

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Drospera 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:

Lattosio monoidrato 44 mg

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rosa, rotonde, rivestite con film, con diametro di 5.7 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccezione orale.

La decisione di prescrivere Drospera deve prendere in considerazione i fattori di rischio attuali della singola donna, in particolare quelli relativi alle tromboembolie venose (TEV) e il confronto tra il rischio di TEV associato a Drospera e quello associato ad altri contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Via di somministrazione: uso orale.

##### Come prendere Drospera

Le compresse devono essere assunte ogni giorno all'incirca alla stessa ora, se necessario con una piccola quantità di liquido, nell'ordine mostrato sulla confezione blister. Bisogna prendere, una compressa al giorno per 21 giorni consecutivi. L'assunzione delle confezioni successive deve iniziare dopo un intervallo di 7 giorni senza compresse, durante il quale solitamente si verifica un'emorragia da interruzione. Essa generalmente inizia 2-3 giorni dopo l'ultima compressa e potrebbe non essere terminata all'inizio della confezione successiva.

##### Come iniziare ad assumere Drospera

- Nessun contraccettivo ormonale usato nel mese precedente

L'assunzione delle compresse deve iniziare il 1° giorno del ciclo naturale della donna, cioè il primo giorno delle mestruazioni.

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

L'assunzione di Drospera deve iniziare preferibilmente il giorno successivo all'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente i principi attivi) del precedente contraccettivo orale combinato, e al massimo il giorno successivo al termine dell'intervallo usuale senza compresse o delle compresse placebo del precedente contraccettivo orale. Nel caso in cui sia stato usato un anello vaginale o un cerotto transdermico, l'assunzione di Drospera deve iniziare preferibilmente il giorno della rimozione e al massimo quando sarebbe stata prevista l'applicazione successiva.

- Passaggio da un metodo a base di solo progestinico (pillola a base di solo progestinico, contraccettivo per iniezione, impianto) o da un sistema intrauterino a rilascio di progestinico (IUS)

Il passaggio dalla pillola a base di solo progestinico può essere effettuato in qualsiasi giorno (da un impianto o da un IUS il giorno della sua rimozione, da un prodotto iniettabile quando è prevista l'iniezione successiva) ma in tutti questi casi la donna deve usare in aggiunta un metodo di barriera per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

- Dopo un aborto avvenuto nel primo trimestre

L'assunzione può iniziare immediatamente. In questo caso non è necessario prendere alcuna misura contraccettiva aggiuntiva.

- Dopo il parto o un aborto avvenuto nel secondo trimestre

L'assunzione dovrebbe iniziare tra il 21° e il 28° giorno dopo il parto o dopo un aborto avvenuto nel secondo trimestre. Se l'assunzione inizia più tardi, è opportuno usare in aggiunta un metodo di barriera per i primi 7 giorni. Se si fossero avuti nel frattempo rapporti sessuali, prima di iniziare effettivamente l'assunzione del contraccettivo orale combinato si deve escludere una gravidanza o si deve attendere la comparsa della prima mestruazione.

Per le donne che allattano, vedere paragrafo 4.6.

### **Gestione delle compresse dimenticate**

Se sono trascorse **meno di 12 ore** dall'ora di assunzione abituale di qualsiasi compressa, la protezione contraccettiva non è ridotta. La donna deve prendere la compressa appena se ne ricorda e deve continuare a prendere le altre compresse all'ora abituale.

Se sono trascorse **più di 12 ore** dall'ora di assunzione abituale di qualsiasi compressa, la protezione contraccettiva potrebbe essere ridotta. La gestione delle compresse dimenticate può essere guidata dalle due regole basilari seguenti:

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

Nella pratica quotidiana si può quindi consigliare quanto segue:

- **Settimana 1**

Prendere l'ultima compressa dimenticata appena ci si ricorda di farlo, anche se ciò significa prendere due compresse contemporaneamente. Continuare ad assumere le compresse all'ora abituale. Usare

per i successivi 7 giorni un metodo di barriera aggiuntivo, quale un profilattico. Nel caso si siano avuti rapporti sessuali nei 7 giorni precedenti, esiste la possibilità che si sia instaurata una gravidanza. Quanto maggiore è il numero di compresse dimenticate e quanto più tale dimenticanza è vicina all'intervallo usuale senza compresse, tanto più elevato sarà il rischio di una gravidanza.

- **Settimana 2**

Prendere l'ultima compressa dimenticata appena ci si ricorda di farlo, anche se ciò significa prendere due compresse contemporaneamente. Continuare ad assumere le compresse all'ora abituale. Se l'assunzione delle compresse è avvenuta correttamente nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata, non è necessario usare precauzioni contraccettive aggiuntive. Se invece sono state dimenticate più compresse, devono essere prese precauzioni aggiuntive per 7 giorni.

- **Settimana 3**

Il rischio che l'affidabilità sia ridotta è maggiore in quanto si avvicina l'intervallo di 7 giorni senza compresse.

Modificando l'assunzione delle compresse è ancora possibile impedire la riduzione della protezione contraccettiva. Se si aderisce a una delle due opzioni seguenti, non è quindi necessario usare precauzioni contraccettive aggiuntive a condizione che nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata siano state assunte correttamente tutte le compresse. In caso contrario, deve essere seguita la prima delle due opzioni e si devono usare precauzioni aggiuntive per i successivi 7 giorni.

1. Prendere l'ultima compressa dimenticata appena ci si ricorda di farlo, anche se ciò significa prendere due compresse contemporaneamente. Continuare ad assumere le compresse all'ora abituale. L'assunzione della confezione successiva deve iniziare appena terminata la confezione in uso, cioè non devono esserci intervalli tra le due confezioni. È improbabile che compaia un'emorragia da interruzione fino al termine della seconda confezione ma potrebbe verificarsi spotting o metrorragia da interruzione nei giorni di assunzione delle compresse.
2. Si può anche sospendere l'assunzione delle compresse dal blister in uso. Si deve quindi osservare un intervallo senza compresse di 7 giorni, inclusi i giorni in cui sono state dimenticate le compresse, e continuare in seguito con la successiva confezione.

Se la donna dimentica di prendere una o più compresse e successivamente non ha un'emorragia da interruzione durante il primo intervallo normale senza compresse, è possibile che si sia incinta.

### **Consigli in caso di disturbi gastrointestinali**

In caso di gravi disturbi gastrointestinali (ad esempio vomito o diarrea), l'assorbimento potrebbe non essere completo ed è necessario prendere misure contraccettive aggiuntive. Se si verifica vomito nelle 3-4 ore successive all'assunzione di una compressa, si deve assumere una nuova compressa (sostitutiva) appena possibile. La nuova compressa deve essere assunta, se possibile, entro 12 ore dall'ora abituale di assunzione. Se sono trascorse più di 12 ore, si applicano i consigli sulle compresse dimenticate forniti al paragrafo 4.2 "Gestione delle compresse dimenticate". Se non si desidera modificare il normale schema di assunzione delle compresse, si deve/devono prendere la/e compressa/e aggiuntiva/e da un'altra confezione.

### **Come posticipare un'emorragia da interruzione**

Per ritardare le mestruazioni, bisogna iniziare una nuova confezione di Drospera e non praticare l'intervallo senza compresse. Il ritardo può essere esteso per quanto tempo si desidera fino al

termine della seconda confezione. Durante tale prolungamento possono verificarsi metrorragia da interruzione o spotting. L'assunzione regolare di Drospera viene quindi ripresa al termine del normale intervallo di 7 giorni senza compresse.

Per spostare le mestruazioni a un altro giorno della settimana rispetto a quello previsto con lo schema in uso, si può accorciare il successivo intervallo senza compresse di quanti giorni si desidera. Più breve è l'intervallo, maggiore è il rischio che non si presenti un'emorragia da interruzione e che si presentino invece metrorragia da interruzione e spotting durante la confezione successiva (come quando si ritardano le mestruazioni).

### 4.3 Controindicazioni

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati nelle seguenti condizioni. Se una di queste condizioni dovesse comparire per la prima volta durante l'uso di un COC, se ne deve interrompere immediatamente l'assunzione.

- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)
  - Tromboembolia venosa – TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o pregressa (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP])
  - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia venosa, come resistenza alla proteina C attivata (incluso fattore V di Leiden), carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S
  - Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4)
  - Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4)
- Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)
  - Tromboembolia arteriosa – tromboembolia arteriosa in corso o pregressa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris)
  - Malattia cerebrovascolare – ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack*, TIA))
  - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante)
  - Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali
  - Rischio elevato di tromboembolia arteriosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4) o alla presenza di un fattore di rischio grave come:
    - diabete mellito con sintomi vascolari
    - ipertensione grave
    - dislipoproteinemia grave
- Malattia epatica grave presente o pregressa fino a normalizzazione dei valori della funzione epatica
- Insufficienza renale grave o danno renale acuto
- Tumori al fegato presenti o pregressi (benigni o maligni)
- Neoplasie note o sospette sensibili a steroidi sessuali (quali quelle agli organi genitali o alle mammelle)
- Sanguinamento vaginale di origine sconosciuta
- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

- È controindicato l'uso concomitante di Drospera con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### Avvertenze

Nel caso in cui fosse presente una delle condizioni o uno dei fattori di rischio menzionati sotto, l'idoneità di Drospera deve essere discussa con la donna.

In caso di peggioramento o di prima comparsa di uno qualsiasi di questi fattori di rischio o di queste condizioni, la donna deve rivolgersi al proprio medico per determinare se l'uso di Drospera debba essere interrotto.

In caso di sospetto o confermato VTE o ATE, l'uso del contraccettivo ormonale combinato (COC) deve essere interrotto. Nel caso in cui venga avviata una terapia anticoagulante, occorre utilizzare un adeguato metodo contraccettivo alternativo a causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarine).

