante la gravidanza.

Se durante il trattamento con Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo si verifica una gravidanza, il medicinale deve essere immediatamente sospeso. Studi epidemiologici approfonditi non hanno rivelato né un aumento del rischio di difetti congeniti nei bambini nati da donne che hanno utilizzato contraccettivi orali combinati prima della gravidanza, né effetti teratogeni con l'assunzione non intenzionale di contraccettivi orali combinati nelle fasi iniziali della gravidanza.

Gli studi condotti sugli animali hanno mostrato effetti indesiderati durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). In base a questi dati sugli animali, non è possibile escludere effetti indesiderati dovuti all'azione ormonale dei principi attivi. Tuttavia, l'esperienza generale con i contraccettivi orali combinati durante la gravidanza non ha effettivamente mostrato evidenza di effetti indesiderati nella specie umana.

I dati disponibili sull'uso di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo durante la gravidanza sono troppo limitati per permettere di trarre conclusioni relative agli effetti negativi di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo sulla gravidanza e sulla salute del feto o del neonato. A oggi non sono disponibili dati epidemiologici di rilievo.

Allattamento

L'allattamento al seno può essere influenzato dai contraccettivi orali combinati in quanto questi possono ridurre la quantità del latte materno e modificarne la composizione. L'uso dei contraccettivi orali combinati deve pertanto essere sconsigliato fino al completo svezzamento del bambino. Piccole quantità di contraccettivi steroidei e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte materno durante l'uso dei contraccettivi orali combinati. Queste quantità possono causare effetti sul bambino.

Fertilità

Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo è indicato per la prevenzione della gravidanza. Per informazioni sul recupero della fertilità, vedere paragrafo 5.1.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Durante l'uso di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo sono state segnalate le seguenti reazioni avverse al farmaco.

La seguente tabella riporta le reazioni avverse in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. Le frequenze sono basate sui dati ottenuti negli studi clinici.

Viene utilizzato il termine MedDRA più appropriato per descrivere una determinata reazione, i suoi sinonimi e condizioni correlate.

Reazioni avverse da farmaco che sono state associate all'uso di ETINILESTRADIOLO E DROSPIRENONE AUROBINDO come contraccettivo orale o nel trattamento dell'acne volgare moderata secondo la classificazione per sistemi e organi e i termini preferiti del MedDRA

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA versione 9.1)	Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).
Infezioni ed infestazioni			Candidiasi	
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia Trombocitemia	
Disturbi del sistema immunitario			Reazione allergica	Ipersensibilità
Patologie endocrine			Patologie endocrine	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Aumento dell'appetito Anoressia Iperkaliemia Iponatriemia	
Disturbi psichiatrici	Labilità emotiva	Depressione Nervosismo Sonnolenza	Anorgasmia Insonnia	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri Parestesia	Vertigini Tremore	
Patologie dell'occhio			Congiuntivite Secchezza oculare Disturbi oculari	
Patologie cardiache			Tachicardia	
Patologie vascolari		Emicrania Vene varicose Ipertensione	Flebite Patologie vascolari Epistassi Sincope	
Patologie gastrointestinali	Nausea	Dolore addominale Vomito Dispepsia Flatulenza Gastrite Diarrea	Ingrossamento dell'addome Disordini gastrointestinali Pienezza gastrointestinale Ernia iatale Candidosi 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 Cute secca	Eritema multiforme

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA versione 9.1)	Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).
			Eritema nodoso Ipertricosi Disturbo cutaneo Strie cutanee Dermatite da contatto Dermatite fotosensibile Noduli sulla pelle	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore dorsale Dolore alle estremità Crampi muscolari		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolore mammario Mettorragia* Amenorrea	Candidiasi vaginale Dolore pelvico Ingrossamento del seno Mastopatia fibrocistica Sanguinamento vaginale/uterino* Secrezioni genitali Vampate di calore Vaginite Problemi mestruali Dismenorrea Ipomenorrea Menorragia Secchezza vaginale Pap test sospetto Diminuzione della libido	Dispareunia Vulvovaginite Sanguinamento post coitale Emorragia da interruzione Cisti mammarie Iperplasia mammaria Neoplasia mammaria Polipo cervicale Atrofia endometriale Cisti ovariche Ingrossamento uterino	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia Aumento della sudorazione Edema (edema generalizzato, edema periferico, edema facciale)	Malessere	
Esami diagnostici		Aumento ponderale	Calo ponderale	

*Le irregolarità del sanguinamento in genere si attenuano con la continuazione del trattamento

In donne che utilizzano contraccettivi orali combinati sono stati segnalati i seguenti eventi avversi seri, che sono illustrati al paragrafo 4.4:

- Disturbi tromboembolici venosi;
- Disturbi tromboembolici arteriosi;
- Ipertensione;

- Tumori epatici;
- Comparsa o deterioramento di condizioni per le quali non è conclusiva un'associazione con l'uso di contraccettivi orali combinati: morbo di Crohn, colite ulcerosa, epilessia, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistemico, *herpes gestationis*, corea di Sydenham, sindrome emolitico-uremica, ittero colestatico
- Cloasma;
- Disturbi acuti o cronici della funzionalità epatica potrebbero richiedere l'interruzione dell'uso del contraccettivo orale combinato fino a quando i marcatori di funzionalità epatica non rientrino nella norma;
- Nelle donne con angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi di angioedema.

La frequenza della diagnosi di carcinoma mammario è aumentata molto lievemente in chi utilizza contraccettivi orali. Poiché il carcinoma mammario è raro tra le donne di età inferiore ai 40 anni, questo maggior numero è esiguo rispetto al rischio globale di carcinoma mammario. Il rapporto causa-effetto con l'uso di contraccettivi orali combinati non è noto. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafi 4.3. e 4.4.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non si sono ancora verificati casi di sovradosaggio con Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo. Sulla base dell'esperienza generale con i contraccettivi orali combinati, in caso di sovradosaggio di compresse attive potrebbero verificarsi i seguenti sintomi: nausea, vomito e, nelle ragazze giovani, lieve sanguinamento vaginale. Non vi sono antidoti e l'ulteriore trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica (ATC): associazioni fisse di progestinici ed estrogeni.
Codice ATC: G03AA12

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

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

L'effetto contraccettivo di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo è basato sull'interazione di vari fattori, i più importanti dei quali sono l'inibizione dell'ovulazione e le modificazioni dell'endometrio.

In uno studio sull'inibizione dell'ovulazione in 3 cicli, durante il quale si è confrontato drospirenone 3 mg/etinilestradiolo 0,020 mg in un regime da 24 giorni e in un regime da 21 giorni, il regime da 24 giorni è risultato associato a una maggiore soppressione dello sviluppo follicolare. Dopo aver introdotto intenzionalmente degli errori di somministrazione durante il terzo ciclo di trattamento, una percentuale più elevata di donne nel regime da 21 giorni ha mostrato attività ovarica comprese ovulazioni rispetto alle donne che assumevano il regime da 24 giorni. L'attività ovarica è tornata a livelli pre-trattamento durante il ciclo post-trattamento nel 91,8% delle donne che assumevano il regime da 24 giorni.

Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo è un contraccettivo orale combinato contenente etinilestradiolo e il progestinico drospirenone. A dosaggio terapeutico, il drospirenone possiede anche proprietà antiandrogene e

lievi proprietà antimineralcorticoidi. Non ha attività estrogenica, glucocorticoide e antiglicocorticoide. Questo conferisce al drospirenone un profilo farmacologico molto simile a quello dell'ormone naturale progesterone.

Alcuni studi clinici hanno indicato che le lievi proprietà antimineralcorticoidi di Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo determinano un lieve effetto antimineralcorticoide.

Sono stati condotti due studi multicentrici, in doppio cieco, randomizzati, controllati con placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza di etinilestradiolo/drospirenone in donne affette da acne volgare moderata.

Dopo sei mesi di trattamento, rispetto al placebo, etinilestradiolo/drospirenone ha mostrato riduzioni che erano più elevate in modo statisticamente significativo: riduzione del 15,6% (49,3% rispetto a 33,7%) delle lesioni infiammatorie, del 18,5% (40,6% rispetto a 22,1%) delle lesioni non infiammatorie e del 16,5% (44,6% rispetto a 28,1%) del numero totale delle lesioni. Inoltre, una percentuale di soggetti più elevata dell'11,8% (18,6% rispetto a 6,8%) ha mostrato una valutazione di libertà da lesioni o quasi libertà da lesioni sulla scala di valutazione globale statica dello sperimentatore (Investigator's Static Global Assessment, ISGA).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Drospirenone

Assorbimento

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

Distribuzione

Dopo la somministrazione orale, i livelli sierici di drospirenone diminuiscono con un'emivita terminale di 31 ore.