##### *Disturbi della circolazione*

- **Rischio di tromboembolia venosa (TEV)**

L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) determina un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso. **I prodotti che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati a un rischio inferiore di TEV. Il rischio associato agli altri prodotti come Drospera può essere anche doppio. La decisione di usare un prodotto diverso da quelli associati a un rischio di TEV più basso deve essere presa solo dopo aver discusso con la donna per assicurarsi che essa comprenda il rischio di TEV associato a Drospera, il modo in cui i suoi attuali fattori di rischio influenzano tale rischio e il fatto che il rischio che sviluppi una TEV è massimo nel primo anno di utilizzo. Vi sono anche alcune evidenze che il rischio aumenti quando l'assunzione di un COC viene ripresa dopo una pausa di 4 o più settimane.**

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

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

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

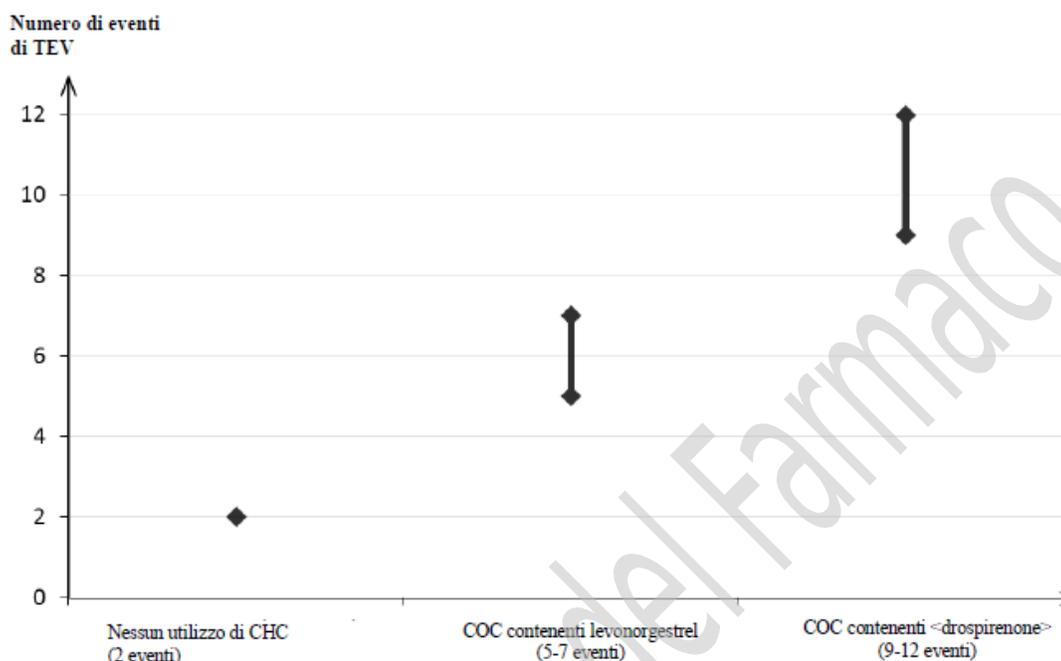
La TEV può essere fatale nell'1-2% dei casi.

---

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

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

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



Molto raramente in donne che usano COC sono stati riportati casi di trombosi in altri vasi sanguigni, ad esempio vene e arterie epatiche, mesenteriche, renali o retiniche.

### Fattori di rischio di TEV

Il rischio di complicanze tromboemboliche venose nelle donne che usano COC può aumentare sostanzialmente se sono presenti fattori di rischio aggiuntivi, specialmente se tali fattori di rischio sono più di uno (vedere la tabella).

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

### Tabella: Fattori di rischio di TEV

Fattore di rischio	Commento
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m <sup>2</sup> )	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.

<p>Immobilizzazione prolungata , interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore</p> <p>Nota: l'immobilizzazione temporanea, inclusi i viaggi in aereo di durata &gt;4 ore, può anche essere un fattore di rischio di TEV, specialmente in donne con altri fattori di rischio</p>	<p>In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso del cerotto/della pillola/dell'anello (in caso di interventi elettivi almeno quattro settimane prima) e non riavviarlo fino a due settimane dopo la ripresa completa della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro metodo contraccettivo.</p> <p>Se Drospera non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.</p>
<p>Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).</p>	<p>Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.</p>
<p>Altre condizioni mediche associate a TEV</p>	<p>Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.</p>
<p>Età avanzata</p>	<p>In particolare al di sopra dei 35 anni</p>

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

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

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

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

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

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

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere:

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

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

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

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

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

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

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

Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un incidente cerebrovascolare nelle donne che utilizzano COC aumenta in presenza di fattori di rischio (vedere la tabella). Drospera è controindicato se una donna presenta un fattore di rischio grave o più fattori di rischio di TEA che aumentano il suo rischio di trombosi arteriosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna presenta più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in questo caso deve essere considerato il suo rischio totale. Se si ritiene che il rapporto rischi-benefici sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

### **Tabella: Fattori di rischio di TEA**

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

	sistemico.
--	------------

### **Sintomi di TEA**

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

I sintomi di incidente cerebrovascolare possono includere:

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

Sintomi temporanei suggeriscono che si tratti di un attacco ischemico transitorio (TIA).

I sintomi di infarto miocardico (IM) possono includere:

- dolore, fastidio, pressione, pesantezza, sensazione di schiacciamento o di pienezza al torace, a un braccio o sotto lo sterno;
- fastidio che si irradia a schiena, mascella, gola, braccia, stomaco;
- sensazione di pienezza, indigestione o soffocamento;
- sudorazione, nausea, vomito o capogiri;
- estrema debolezza, ansia o mancanza di respiro;
- battiti cardiaci accelerati o irregolari.

### *Tumori*

Un aumento del rischio di cancro della cervice nelle utilizzatrici a lungo termine di contraccettivi orali combinati (>5 anni) è stato riportato in alcuni studi epidemiologici, ma continuano a esservi controversie sulla misura in cui tale dato sia attribuibile agli effetti confondenti del comportamento sessuale e di altri fattori quali il virus del papilloma umano (HPV).

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha riportato che il rischio relativo di diagnosi di un carcinoma mammario è leggermente più elevato (RR = 1,24) nelle donne che usano contraccettivi orali combinati. Questo maggior rischio scompare gradualmente durante i 10 anni successivi all'interruzione del loro uso. Il carcinoma mammario è raro nelle donne di età inferiore a 40 anni per cui il maggior numero di casi diagnosticati nelle donne che usano o hanno usato di recente i contraccettivi orali combinati è basso rispetto al rischio globale di tale tumore. Questi studi non forniscono una prova del rapporto di causalità. Il maggior rischio osservato potrebbe essere dovuto a una diagnosi più precocemente nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici dei contraccettivi orali combinati o a una combinazione dei due fattori. I carcinomi mammari diagnosticati nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati tendono a essere meno avanzati clinicamente rispetto a quelli diagnosticati nelle donne che non hanno mai utilizzato tali medicinali.

In rari casi nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati sono stati riferiti tumori benigni del fegato e in casi ancora più rari tumori maligni del fegato. In casi isolati questi tumori hanno determinato emorragie intra-addominali potenzialmente mortali. Nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati i tumori epatici devono essere presi in considerazione nella diagnosi differenziale in caso di forte dolore alla parte superiore dell'addome, ingrossamento del fegato o segni di emorragia intra-addominale.

Con l'uso dei contraccettivi orali combinati a dosaggio più elevato (50 µg di etinilestradiolo) il rischio di tumori endometriali e ovarici è ridotto. Resta da confermare se ciò si applichi anche ai contraccettivi orali combinati a dosaggio più basso.

#### Aumento dei valori di ALT

Durante studi clinici con pazienti trattati per infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirina, si è verificato un aumento delle transaminasi (ALT) di oltre 5 volte il limite superiore del valore normale (ULN) in modo significativo più frequente nelle donne che utilizzano medicinali contenenti etinilestradiolo, come i contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

#### *Altre condizioni*

La componente progestinica di Drospera è un antagonista dell'aldosterone con proprietà di risparmio del potassio. Nella maggior parte dei casi non sono da attendersi aumenti dei livelli di potassio. In uno studio clinico, tuttavia, in alcuni pazienti con compromissione renale lieve o moderata e uso concomitante di medicinali risparmiatori di potassio, i livelli di potassio nel siero sono aumentati leggermente, ma non significativamente, durante l'assunzione di drospirenone. Si raccomanda quindi di verificare il livello di potassio nel siero durante il primo ciclo di trattamento nelle pazienti che presentano insufficienza renale e valori pretrattamento di potassio nel siero nell'intervallo superiore di riferimento, in particolare durante l'uso concomitante di medicinali risparmiatori di potassio. Vedere anche paragrafo 4.5.

Le donne che presentano ipertrigliceridemia o un'anamnesi familiare di tale malattia possono avere un rischio maggiore di pancreatite durante l'uso di contraccettivi orali combinati.

Anche se sono stati riportati piccoli aumenti della pressione arteriosa in molte donne che assumono i contraccettivi orali combinati, aumenti clinicamente rilevanti sono rari. Solo in questi rari casi è giustificata un'interruzione immediata dell'uso dei contraccettivi orali combinati. Se, durante l'uso di un contraccettivo orale combinato con preesistente ipertensione, valori di pressione arteriosa costantemente elevati o un aumento significativo della pressione arteriosa non rispondono adeguatamente al trattamento ipertensivo, il contraccettivo orale combinato deve essere sospeso. Se appropriato, l'uso del contraccettivo orale combinato può essere ripreso qualora si riescano a ottenere valori normali con una terapia antipertensiva.

Durante la gravidanza e durante l'uso di contraccettivi orali combinati è stata riportata la comparsa o il peggioramento delle seguenti condizioni, ma non vi sono prove conclusive su un'associazione con l'uso dei contraccettivi orali combinati: ittero e/o prurito correlato a colestasi; formazione di calcoli biliari; porfiria; lupus eritematoso sistemico; sindrome emolitica uremica; corea di Sydenham; herpes gestazionale; perdita di udito dovuta a otosclerosi.

Nelle donne affette da angioedema ereditario gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema.

Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere la sospensione dell'uso dei contraccettivi orali combinati fino a normalizzazione dei marcatori di funzione epatica. La recidiva di ittero colestatico

e/o di prurito correlato a colestasi, verificatisi in precedenza durante una gravidanza o un trattamento con steroidi sessuali, richiede l'interruzione dei contraccettivi orali combinati.

Anche se i contraccettivi orali combinati possono avere effetto sulla resistenza periferica all'insulina e la tolleranza al glucosio, non vi sono prove a carico della necessità di modificare il regime terapeutico nelle donne diabetiche che usano contraccettivi orali combinati a basso dosaggio (contenenti <0,05 mg di etinilestradiolo). Le donne diabetiche, tuttavia, devono essere monitorate attentamente, soprattutto all'inizio del trattamento con contraccettivi orali combinati.

Durante l'uso di contraccettivi orali combinati sono stati riportati casi di depressione endogena, epilessia, morbo di Crohn e colite ulcerosa.

Possono occasionalmente verificarsi cloasmi, specialmente nelle donne con precedenti di cloasma gravidico. Le donne con tendenza ai cloasmi dovrebbero evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette durante l'uso di contraccettivi orali combinati.

Questo medicinale contiene 44 mg di lattosio per compressa. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

### **Esami/visite mediche**

Prima di iniziare o riprendere l'uso di Drospera si deve raccogliere un'anamnesi completa (inclusa l'anamnesi familiare) e si deve escludere una gravidanza. Si deve misurare la pressione arteriosa ed eseguire un esame clinico, guidato dalle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dalle avvertenze (vedere paragrafo 4.4). È importante attirare l'attenzione della donna sulle informazioni relative alla trombosi venosa o arteriosa, incluso il rischio associato a Drospera rispetto ad altri COC, i sintomi di TEV e TEA, i fattori di rischio noti e cosa fare in caso di sospetta trombosi.

La donna deve anche essere informata della necessità di leggere attentamente il foglio illustrativo e di seguirne i consigli. La frequenza e il tipo di esami devono basarsi sulle linee guida stabilite e devono adattarsi alla singola donna.

Le donne devono essere informate che i contraccettivi ormonali non proteggono dalle infezioni da HIV (AIDS) e da altre malattie sessualmente trasmesse.

### **Riduzione dell'efficacia**

L'efficacia dei contraccettivi orali combinati può essere ridotta ad esempio nel caso in cui vengano dimenticate delle compresse (vedere paragrafo 4.2), in caso di disturbi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.2) o di assunzione concomitante di altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

### **Riduzione del controllo del ciclo**

Con tutti i contraccettivi orali combinati possono verificarsi sanguinamenti irregolari (spotting o rottura metrorragia da interruzione), specialmente durante i primi mesi di utilizzo. La valutazione di eventuali sanguinamenti irregolari ha quindi significato solo dopo un periodo di adattamento di circa tre cicli.

Se le irregolarità persistono o si verificano dopo cicli precedentemente normali, si devono prendere in considerazione cause non ormonali e sono opportune misure diagnostiche adeguate per escludere neoplasie o una gravidanza. Tali misure possono includere un raschiamento.

In alcune donne può non verificarsi un'emorragia da interruzione durante l'intervallo senza compresse. Se il contraccettivo orale combinato è stato assunto secondo le indicazioni descritte al paragrafo 4.2 è improbabile che si sia instaurata una gravidanza. Se però il contraccettivo orale combinato non è stato assunto secondo queste indicazioni prima della prima emorragia da interruzione mancata o se sono mancate due emorragie da interruzione, si deve escludere una gravidanza prima di proseguire l'uso del contraccettivo orale combinato.

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

Nota: per identificare potenziali interazioni si devono sempre consultare le informazioni sulla prescrizione dei medicinali assunti in concomitanza.

##### *Interazioni farmacodinamiche*

L'uso concomitante di medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirina, può aumentare il rischio di valori aumentati delle transaminasi ALT (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Perciò, le utilizzatrici di Drospera devono passare ad un metodo alternativo di contraccezione (per esempio, contraccezione a base di solo progestinico o metodi non ormonali) prima di iniziare una terapia con questo regime combinato di medicinali. Drospera può essere ricominciato 2 settimane dopo la fine del trattamento con questo regime combinato di medicinali.

- Effetti di altri medicinali su Drospera

Possono verificarsi interazioni con farmaci che inducono gli enzimi microsomiali; questo può risultare in un aumento della clearance degli ormoni sessuali che può portare ad emorragia da interruzione e/o a mancata contraccezione.

##### *Gestione*

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

##### *Trattamento a breve termine*

Le donne in trattamento con farmaci a induzione enzimatica devono utilizzare temporaneamente un metodo di barriera o un altro metodo di contraccezione in aggiunta ai COC. Il metodo di barriera deve essere usato per tutto il tempo della terapia concomitante e per 28 giorni dopo la sua interruzione.

Se la somministrazione contemporanea di altri medicinali si estende oltre il termine delle compresse nella confezione blister di contraccettivo orale combinato si deve iniziare la successiva confezione di contraccettivo orale combinato e non praticare il normale intervallo senza compresse.

##### *Trattamento a lungo termine*

Per le donne in trattamento a lungo termine con principi attivi ad induzione enzimatica si raccomanda l'uso di un altro metodo contraccettivo affidabile e non-ormonale.

In letteratura sono state riportate le seguenti interazioni.

*Sostanze che aumentano la clearance dei COC (diminuita efficacia dei COC mediante induzione enzimatica), per es.:*

Barbiturici, bosentan, carbamazepine, fenitoina, primidone, rifampicina, e farmaci per il trattamento dell'HIV come ritonavir, nevirapina ed efavirenz e probabilmente anche felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato e prodotti contenenti il preparato erboristico a base di Erba di San Giovanni (*hypericum perforatum*).

### *Sostanze con effetti variabili sulla clearance dei COC*

Quando vengono somministrate contemporaneamente a COC, molte combinazioni di inibitori della proteasi dell'HIV e inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa, tra cui combinazioni con inibitori di HCV, possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di estrogeni o progestinici. L'effetto netto di questi cambiamenti può essere clinicamente rilevante in alcuni casi.

Pertanto, devono essere consultate le informazioni sulla prescrizione di farmaci concomitanti contro HIV/HCV per identificare potenziali interazioni e le eventuali relative raccomandazioni. In caso di dubbio, le donne in terapia con inibitori della proteasi o inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa devono utilizzare un metodo contraccettivo di barriera supplementare.

I principali metaboliti del drospirenone nel plasma umano sono generati senza il coinvolgimento del sistema del citocromo P450. Pertanto, è improbabile che gli inibitori di questo sistema enzimatico influenzino il metabolismo del drospirenone.

### Effetti di Drospera su altri medicinali

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

Sulla base di studi di inibizione in vitro e di interazione in vivo su volontarie che usavano omeprazolo, simvastatina e midazolam come substrato marcatore, è improbabile un'interazione tra il drospirenone al dosaggio di 3 mg e il metabolismo degli altri principi attivi.

- Altre forme di interazioni

Nelle pazienti con insufficienza renale, l'uso concomitante di drospirenone e ACE-inibitori o FANS non ha mostrato effetti significativi sul potassio sierico. L'uso concomitante di Drospera e antagonisti dell'aldosterone o diuretici risparmiatori di potassio non è però stato studiato. In questo caso, il potassio sierico deve essere valutato durante il primo ciclo di trattamento. Vedere anche paragrafo 4.4.

- Analisi di laboratorio

L'uso di steroidi contraccettivi può influenzare i risultati di alcune analisi di laboratorio, tra cui parametri biochimici relativi a funzionalità epatica, tiroidea, surrenale e renale, livelli plasmatici di proteine (di trasporto), ad esempio la globulina legante i corticosteroidi e frazioni lipidiche/lipoproteiche, parametri del metabolismo dei carboidrati e parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni solitamente rientrano nell'intervallo normale di laboratorio. Il drospirenone causa un aumento dell'attività della renina nel plasma e dell'aldosterone nel plasma, indotto dalla sua leggera azione antimineralecorticoide.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Drospera non è indicato in gravidanza.

Se si dovesse verificare una gravidanza durante l'uso di Drospera è necessario sospendere immediatamente il medicinale. Studi epidemiologici estesi non hanno rivelato né un aumento del rischio di difetti congeniti nei bambini nati da donne che avevano usato contraccettivi orali combinati prima della gravidanza né un effetto teratogeno quando i contraccettivi orali combinati sono stati assunti involontariamente durante la gravidanza.

Studi su animali hanno mostrati effetti indesiderati durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). In base a questi dati su animali, non si possono escludere effetti indesiderati dovuti all'azione ormonale dei principi attivi. L'esperienza generale con i contraccettivi orali combinati durante la gravidanza, comunque, non ha fornito prove di reali effetti indesiderati sull'uomo.

I dati disponibili riguardanti l'uso di Drospera durante la gravidanza sono troppo limitati per permettere conclusioni sugli effetti negativi di Drospera sulla gravidanza, la salute del feto o del neonato. Attualmente non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti.

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

### Allattamento

L'allattamento può essere influenzato dai contraccettivi orali combinati in quanto essi possono ridurre la quantità e variare la composizione del latte materno. L'uso dei contraccettivi orali combinati non è quindi generalmente raccomandato fino a completo svezzamento del bambino da parte della madre. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escreti nel latte durante l'uso dei contraccettivi orali combinati. Tali quantità possono influire sul bambino.

### Fertilità

Drospera è indicato per prevenire la gravidanza. Per informazioni sul ripristino della fertilità, vedere paragrafo 5.1.

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Nelle utilizzatrici di 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 nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati vedere paragrafo 4.4.

Durante l'uso di Drospera sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati:

**La tabella seguente riporta le reazioni avverse in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA (MedDRA SOC). Le frequenze sono basate su dati di studi clinici.**

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza degli effetti indesiderati		
	Comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Non comune da $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$	Raro da $\geq 10\ 000$ a $< 1/1\ 000$
<b>Infezioni e infestazioni</b>		Candidiasi Herpes simplex	
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>		Reazione allergica	Asma
<b>Disturbi del</b>		Aumento dell'appetito	

<b>metabolismo e della nutrizione</b>			
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Instabilità emotiva	Depressione Nervosismo Disturbi del sonno Riduzione della libido	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea	Parestesia Vertigini	
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			Ipoacusia
<b>Patologie dell'occhio</b>		Disturbo visivo	
<b>Patologie cardiache</b>		Extrasistole Tachicardia	
<b>Patologie vascolari</b>		Embolia polmonare Ipertensione Ipotensione Emicrania Vene varicose	Tromboembolismo venoso (TEV) e arterioso (TEA)
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Faringite	
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Dolore addominale	Nausea Vomito Gastroenterite Diarrea Stipsi Disturbi gastrointestinali	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Acne	Angioedema. Alopecia Eczema Prurito Eruzione cutanea Secchezza della pelle Seborrea Patologie della cute	Eritema nodoso, Eritema multiforme
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		Dolore al collo Dolore alle estremità Crampi muscolari	
<b>Patologie renali e urinarie</b>		Cistite	
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Dolore mammario Ingrossamento delle mammelle Tensione mammaria Dismenorrea Metrorragia	Carcinoma mammario Mammella fibrocistica Galattorrea Cisti ovariche Vampate di calore Disturbi del flusso mestruale Amenorrea Menorragia Candidosi vaginale Vaginite	

		Secrezione vaginale Disturbi vulvovaginali Secchezza vaginale Dolore pelvico Pap test sospetto	
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Edema Astenia Dolore Sete eccessiva Aumento della sudorazione	
<b>Esami diagnostici</b>	Aumento di peso	Riduzione di peso	

Per descrivere una determinata reazione, i suoi sinonimi e le condizioni correlate è usato il termine MedDRA più appropriato.

#### Descrizione di alcune reazioni avverse

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

Nelle donne che utilizzano contraccettivi orali combinati sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati gravi, che sono discussi al paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego:

Disturbi tromboembolici venosi

- Disturbi tromboembolici arteriosi
- Ipertensione
- Tumori epatici
- Presenza o aggravamento di condizioni la cui correlazione con l'uso di contraccettivi orali combinati non è dimostrata: morbo di Crohn, colite ulcerosa, epilessia, emicrania, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistemico, herpes gestazionale, corea di Sydenham, sindrome emolitica uremica, ittero colestatico
- Cloasmi
- Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere la sospensione dell'uso di contraccettivi orali combinati fino a normalizzazione dei marcatori di funzione epatica
- Nelle donne affette da angioedema ereditario gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema.

La frequenza di diagnosi di carcinoma mammario è leggermente più alta tra le utilizzatrici di contraccettivi orali. Il carcinoma mammario è raro nelle donne di età inferiore a 40 anni per cui l'aumento è piccolo rispetto al rischio globale di tale tumore. La correlazione con l'uso dei contraccettivi orali combinati non è nota. Per maggiori informazioni, vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

#### Interazioni

Un'emorragia da interruzione e/o una mancata contraccezione possono essere il risultato di interazioni di altri medicinali (induttori enzimatici) con i contraccettivi orali (vedere paragrafo 4.5).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## 4.9 Sovradosaggio

Non esiste a oggi esperienza di sovradosaggio con Drospera. In base all'esperienza generale con i contraccettivi orali combinati, i sintomi che potrebbero verificarsi in questo caso sono: nausea, vomito e, nelle ragazze giovani, leggero sanguinamento vaginale. Non esistono antidoti e il trattamento deve essere sintomatico.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica (ATC): Contraccettivi ormonali ad uso sistemico, progestinici ed estrogeni, combinazioni fisse.

Codice ATC: G03AA12

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

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

L'effetto contraccettivo di Drospera si basa sull'interazione di diversi fattori, i più importanti dei quali sono l'inibizione dell'ovulazione e le modifiche dell'endometrio.

Drospera è un contraccettivo orale combinato con etinilestradiolo e il progestinico drospirenone. Alla dose terapeutica il drospirenone possiede anche proprietà antiandrogene e lievi proprietà antimineralcorticoidi. Non ha alcuna attività estrogenica, glucocorticoide e antiglicocorticoide. Ciò conferisce al drospirenone un profilo farmacologico che assomiglia molto a quello del progesterone naturale.

Vi sono indicazioni da studi clinici secondo le quali le lievi proprietà antimineralcorticoidi di Drospera determinerebbero un leggero effetto antimineralcorticoide.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Drospirenone

##### Assorbimento

Il drospirenone somministrato per via orale viene assorbito rapidamente e quasi completamente. Le concentrazioni massime di principio attivo nel siero, pari a circa 38 ng/ml, sono raggiunte dopo 1-2 ore dall'ingestione. La biodisponibilità è compresa tra il 76 e l'85%. L'ingestione concomitante di cibo non ha effetti sulla biodisponibilità del drospirenone.

##### Distribuzione

Dopo somministrazione orale, i livelli di drospirenone del siero si riducono con un'emivita terminale di 31 ore. Il drospirenone è legato 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 totali del principio attivo nel siero è presente come steroide libero. L'aumento dell'SHBG indotto dall'etinilestradiolo non influenza il legame del drospirenone con le proteine sieriche. Il volume medio apparente di distribuzione del drospirenone è di  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

##### Biotrasformazione

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

### Eliminazione

Il tasso di clearance metabolica del drospirenone nel siero è di  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Il drospirenone è escreto solo in tracce in forma immodificata. I metaboliti del drospirenone vengono escreti con le feci e le urine in rapporto di circa 1,2 a 1,4. L'emivita di escrezione dei metaboliti con le urine e le feci è di circa 40 ore.

### Stato stazionario

Durante un ciclo di trattamento, le concentrazioni massime di stato stazionario del drospirenone nel siero, pari a circa 70 ng/ml, vengono raggiunte dopo circa 8 giorni di trattamento. I livelli di drospirenone nel siero si accumulano secondo un fattore circa pari a 3, come conseguenza del rapporto tra emivita terminale e intervallo posologico.

### Popolazioni particolari

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

I livelli di drospirenone nel siero allo stato stazionario in donne con lieve compromissione renale (clearance della creatinina CLcr 50-80 ml/min) erano paragonabili a quelli delle donne con funzione renale normale. I livelli di drospirenone nel siero erano in media del 37% più alti nelle donne con compromissione renale moderata (CLcr 30-50 ml/min) rispetto a quelli delle donne con funzione renale normale. Il trattamento con drospirenone è anche ben tollerato dalle donne con compromissione renale da lieve a moderata. Il trattamento con drospirenone non mostra alcun effetto clinicamente significativo sulla concentrazione sierica del potassio.

#### *Effetto della compromissione della funzione epatica*

In uno studio a dose singola, la clearance orale (CL/F) si è ridotta approssimativamente del 50% in volontarie con moderata compromissione della funzione epatica rispetto a quelle con funzione epatica normale. La riduzione della clearance del drospirenone osservata in volontarie con compromissione moderata della funzione epatica non si traduce in differenze apparenti in termini di concentrazioni sieriche di potassio. Anche in presenza di diabete e di concomitante trattamento con spironolattone (due fattori che possono predisporre un paziente a iperkaliemia) non si è osservato un aumento delle concentrazioni sieriche di potassio al di sopra del limite superiore dell'intervallo normale. Si può concludere che il drospirenone è ben tollerato in pazienti con compromissione della funzione epatica da lieve a moderata (Child-Pugh B).

#### *Gruppi etnici*

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

### Etinilestradiolo

## Assorbimento

L'etinilestradiolo somministrato per via orale viene assorbito rapidamente e completamente. Il picco delle concentrazioni sieriche, pari a 33 pg/ml, viene raggiunto entro 1-2 ore da una singola somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta, derivante da coniugazione presistemica e metabolismo di primo passaggio, è all'incirca del 60%. L'assunzione concomitante di cibo ha ridotto la biodisponibilità dell'etinilestradiolo in circa il 25% dei soggetti studiati mentre negli altri non si è osservata alcuna variazione.

## Distribuzione

I livelli di etinilestradiolo nel siero diminuiscono in due fasi e l'emivita terminale è di circa 24 ore. L'etinilestradiolo è altamente ma non specificamente legato all'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.

## Biotrasformazione

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

## Eliminazione

L'etinilestradiolo non viene escreto in misura significativa in forma immodificata. I metaboliti dell'etinilestradiolo sono escreti secondo un rapporto urina/bile di 4:6. L'emivita di escrezione dei metaboliti è di circa 1 giorno.

## Stato stazionario

Le condizioni di stato stazionario vengono raggiunte durante la seconda metà di un ciclo di trattamento e i livelli sierici di etinilestradiolo si accumulano di 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 sono stati limitati a quelli associati all'azione farmacologica nota. In particolare, gli studi di tossicità riproduttiva hanno rivelato negli animali effetti embriotossici e fetotossici, ritenuti specifici per la specie. A livelli di esposizione superiori a quelli delle utilizzatrici di Drospera, 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 (di mais)  
Povidone (E1201)  
Croscarmellosa sodica  
Polisorbato 80  
Magnesio stearato

**Rivestimento:**

Polivinil alcol 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**

Conservare a temperatura inferiore a 30 ° C

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PVDC-Al trasparente, da chiaro a lievemente opaco.

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**

Exeltis Healthcare S.L.

Av.Miralcampo 7-Poligono Ind.Miralcampo

19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara

Spagna

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

042628014 - "0,02 mg/3 mg compresse rivestite con film" 1 x 21 compresse in blister PVC/PVDC/Al

042628026 - "0,02 mg/3 mg compresse rivestite con film" 2 x 21 compresse in blister PVC/PVDC/Al

042628038 - "0,02 mg/3 mg compresse rivestite con film" 3 x 21 compresse in blister PVC/PVDC/Al

042628040 - "0,02 mg/3 mg compresse rivestite con film" 6 x 21 compresse in blister PVC/PVDC/Al

042628053 - "0,02 mg/3 mg compresse rivestite con film" 13 x 21 compresse in blister PVC/PVDC/Al

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

Data della prima autorizzazione: 17 ottobre 2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Documento reso disponibile da AIFA il 28/03/2018

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Drospera 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:

Lattosio monoidrato 62 mg

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse gialle, rotonde, rivestite con film, con diametro di 5.7 mm.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione orale.

La decisione di prescrivere Drospera deve prendere in considerazione i fattori di rischio attuali della singola donna, in particolare quelli relativi alle tromboembolie venose (TEV) e il confronto tra il rischio di TEV associato a Drospera e quello associato ad altri contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Via di somministrazione: uso orale.

#### Come prendere Drospera

Le compresse devono essere assunte ogni giorno all'incirca alla stessa ora, se necessario con una piccola quantità di liquido, nell'ordine mostrato sulla confezione blister. Bisogna prendere, una compressa al giorno per 21 giorni consecutivi. L'assunzione delle confezioni successive deve iniziare dopo un intervallo di 7 giorni senza compresse, durante il quale solitamente si verifica un'emorragia da interruzione. Essa generalmente inizia 2-3 giorni dopo l'ultima compressa e potrebbe non essere terminata all'inizio della confezione successiva.

#### Come iniziare ad assumere Drospera

- Nessun contraccettivo ormonale usato nel mese precedente

L'assunzione delle compresse deve iniziare il 1° giorno del ciclo naturale della donna, cioè il primo giorno delle mestruazioni.

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

L'assunzione di Drospera deve iniziare preferibilmente il giorno successivo all'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente i principi attivi) del precedente contraccettivo orale combinato, e al massimo il giorno successivo al termine dell'intervallo usuale senza compresse o

delle compresse placebo del precedente contraccettivo orale. Nel caso in cui sia stato usato un anello vaginale o un cerotto transdermico, l'assunzione di Drospera deve iniziare preferibilmente il giorno della rimozione e al massimo quando sarebbe stata prevista l'applicazione successiva.

- Passaggio da un metodo a base di solo progestinico (pillola a base di solo progestinico, contraccettivo per iniezione, impianto) o da un sistema intrauterino a rilascio di progestinico (IUS)

Il passaggio dalla pillola a base di solo progestinico può essere effettuato in qualsiasi giorno (da un impianto o da un IUS il giorno della sua rimozione, da un prodotto iniettabile quando è prevista l'iniezione successiva) ma in tutti questi casi la donna deve usare in aggiunta un metodo di barriera per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

- Dopo un aborto avvenuto nel primo trimestre

L'assunzione può iniziare immediatamente. In questo caso non è necessario prendere alcuna misura contraccettiva aggiuntiva.

- Dopo il parto o un aborto avvenuto nel secondo trimestre

L'assunzione dovrebbe iniziare tra il 21° e il 28° giorno dopo il parto o dopo un aborto avvenuto nel secondo trimestre. Se l'assunzione inizia più tardi, è opportuno usare in aggiunta un metodo di barriera per i primi 7 giorni. Se si fossero avuti nel frattempo rapporti sessuali, prima di iniziare effettivamente l'assunzione del contraccettivo orale combinato si deve escludere una gravidanza o si deve attendere la comparsa della prima mestruazione.

Per le donne che allattano, vedere paragrafo 4.6.

### **Gestione delle compresse dimenticate**

Se sono trascorse **meno di 12 ore** dall'ora di assunzione abituale di qualsiasi compressa, la protezione contraccettiva non è ridotta. La donna deve prendere la compressa appena se ne ricorda e deve continuare a prendere le altre compresse all'ora abituale.

Se sono trascorse **più di 12 ore** dall'ora di assunzione abituale di qualsiasi compressa, la protezione contraccettiva potrebbe essere ridotta. La gestione delle compresse dimenticate può essere guidata dalle due regole basilari seguenti:

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

Nella pratica quotidiana si può quindi consigliare quanto segue:

- **Settimana 1**

Prendere l'ultima compressa dimenticata appena ci si ricorda di farlo, anche se ciò significa prendere due compresse contemporaneamente. Continuare ad assumere le compresse all'ora abituale. Usare per i successivi 7 giorni un metodo di barriera aggiuntivo, quale un profilattico. Nel caso si siano avuti rapporti sessuali nei 7 giorni precedenti, esiste la possibilità che si sia instaurata una

gravidanza. Quanto maggiore è il numero di compresse dimenticate e quanto più tale dimenticanza è vicina all'intervallo usuale senza compresse, tanto più elevato sarà il rischio di una gravidanza.

- **Settimana 2**

Prendere l'ultima compressa dimenticata appena ci si ricorda di farlo, anche se ciò significa prendere due compresse contemporaneamente. Continuare ad assumere le compresse all'ora abituale. Se l'assunzione delle compresse è avvenuta correttamente nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata, non è necessario usare precauzioni contraccettive aggiuntive. Se invece sono state dimenticate più compresse, devono essere prese precauzioni aggiuntive per 7 giorni.

- **Settimana 3**

Il rischio che l'affidabilità sia ridotta è maggiore in quanto si avvicina l'intervallo di 7 giorni senza compresse.

Modificando l'assunzione delle compresse è ancora possibile impedire la riduzione della protezione contraccettiva. Se si aderisce a una delle due opzioni seguenti, non è quindi necessario usare precauzioni contraccettive aggiuntive a condizione che nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata siano state assunte correttamente tutte le compresse. In caso contrario, deve essere seguita la prima delle due opzioni e si devono usare precauzioni aggiuntive per i successivi 7 giorni.

3. Prendere l'ultima compressa dimenticata appena ci si ricorda di farlo, anche se ciò significa prendere due compresse contemporaneamente. Continuare ad assumere le compresse all'ora abituale. L'assunzione della confezione successiva deve iniziare appena terminata la confezione in uso, cioè non devono esserci intervalli tra le due confezioni. È improbabile che compaia un'emorragia da interruzione fino al termine della seconda confezione ma potrebbe verificarsi spotting o metrorragia da interruzione nei giorni di assunzione delle compresse.
4. Si può anche sospendere l'assunzione delle compresse dal blister in uso. Si deve quindi osservare un intervallo senza compresse di 7 giorni, inclusi i giorni in cui sono state dimenticate le compresse, e continuare in seguito con la successiva confezione.

Se la donna dimentica di prendere una o più compresse e successivamente non ha un'emorragia da interruzione durante il primo intervallo normale senza compresse, è possibile che si sia incinta.

### **Consigli in caso di disturbi gastrointestinali**

In caso di gravi disturbi gastrointestinali (ad esempio vomito o diarrea), l'assorbimento potrebbe non essere completo ed è necessario prendere misure contraccettive aggiuntive. Se si verifica vomito nelle 3-4 ore successive all'assunzione di una compressa, si deve assumere una nuova compressa (sostitutiva) appena possibile. La nuova compressa deve essere assunta, se possibile, entro 12 ore dall'ora abituale di assunzione. Se sono trascorse più di 12 ore, si applicano i consigli sulle compresse dimenticate forniti al paragrafo 4.2 "Gestione delle compresse dimenticate". Se non si desidera modificare il normale schema di assunzione delle compresse, si deve/devono prendere la/e compressa/e aggiuntiva/e da un'altra confezione.

### **Come posticipare un'emorragia da interruzione**

Per ritardare le mestruazioni, bisogna iniziare una nuova confezione di Drospera e non praticare l'intervallo senza compresse. Il ritardo può essere esteso per quanto tempo si desidera fino al termine della seconda confezione. Durante tale prolungamento possono verificarsi metrorragia da

interruzione o spotting. L'assunzione regolare di Drospera viene quindi ripresa al termine del normale intervallo di 7 giorni senza compresse.

Per spostare le mestruazioni a un altro giorno della settimana rispetto a quello previsto con lo schema in uso, si può accorciare il successivo intervallo senza compresse di quanti giorni si desidera. Più breve è l'intervallo, maggiore è il rischio che non si presenti un'emorragia da interruzione e che si presentino invece metrorraggia da interruzione e spotting durante la confezione successiva (come quando si ritardano le mestruazioni).

### 4.3 Controindicazioni

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati nelle seguenti condizioni. Se una di queste condizioni dovesse comparire per la prima volta durante l'uso di un COC, se ne deve interrompere immediatamente l'assunzione.

- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)
  - Tromboembolia venosa – TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o pregressa (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP])
  - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia venosa, come resistenza alla proteina C attivata (incluso fattore V di Leiden), carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S
  - Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4)
  - Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4)
- Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)
  - Tromboembolia arteriosa – tromboembolia arteriosa in corso o pregressa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris)
  - Malattia cerebrovascolare – ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack*, TIA))
  - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante)
  - Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali
  - Rischio elevato di tromboembolia arteriosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4) o alla presenza di un fattore di rischio grave come:
    - diabete mellito con sintomi vascolari
    - ipertensione grave
    - dislipoproteinemia grave
- Malattia epatica grave presente o pregressa fino a normalizzazione dei valori della funzione epatica
- Insufficienza renale grave o danno renale acuto
- Tumori al fegato presenti o pregressi (benigni o maligni)
- Neoplasie note o sospette sensibili a steroidi sessuali (quali quelle agli organi genitali o alle mammelle)
- Sanguinamento vaginale di origine sconosciuta
- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

- È controindicato l'uso concomitante di Drospera con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### Avvertenze

Nel caso in cui fosse presente una delle condizioni o uno dei fattori di rischio menzionati sotto, l'idoneità di Drospera deve essere discussa con la donna.

In caso di peggioramento o di prima comparsa di uno qualsiasi di questi fattori di rischio o di queste condizioni, la donna deve rivolgersi al proprio medico per determinare se l'uso di Drospera debba essere interrotto.

In caso di sospetto o confermato VTE o ATE, l'uso del contraccettivo ormonale combinato (COC) deve essere interrotto. Nel caso in cui venga avviata una terapia anticoagulante, occorre utilizzare un adeguato metodo contraccettivo alternativo a causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarine).

##### *Disturbi della circolazione*

- **Rischio di tromboembolia venosa (TEV)**

L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) determina un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso. **I prodotti che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati a un rischio inferiore di TEV. Il rischio associato agli altri prodotti come Drospera può essere anche doppio. La decisione di usare un prodotto diverso da quelli associati a un rischio di TEV più basso deve essere presa solo dopo aver discusso con la donna per assicurarsi che essa comprenda il rischio di TEV associato a Drospera, il modo in cui i suoi attuali fattori di rischio influenzano tale rischio e il fatto che il rischio che sviluppi una TEV è massimo nel primo anno di utilizzo. Vi sono anche alcune evidenze che il rischio aumenti quando l'assunzione di un COC viene ripresa dopo una pausa di 4 o più settimane.**

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

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

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

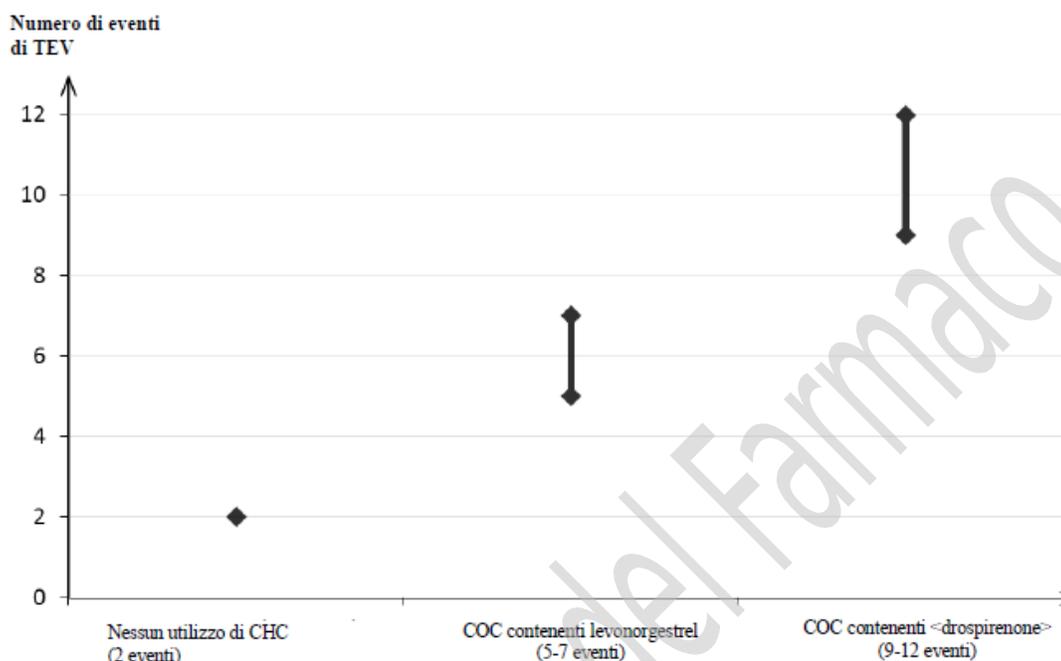
La TEV può essere fatale nell'1-2% dei casi.

---

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

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

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



Molto raramente in donne che usano COC sono stati riportati casi di trombosi in altri vasi sanguigni, ad esempio vene e arterie epatiche, mesenteriche, renali o retiniche.

### Fattori di rischio di TEV

Il rischio di complicanze tromboemboliche venose nelle donne che usano COC può aumentare sostanzialmente se sono presenti fattori di rischio aggiuntivi, specialmente se tali fattori di rischio sono più di uno (vedere la tabella).

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

### Tabella: Fattori di rischio di TEV

Fattore di rischio	Commento
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m <sup>2</sup> )	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.

<p>Immobilizzazione prolungata , interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore</p> <p>Nota: l'immobilizzazione temporanea, inclusi i viaggi in aereo di durata &gt;4 ore, può anche essere un fattore di rischio di TEV, specialmente in donne con altri fattori di rischio</p>	<p>In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso del cerotto/della pillola/dell'anello (in caso di interventi elettivi almeno quattro settimane prima) e non riavviarlo fino a due settimane dopo la ripresa completa della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro metodo contraccettivo.</p> <p>Se Drospera non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.</p>
<p>Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).</p>	<p>Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.</p>
<p>Altre condizioni mediche associate a TEV</p>	<p>Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.</p>
<p>Età avanzata</p>	<p>In particolare al di sopra dei 35 anni</p>

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

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

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

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

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

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

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere:

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

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

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

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

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

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

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

Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un incidente cerebrovascolare nelle donne che utilizzano COC aumenta in presenza di fattori di rischio (vedere la tabella). Drospera è controindicato se una donna presenta un fattore di rischio grave o più fattori di rischio di TEA che aumentano il suo rischio di trombosi arteriosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna presenta più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in questo caso deve essere considerato il suo rischio totale. Se si ritiene che il rapporto rischi-benefici sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

**Tabella: Fattori di rischio di TEA**

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

	sistemico.
--	------------

### **Sintomi di TEA**

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

I sintomi di incidente cerebrovascolare possono includere:

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

Sintomi temporanei suggeriscono che si tratti di un attacco ischemico transitorio (TIA).

I sintomi di infarto miocardico (IM) possono includere:

- dolore, fastidio, pressione, pesantezza, sensazione di schiacciamento o di pienezza al torace, a un braccio o sotto lo sterno;
- fastidio che si irradia a schiena, mascella, gola, braccia, stomaco;
- sensazione di pienezza, indigestione o soffocamento;
- sudorazione, nausea, vomito o capogiri;
- estrema debolezza, ansia o mancanza di respiro;
- battiti cardiaci accelerati o irregolari.

### *Tumori*

Un aumento del rischio di cancro della cervice nelle utilizzatrici a lungo termine di contraccettivi orali combinati (>5 anni) è stato riportato in alcuni studi epidemiologici, ma continuano a esservi controversie sulla misura in cui tale dato sia attribuibile agli effetti confondenti del comportamento sessuale e di altri fattori quali il virus del papilloma umano (HPV).

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha riportato che il rischio relativo di diagnosi di un carcinoma mammario è leggermente più elevato (RR = 1,24) nelle donne che usano contraccettivi orali combinati. Questo maggior rischio scompare gradualmente durante i 10 anni successivi all'interruzione del loro uso. Il carcinoma mammario è raro nelle donne di età inferiore a 40 anni per cui il maggior numero di casi diagnosticati nelle donne che usano o hanno usato di recente i contraccettivi orali combinati è basso rispetto al rischio globale di tale tumore. Questi studi non forniscono una prova del rapporto di causalità. Il maggior rischio osservato potrebbe essere dovuto a una diagnosi più precocemente nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici dei contraccettivi orali combinati o a una combinazione dei due fattori. I carcinomi mammari diagnosticati nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati tendono a essere meno avanzati clinicamente rispetto a quelli diagnosticati nelle donne che non hanno mai utilizzato tali medicinali.

In rari casi nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati sono stati riferiti tumori benigni del fegato e in casi ancora più rari tumori maligni del fegato. In casi isolati questi tumori hanno determinato emorragie intra-addominali potenzialmente mortali. Nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati i tumori epatici devono essere presi in considerazione nella diagnosi differenziale in caso di forte dolore alla parte superiore dell'addome, ingrossamento del fegato o segni di emorragia intra-addominale.

Con l'uso dei contraccettivi orali combinati a dosaggio più elevato (50 µg di etinilestradiolo) il rischio di tumori endometriali e ovarici è ridotto. Resta da confermare se ciò si applichi anche ai contraccettivi orali combinati a dosaggio più basso.

#### Aumento dei valori di ALT

Durante studi clinici con pazienti trattati per infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirina, si è verificato un aumento delle transaminasi (ALT) di oltre 5 volte il limite superiore del valore normale (ULN) in modo significativo più frequente nelle donne che utilizzano medicinali contenenti etinilestradiolo, come i contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

#### *Altre condizioni*

La componente progestinica di Drospera è un antagonista dell'aldosterone con proprietà di risparmio del potassio. Nella maggior parte dei casi non sono da attendersi aumenti dei livelli di potassio. In uno studio clinico, tuttavia, in alcuni pazienti con compromissione renale lieve o moderata e uso concomitante di medicinali risparmiatori di potassio, i livelli di potassio nel siero sono aumentati leggermente, ma non significativamente, durante l'assunzione di drospirenone. Si raccomanda quindi di verificare il livello di potassio nel siero durante il primo ciclo di trattamento nelle pazienti che presentano insufficienza renale e valori pretrattamento di potassio nel siero nell'intervallo superiore di riferimento, in particolare durante l'uso concomitante di medicinali risparmiatori di potassio. Vedere anche paragrafo 4.5.

Le donne che presentano ipertrigliceridemia o un'anamnesi familiare di tale malattia possono avere un rischio maggiore di pancreatite durante l'uso di contraccettivi orali combinati.

Anche se sono stati riportati piccoli aumenti della pressione arteriosa in molte donne che assumono i contraccettivi orali combinati, aumenti clinicamente rilevanti sono rari. Solo in questi rari casi è giustificata un'interruzione immediata dell'uso dei contraccettivi orali combinati. Se, durante l'uso di un contraccettivo orale combinato con preesistente ipertensione, valori di pressione arteriosa costantemente elevati o un aumento significativo della pressione arteriosa non rispondono adeguatamente al trattamento ipertensivo, il contraccettivo orale combinato deve essere sospeso. Se appropriato, l'uso del contraccettivo orale combinato può essere ripreso qualora si riescano a ottenere valori normali con una terapia antipertensiva.

Durante la gravidanza e durante l'uso di contraccettivi orali combinati è stata riportata la comparsa o il peggioramento delle seguenti condizioni, ma non vi sono prove conclusive su un'associazione con l'uso dei contraccettivi orali combinati: ittero e/o prurito correlato a colestasi; formazione di calcoli biliari; porfiria; lupus eritematoso sistemico; sindrome emolitica uremica; corea di Sydenham; herpes gestazionale; perdita di udito dovuta a otosclerosi.

Nelle donne affette da angioedema ereditario gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema.

Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere la sospensione dell'uso dei contraccettivi orali combinati fino a normalizzazione dei marcatori di funzione epatica. La recidiva di ittero colestatico

e/o di prurito correlato a colestasi, verificatisi in precedenza durante una gravidanza o un trattamento con steroidi sessuali, richiede l'interruzione dei contraccettivi orali combinati.

Anche se i contraccettivi orali combinati possono avere effetto sulla resistenza periferica all'insulina e la tolleranza al glucosio, non vi sono prove a carico della necessità di modificare il regime terapeutico nelle donne diabetiche che usano contraccettivi orali combinati a basso dosaggio (contenenti <0,05 mg di etinilestradiolo). Le donne diabetiche, tuttavia, devono essere monitorate attentamente, soprattutto all'inizio del trattamento con contraccettivi orali combinati.

Durante l'uso di contraccettivi orali combinati sono stati riportati casi di depressione endogena, epilessia, morbo di Crohn e colite ulcerosa.

Possono occasionalmente verificarsi cloasmi, specialmente nelle donne con precedenti di cloasma gravidico. Le donne con tendenza ai cloasmi dovrebbero evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette durante l'uso di contraccettivi orali combinati.

Questo medicinale contiene 62 mg di lattosio per compressa. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

### **Esami/visite mediche**

Prima di iniziare o riprendere l'uso di Drospera si deve raccogliere un'anamnesi completa (inclusa l'anamnesi familiare) e si deve escludere una gravidanza. Si deve misurare la pressione arteriosa ed eseguire un esame clinico, guidato dalle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dalle avvertenze (vedere paragrafo 4.4). È importante attirare l'attenzione della donna sulle informazioni relative alla trombosi venosa o arteriosa, incluso il rischio associato a Drospera rispetto ad altri COC, i sintomi di TEV e TEA, i fattori di rischio noti e cosa fare in caso di sospetta trombosi.

La donna deve anche essere informata della necessità di leggere attentamente il foglio illustrativo e di seguirne i consigli. La frequenza e il tipo di esami devono basarsi sulle linee guida stabilite e devono adattarsi alla singola donna.

Le donne devono essere informate che i contraccettivi ormonali non proteggono dalle infezioni da HIV (AIDS) e da altre malattie sessualmente trasmesse.

### **Riduzione dell'efficacia**

L'efficacia dei contraccettivi orali combinati può essere ridotta ad esempio nel caso in cui vengano dimenticate delle compresse (vedere paragrafo 4.2), in caso di disturbi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.2) o di assunzione concomitante di altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

### **Riduzione del controllo del ciclo**

Con tutti i contraccettivi orali combinati possono verificarsi sanguinamenti irregolari (spotting o rottura metrorragia da interruzione), specialmente durante i primi mesi di utilizzo. La valutazione di eventuali sanguinamenti irregolari ha quindi significato solo dopo un periodo di adattamento di circa tre cicli.

Se le irregolarità persistono o si verificano dopo cicli precedentemente normali, si devono prendere in considerazione cause non ormonali e sono opportune misure diagnostiche adeguate per escludere neoplasie o una gravidanza. Tali misure possono includere un raschiamento.

In alcune donne può non verificarsi un'emorragia da interruzione durante l'intervallo senza compresse. Se il contraccettivo orale combinato è stato assunto secondo le indicazioni descritte al paragrafo 4.2 è improbabile che si sia instaurata una gravidanza. Se però il contraccettivo orale combinato non è stato assunto secondo queste indicazioni prima della prima emorragia da interruzione mancata o se sono mancate due emorragie da interruzione, si deve escludere una gravidanza prima di proseguire l'uso del contraccettivo orale combinato.

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

Nota: per identificare potenziali interazioni si devono sempre consultare le informazioni sulla prescrizione dei medicinali assunti in concomitanza.

##### *Interazioni farmacodinamiche*

L'uso concomitante di medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirina, può aumentare il rischio di valori aumentati delle transaminasi ALT (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Perciò, le utilizzatrici di Drospera devono passare ad un metodo alternativo di contraccezione (per esempio, contraccezione a base di solo progestinico o metodi non ormonali) prima di iniziare una terapia con questo regime combinato di medicinali. Drospera può essere ricominciato 2 settimane dopo la fine del trattamento con questo regime combinato di medicinali.

- Effetti di altri medicinali su Drospera

Possono verificarsi interazioni con farmaci che inducono gli enzimi microsomiali; questo può risultare in un aumento della clearance degli ormoni sessuali che può portare ad emorragia da interruzione e/o a mancata contraccezione.

##### *Gestione*

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

##### *Trattamento a breve termine*

Le donne in trattamento con farmaci a induzione enzimatica devono utilizzare temporaneamente un metodo di barriera o un altro metodo di contraccezione in aggiunta ai COC. Il metodo di barriera deve essere usato per tutto il tempo della terapia concomitante e per 28 giorni dopo la sua interruzione.

Se la somministrazione contemporanea di altri medicinali si estende oltre il termine delle compresse nella confezione blister di contraccettivo orale combinato, si deve iniziare la successiva confezione di contraccettivo orale combinato e non praticare il normale intervallo senza compresse.

##### *Trattamento a lungo termine*

Per le donne in trattamento a lungo termine con principi attivi ad induzione enzimatica si raccomanda l'uso di un altro metodo contraccettivo affidabile e non-ormonale.

In letteratura sono state riportate le seguenti interazioni.

*Sostanze che aumentano la clearance dei COC (diminuita efficacia dei COC mediante induzione enzimatica), per es.:*

Barbiturici, bosentan, carbamazepine, fenitoina, primidone, rifampicina, e farmaci per il trattamento dell'HIV come ritonavir, nevirapina ed efavirenz e probabilmente anche felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato e prodotti contenenti il preparato erboristico a base di Erba di San Giovanni (*hypericum perforatum*).

### *Sostanze con effetti variabili sulla clearance dei COC*

Quando vengono somministrate contemporaneamente a COC, molte combinazioni di inibitori della proteasi dell'HIV e inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa, tra cui combinazioni con inibitori di HCV, possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di estrogeni o progestinici. L'effetto netto di questi cambiamenti può essere clinicamente rilevante in alcuni casi.

Pertanto, devono essere consultate le informazioni sulla prescrizione di farmaci concomitanti contro HIV/HCV per identificare potenziali interazioni e le eventuali relative raccomandazioni. In caso di dubbio, le donne in terapia con inibitori della proteasi o inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa devono utilizzare un metodo contraccettivo di barriera supplementare.

I principali metaboliti del drospirenone nel plasma umano sono generati senza il coinvolgimento del sistema del citocromo P450. Pertanto, è improbabile che gli inibitori di questo sistema enzimatico influenzino il metabolismo del drospirenone.

- Effetti di Drospera su altri medicinali

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

Sulla base di studi di inibizione in vitro e di interazione in vivo su volontarie che usavano omeprazolo, simvastatina e midazolam come substrato marcatore, è improbabile un'interazione tra il drospirenone al dosaggio di 3 mg e il metabolismo degli altri principi attivi.

- Altre forme di interazioni

Nelle pazienti con insufficienza renale, l'uso concomitante di drospirenone e ACE-inibitori o FANS non ha mostrato effetti significativi sul potassio sierico. L'uso concomitante di Drospera e antagonisti dell'aldosterone o diuretici risparmiatori di potassio non è però stato studiato. In questo caso, il potassio sierico deve essere valutato durante il primo ciclo di trattamento. Vedere anche paragrafo 4.4.

- Analisi di laboratorio

L'uso di steroidi contraccettivi può influenzare i risultati di alcune analisi di laboratorio, tra cui parametri biochimici relativi a funzionalità epatica, tiroidea, surrenale e renale, livelli plasmatici di proteine (di trasporto), ad esempio la globulina legante i corticosteroidi e frazioni lipidiche/lipoproteiche, parametri del metabolismo dei carboidrati e parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni solitamente rientrano nell'intervallo normale di laboratorio. Il drospirenone causa un aumento dell'attività della renina nel plasma e dell'aldosterone nel plasma, indotto dalla sua leggera azione antimineralecorticoide.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Drospera non è indicato in gravidanza.

Se si dovesse verificare una gravidanza durante l'uso di Drospera è necessario sospendere immediatamente il medicinale. Studi epidemiologici estesi non hanno rivelato né un aumento del rischio di difetti congeniti nei bambini nati da donne che avevano usato contraccettivi orali combinati prima della gravidanza né un effetto teratogeno quando i contraccettivi orali combinati sono stati assunti involontariamente durante la gravidanza.

Studi su animali hanno mostrati effetti indesiderati durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). In base a questi dati su animali, non si possono escludere effetti indesiderati dovuti all'azione ormonale dei principi attivi. L'esperienza generale con i contraccettivi orali combinati durante la gravidanza, comunque, non ha fornito prove di reali effetti indesiderati sull'uomo.

I dati disponibili riguardanti l'uso di Drospera durante la gravidanza sono troppo limitati per permettere conclusioni sugli effetti negativi di Drospera sulla gravidanza, la salute del feto o del neonato. Attualmente non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti.

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

### Allattamento

L'allattamento può essere influenzato dai contraccettivi orali combinati in quanto essi possono ridurre la quantità e variare la composizione del latte materno. L'uso dei contraccettivi orali combinati non è quindi generalmente raccomandato fino a completo svezzamento del bambino da parte della madre. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escreti nel latte durante l'uso dei contraccettivi orali combinati. Tali quantità possono influire sul bambino.

### Fertilità

Drospera è indicato per prevenire la gravidanza. Per informazioni sul ripristino della fertilità, vedere paragrafo 5.1.

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Nelle utilizzatrici di 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 nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati vedere paragrafo 4.4.

Durante l'uso di Drospera sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati:

**La tabella seguente riporta le reazioni avverse in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA (MedDRA SOC). Le frequenze sono basate su dati di studi clinici.**

Classificazione sistemi e organi	per Frequenza degli effetti indesiderati		
	Comune ≥ 1/100 to <1/10	Non comune ≥ 1/1000 to <1/100	Raro ≥ 1/10,00 to <1/1000
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Ipersensibilità Asma
<b>Alterazioni psichiatriche</b>	Umore depresso		
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea		
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			Ipoacusia
<b>Patologie vascolari</b>	Emicrania	Ipertensione Ipotensione	Tromboembolismo venoso (TEV) e arterioso (TEA)
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Nausea	Vomito, diarrea	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Acne Eczema Prurito alopecia	Eritema nodoso Eritema multiforme
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Disturbi del flusso mestruale Sanguinamento intermestruale Dolore mammario, Tensione mammaria Leucorrea Moniliasi vaginale	Ingrossamento mammario Variazioni della libido Vaginite	Secrezione mammaria
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Ritenzione di liquidi Variazioni del peso corporeo	

#### Descrizione di alcune reazioni avverse

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

Nelle donne che utilizzano contraccettivi orali combinati sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati gravi, che sono discussi al paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego:

Disturbi tromboembolici venosi

- Disturbi tromboembolici arteriosi
- Ipertensione
- Tumori epatici
- Presenza o aggravamento di condizioni la cui correlazione con l'uso di contraccettivi orali combinati non è dimostrata: morbo di Crohn, colite ulcerosa, epilessia, emicrania, mioma uterino, porfiria, lupus

eritematoso sistemico, herpes gestazionale, corea di Sydenham, sindrome emolitica uremica, ittero colestatico

- Cloasmi

- Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere la sospensione dell'uso di contraccettivi orali combinati fino a normalizzazione dei marcatori di funzione epatica

- Nelle donne affette da angioedema ereditario gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema.

La frequenza di diagnosi di carcinoma mammario è leggermente più alta tra le utilizzatrici di contraccettivi orali. Il carcinoma mammario è raro nelle donne di età inferiore a 40 anni per cui l'aumento è piccolo rispetto al rischio globale di tale tumore. La correlazione con l'uso dei contraccettivi orali combinati non è nota. Per maggiori informazioni, vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

### Interazioni

Un'emorragia da interruzione e/o una mancata contraccezione possono essere il risultato di interazioni di altri medicinali (induttori enzimatici) con i contraccettivi orali (vedere paragrafo 4.5).

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9 Sovradosaggio**

Non esiste a oggi esperienza di sovradosaggio con Drospera. In base all'esperienza generale con i contraccettivi orali combinati, i sintomi che potrebbero verificarsi in questo caso sono: nausea, vomito e, nelle ragazze giovani, leggero sanguinamento vaginale. Non esistono antidoti e il trattamento deve essere sintomatico.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica (ATC): Contraccettivi ormonali ad uso sistemico, progestinici ed estrogeni, combinazioni fisse.

Codice ATC: G03AA12

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

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

L'effetto contraccettivo di Drospera si basa sull'interazione di diversi fattori, i più importanti dei quali sono l'inibizione dell'ovulazione e le modifiche dell'endometrio.

Drospera è un contraccettivo orale combinato con etinilestradiolo e il progestinico drospirenone. Alla dose terapeutica il drospirenone possiede anche proprietà antiandrogene e lievi proprietà antimineralcorticoidi. Non ha alcuna attività estrogenica, glucocorticoide e antiglicocorticoide. Ciò conferisce al drospirenone un profilo farmacologico che assomiglia molto a quello del progesterone naturale.

Vi sono indicazioni da studi clinici secondo le quali le lievi proprietà antimineralcorticoidi di Drospera determinerebbero un leggero effetto antimineralcorticoide.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Drospirenone

#### Assorbimento

Il drospirenone somministrato per via orale viene assorbito rapidamente e quasi completamente. Le concentrazioni massime di principio attivo nel siero, pari a circa 38 ng/ml, sono raggiunte dopo 1-2 ore dall'ingestione. La biodisponibilità è compresa tra il 76 e l'85%. L'ingestione concomitante di cibo non ha effetti sulla biodisponibilità del drospirenone.

#### Distribuzione

Dopo somministrazione orale, i livelli di drospirenone del siero si riducono con un'emivita terminale di 31 ore. Il drospirenone è legato 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 totali del principio attivo nel siero è presente come steroide libero. L'aumento dell'SHBG indotto dall'etinilestradiolo non influenza il legame del drospirenone con le proteine sieriche. Il volume medio apparente di distribuzione del drospirenone è di  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

#### Biotrasformazione

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

#### Eliminazione

Il tasso di clearance metabolica del drospirenone nel siero è di  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Il drospirenone è escreto solo in tracce in forma immodificata. I metaboliti del drospirenone vengono escreti con le feci e le urine in rapporto di circa 1,2 a 1,4. L'emivita di escrezione dei metaboliti con le urine e le feci è di circa 40 ore.

#### Stato stazionario

Durante un ciclo di trattamento, le concentrazioni massime di stato stazionario del drospirenone nel siero, pari a circa 70 ng/ml, vengono raggiunte dopo circa 8 giorni di trattamento. I livelli di drospirenone nel siero si accumulano secondo un fattore circa pari a 3, come conseguenza del rapporto tra emivita terminale e intervallo posologico.

#### Popolazioni particolari

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

I livelli di drospirenone nel siero allo stato stazionario in donne con lieve compromissione renale (clearance della creatinina CLcr 50-80 ml/min) erano paragonabili a quelli delle donne con funzione renale normale. I livelli di drospirenone nel siero erano in media del 37% più alti nelle donne con compromissione renale moderata (CLcr 30-50 ml/min) rispetto a quelli delle donne con funzione renale normale. Il trattamento con drospirenone è anche ben tollerato dalle donne con compromissione renale da

lieve a moderata. Il trattamento con drospirenone non mostra alcun effetto clinicamente significativo sulla concentrazione sierica del potassio.

#### *Effetto della compromissione della funzione epatica*

In uno studio a dose singola, la clearance orale (CL/F) si è ridotta approssimativamente del 50% in volontarie con moderata compromissione della funzione epatica rispetto a quelle con funzione epatica normale. La riduzione della clearance del drospirenone osservata in volontarie con compromissione moderata della funzione epatica non si traduce in differenze apparenti in termini di concentrazioni sieriche di potassio. Anche in presenza di diabete e di concomitante trattamento con spironolattone (due fattori che possono predisporre un paziente a iperkaliemia) non si è osservato un aumento delle concentrazioni sieriche di potassio al di sopra del limite superiore dell'intervallo normale. Si può concludere che il drospirenone è ben tollerato in pazienti con compromissione della funzione epatica da lieve a moderata (Child-Pugh B).

#### *Gruppi etnici*

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

### **Etinilestradiolo**

#### Assorbimento

L'etinilestradiolo è assorbito rapidamente e completamente dopo ingestione. Dopo somministrazione di 30 µg, il picco di concentrazione plasmatica, pari a 100 pg/ml, viene raggiunto 1-2 ore dopo l'ingestione. L'etinilestradiolo subisce un forte effetto di primo passaggio, che presenta un'ampia variabilità interindividuale. La biodisponibilità assoluta è all'incirca del 45%.

#### Distribuzione

L'etinilestradiolo ha un volume apparente di distribuzione pari a 5 l/kg e un legame alle proteine plasmatiche pari a 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).

#### Biotrasformazione

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

#### Eliminazione

L'etinilestradiolo non viene escreto in misura significativa in forma immodificata. I metaboliti dell'etinilestradiolo sono escreti secondo un rapporto urina/bile di 4:6. L'emivita di escrezione dei metaboliti è di circa 1 giorno. L'emivita di eliminazione è di circa 20 ore.

#### Stato stazionario

Le condizioni di stato stazionario vengono raggiunte durante la seconda metà di un ciclo di trattamento e i livelli sierici di etinilestradiolo si accumulano di 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 sono stati limitati a quelli associati all'azione farmacologica nota. In particolare, gli studi di tossicità riproduttiva hanno rivelato negli animali effetti embriotossici e fetotossici, ritenuti specifici per la specie. A livelli di esposizione superiori a quelli delle utilizzatrici di Drospera, 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 (di mais)  
Crospovidone  
Povidone  
Polisorbato 80  
Magnesio stearato

#### **Rivestimento:**

Polivinil alcol parzialmente idrolizzato  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 3350  
Talco  
Ferro ossido giallo (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Conservare a temperature inferiore a 30 ° C

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

Blister in PVC/PVDC-Al trasparente, da chiaro a lievemente opaco.

#### **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**

Exeltis Healthcare S.L.  
Av.Miralcampo 7-Poligono Ind.Miralcampo  
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara  
Spagna

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

042628065 - "0,03 mg/3 mg compresse rivestite con film" 1 x 21 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
042628077 - "0,03 mg/3 mg compresse rivestite con film" 2 x 21 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
042628089 - "0,03 mg/3 mg compresse rivestite con film" 3 x 21 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
042628091 - "0,03 mg/3 mg compresse rivestite con film" 6 x 21 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
042628103 - "0,03 mg/3 mg compresse rivestite con film" 13 x 21 compresse in blister PVC/PVDC/Al

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

Data della prima autorizzazione: 17 ottobre 2015

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