Il drospirenone si lega all'albumina sierica e non si lega alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) o alla globulina legante i corticoidi (CBG). Solo il 3-5% delle concentrazioni sieriche totali del principio attivo è presente come steroide libero. L'aumento di SHBG indotto dall'etinilestradiolo non influisce sul legame proteico sierico del drospirenone. Il volume apparente medio di distribuzione del drospirenone è $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolismo

Il drospirenone viene ampiamente metabolizzato dopo la somministrazione orale. I principali metaboliti nel plasma sono la forma acida del drospirenone, generata dall'apertura dell'anello lattonico, e il 4,5-diidro-drospirenone-3-solfato, che si formano entrambi senza il coinvolgimento del sistema P450. Il drospirenone viene metabolizzato in misura inferiore dal citocromo P450 3A4 e ha dimostrato la capacità di inibire questo enzima e il citocromo P450 1A1, il citocromo P450 2C9 e il citocromo P450 2C19 *in vitro*.

Eliminazione

La velocità di clearance metabolica del drospirenone dal siero è di $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Il drospirenone viene escreto solo in tracce nella sua forma immutata. I metaboliti del drospirenone vengono escreti con le feci e con l'urina con un rapporto di escrezione di circa 1,2-1,4. L'emivita di escrezione dei metaboliti con le urine e con le feci è di circa 40 ore.

Condizioni allo stato stazionario

Durante un ciclo di trattamento, le concentrazioni sieriche massime di drospirenone allo stato stazionario, circa 70 ng/ml, vengono raggiunte dopo approssimativamente 8 giorni di trattamento. I livelli sierici di drospirenone si sono accumulati con un fattore di circa 3 a seguito del rapporto di emivita terminale e intervallo di somministrazione.

Popolazioni speciali

Effetto della compromissione della funzionalità renale

I livelli sierici di drospirenone allo stato stazionario nelle donne affette da lieve compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina CL_{Cr}, 50-80 ml/min) erano simili a quelli delle donne con funzionalità renale normale. I livelli sierici di drospirenone erano in media superiori del 37% nelle donne con compromissione moderata della funzionalità renale (CL_{Cr}, 30-50 ml/min) rispetto alle donne con funzionalità renale normale. Il trattamento con drospirenone era inoltre ben tollerato dalle donne con compromissione lieve e moderata della funzionalità renale. Il trattamento con drospirenone non ha mostrato alcun effetto clinicamente significativo sulla concentrazione sierica di potassio.

Effetto della compromissione della funzionalità epatica

In uno studio sulla dose singola, la clearance orale (CL/F) è risultata diminuita di circa il 50% nelle volontarie con compromissione moderata della funzionalità epatica rispetto a quelle con funzionalità epatica normale. Il declino osservato della clearance del drospirenone nelle volontarie con compromissione moderata della funzionalità epatica non si è tradotto in alcuna differenza apparente in termini di concentrazioni sieriche di potassio. Anche in presenza di diabete e trattamento concomitante con spironolattone (due fattori che possono predisporre all'iperkaliemia), non è stato osservato alcun aumento delle concentrazioni sieriche di potassio al di sopra del limite superiore della norma. Si può concludere che il drospirenone è ben tollerato nelle pazienti con compromissione lieve o moderata della funzionalità epatica (Child-Pugh B).

Gruppi etnici

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

Etinilestradiolo

Assorbimento

L'etinilestradiolo somministrato per via orale viene assorbito rapidamente e completamente. Il picco delle concentrazioni sieriche di circa 33 pg/ml viene raggiunto entro 1-2 ore dalla singola somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta a seguito della coniugazione pre-sistemica e del metabolismo di primo passaggio è di circa il 60%. L'assunzione concomitante di alimenti ha ridotto la biodisponibilità dell'etinilestradiolo in circa il 25% dei soggetti studiati, mentre non si sono osservate variazioni negli altri soggetti.

Distribuzione

I livelli sierici dell'etinilestradiolo diminuiscono in due fasi; la fase di eliminazione terminale è caratterizzata da un'emivita di circa 24 ore. L'etinilestradiolo è caratterizzato da un legame elevato ma aspecifico con l'albumina sierica (circa il 98,5%) e induce un aumento delle concentrazioni sieriche di SHBG e di globulina legante i corticoidi (CBG). È stato determinato un volume apparente di distribuzione di circa 5 l/kg.

Metabolismo

L'etinilestradiolo è soggetto a coniugazione pre-sistemica nelle mucose dell'intestino tenue e nel fegato. L'etinilestradiolo viene principalmente metabolizzato per idrossilazione aromatica, ma si formano vari metaboliti idrossilati e metilati che sono presenti come metaboliti liberi e come coniugati con glucuronidi e solfati. La velocità di clearance metabolica dell'etinilestradiolo è di circa 5 ml/min/kg.

Eliminazione

L'etinilestradiolo non viene escreto in misura significativa nella sua forma immutata. I metaboliti dell'etinilestradiolo vengono escreti a un rapporto urinario-biliare di 4:6. L'emivita di escrezione dei metaboliti è di circa 1 giorno.

Condizioni allo stato stazionario

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli animali da laboratorio, gli effetti del drospirenone e dell'etinilestradiolo erano limitati a quelli associati all'azione farmacologica nota. In particolare, gli studi di tossicità per la riproduzione hanno mostrato negli animali effetti embriotossici e fetotossici considerati specie-specifici. A esposizioni superiori a quelle assunte dalle donne che utilizzano Etinilestradiolo e drospirenone Aurobindo, sono stati osservati effetti sulla differenziazione sessuale nei feti di ratto ma non di scimmia.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse attive (compresse rosa):

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato

Amido pregelatinizzato (mais)

Povidone K-30 (E1201)

Croscarmellosa sodica

Polisorbato 80

Magnesio stearato (E572)

Rivestimento della compressa:

Alcol polivinilico, parzialmente idrolizzato

Titanio diossido (E171)

Macrogol 3350

Talco (E553b)

Ferro ossido giallo (E172)

Ferro ossido rosso (E172)

Ferro ossido nero (E172)Compresse di placebo (compresse bianche):

Nucleo della compressa:

Lattosio anidro

Povidone K-30 (E1201)

Magnesio stearato (E572)

Rivestimento della compressa:

Alcol polivinilico, parzialmente idrolizzato

Titanio diossido (E171)

Macrogol 3350

Talco (E553b)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio perforabile con pellicola in PVC/PVDC.

Confezioni:

- 1 x 28 compresse rivestite con film (24 compresse attive e 4 compresse di placebo)
- 2 x 28 compresse rivestite con film (24 compresse attive e 4 compresse di placebo)
- 3 x 28 compresse rivestite con film (24 compresse attive e 4 compresse di placebo)
- 6 x 28 compresse rivestite con film (24 compresse attive e 4 compresse di placebo)
- 13 x 28 compresse rivestite con film (24 compresse attive e 4 compresse di placebo)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

AUROBINDO PHARMA (ITALIA) S.R.L Via San Giuseppe 102, Saronno - Varese

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

AIC n. 042247116 - "0,02 Mg/3 Mg Compresse Rivestite Con Film" 1 X (24+4) Compresse In Blister Pvc/Pvdc

AIC n. 042247128 - "0,02 Mg/3 Mg Compresse Rivestite Con Film" 2 X (24+4) Compresse In Blister Pvc/Pvdc

AIC n. 042247130 - "0,02 Mg/3 Mg Compresse Rivestite Con Film" 3 X (24+4) Compresse In Blister Pvc/Pvdc

AIC n. 042247142 - "0,02 Mg/3 Mg Compresse Rivestite Con Film" 6 X (24+4) Compresse In Blister Pvc/Pvdc

AIC n. 042247155 - "0,02 Mg/3 Mg Compresse Rivestite Con Film" 13 X (24+4) Compresse In Blister Pvc/Pvdc

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO