

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### Perliq 0,02 mg/3 mg compresse rivestite con film

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Perliq 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 44 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film  
Comprese rosa, rotonde, rivestite con film di 5,7 mm di diametro.

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

##### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione orale.

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

##### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

###### Posologia

Via di somministrazione: uso orale

Le compresse devono essere assunte ogni giorno all'incirca alla stessa ora, se necessario con una piccola quantità di liquido. Le compresse devono essere assunte con continuità per almeno 24 giorni. Perliq può essere assunto con continuità fino a 120 giorni, dopo i quali si deve effettuare un intervallo di 4 giorni senza compresse.

###### **L'assunzione delle compresse consiste di due fasi:**

###### 1. Fase obbligatoria (giorni 1-24)

Inizialmente le compresse di Perliq devono essere assunte con continuità per almeno 24 giorni, dopo i quali la paziente può:

- effettuare un intervallo di 4 giorni senza compresse, oppure
- continuare ad assumere le compresse fino a 120 giorni (vedere fase flessibile più avanti)

###### 2. Fase flessibile (giorni 25-120)

Nei giorni 25-120 le compresse possono essere assunte con continuità fino a 120 giorni (quando saranno terminati tutti i blister contenuti nella confezione). Durante questo periodo, la paziente può decidere se effettuare un intervallo di 4 giorni senza compresse (per programmare l'emorragia da interruzione). Questo

intervallo di 4 giorni senza compresse può essere iniziato solo dopo che le compresse siano state assunte con continuità per 24 giorni.

In caso di sanguinamento continuo (tre giorni consecutivi) durante la fase flessibile (giorni 25-120), si consiglia di effettuare l'intervallo di 4 giorni senza compresse che indurrà un'emorragia da interruzione. Questo ridurrà il numero totale di giorni con sanguinamento.

### **Periodo senza compresse**

L'intervallo senza compresse non deve mai durare più di 4 giorni e può essere iniziato solo dopo avere assunto le compresse con continuità per 24 giorni.

**Durante l'intervallo di 4 giorni senza compresse** il sanguinamento di solito ha luogo e può non essere terminato prima che la paziente inizi il ciclo successivo di assunzione delle compresse.

**Dopo ogni intervallo di 4 giorni senza compresse**, inizia un nuovo ciclo di assunzione di almeno 24 giorni fino a un massimo di 120 giorni. Dopo la fase obbligatoria di 24 giorni di assunzione con continuità delle compresse, la paziente può nuovamente scegliere di effettuare, oppure no, l'intervallo di 4 giorni senza compresse, fino al raggiungimento del giorno 120 della fase flessibile.

### **Nessun periodo di 4 giorni senza compresse nella fase flessibile**

L'intervallo di 4 giorni senza compresse non deve mai essere effettuato dopo più di 120 giorni di assunzione continua delle compresse.

### **Assunzione nella fase obbligatoria**

Si consiglia di iniziare un nuovo blister, che contiene 24 compresse, per la fase obbligatoria e dopo un intervallo senza compresse, in modo da guidare la paziente ad assumere correttamente il medicinale.

La prescrizione della confezione successiva deve essere effettuata in tempo, ovvero prima di usare l'ultimo blister della confezione, in modo da garantire che la paziente non rimanga senza compresse.

### **Inizio dell'assunzione di Perliq**

- Nessun uso precedente di contraccettivi ormonali (nel mese precedente)  
L'assunzione delle compresse deve iniziare il 1° giorno del ciclo mestruale naturale della donna (cioè il primo giorno delle mestruazioni). È consentito iniziare l'assunzione fra il giorno 2 e il giorno 5, ma durante il primo ciclo dovrà essere utilizzato un metodo di barriera aggiuntivo per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse.
- Passaggio da un a contraccettivo ormonale combinato (contraccettivo orale combinato, anello vaginale o cerotto transdermico)  
La paziente deve iniziare l'assunzione di Perliq preferibilmente il giorno dopo l'assunzione dell'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente il principio attivo) del suo precedente contraccettivo orale combinato, o al più tardi il giorno dopo l'intervallo consueto senza compresse o il periodo di compresse placebo del suo precedente contraccettivo orale combinato. Se è stato precedentemente usato un anello vaginale o un cerotto transdermico, l'assunzione di Perliq deve preferibilmente iniziare il giorno della rimozione, o al più tardi quando si sarebbe dovuta effettuare l'applicazione successiva.
- Passaggio da un metodo a base di solo progestinico (pillola a base di solo progestinico, forme iniettabili, impianti) o da un dispositivo 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 uno IUS il giorno della sua rimozione, da un iniettabile quando deve essere praticata l'iniezione successiva), tuttavia 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 al primo trimestre  
L'assunzione può iniziare immediatamente. In questo caso non è richiesta alcuna misura contraccettiva aggiuntiva.

- Dopo un parto o dopo un aborto avvenuto nel secondo trimestre

Si deve consigliare alle donne di iniziare fra il ventunesimo e il ventottesimo giorno dopo un parto o dopo un aborto avvenuto nel secondo trimestre. Se l'assunzione inizia più tardi, è opportuno usare in aggiunta un metodo contraccettivo di barriera durante i primi 7 giorni di assunzione delle compresse. Se c'è già stato un rapporto sessuale, si deve escludere la possibilità di una gravidanza prima che abbia inizio l'assunzione del contraccettivo orale combinato o, in alternativa, la donna deve attendere fino al suo primo ciclo mestruale.

Per donne che allattano vedere paragrafo 4.6.

#### **Gestione delle compresse dimenticate:**

Se sono trascorse **meno di 24 ore** dall'ora dell'assunzione di una 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 24 ore** dall'ora dell'assunzione di una qualsiasi compressa, la protezione contraccettiva può essere ridotta. La gestione delle compresse dimenticate può essere guidata dalle due regole basilari seguenti:

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

Di conseguenza, si possono dare i seguenti consigli per la pratica quotidiana:

- Giorni 1-7

La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata appena possibile, anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente. Le compresse successive devono quindi essere assunte alla solita ora. Inoltre si deve usare un metodo contraccettivo di barriera, come il profilattico, per i 7 giorni successivi. Se c'è stato un rapporto sessuale nei 7 giorni precedenti, si deve prendere in considerazione la possibilità di una gravidanza.

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

- Giorni 8-14

La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata appena se ne ricorda, anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente. Le compresse successive devono quindi essere assunte all'ora abituale. Se la donna ha assunto le compresse correttamente nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata, non è necessario utilizzare altre precauzioni contraccettive. Se ha tuttavia dimenticato più di una compressa, si deve consigliare alla donna di utilizzare ulteriori precauzioni per 7 giorni.

- Giorni 15-24

Il rischio che l'affidabilità sia ridotta è imminente a causa della possibilità che si avvicini un intervallo senza compresse. Tuttavia, modificando lo schema di assunzione delle compresse si può impedire che la protezione contraccettiva diminuisca. Seguendo una delle due opzioni seguenti, non è quindi necessario utilizzare ulteriori precauzioni contraccettive, a condizione che nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata la donna abbia assunto tutte le compresse correttamente. In caso contrario, dev'essere seguita la prima delle due opzioni e si devono usare precauzioni aggiuntive per i successivi 7 giorni.

1. La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata appena se ne ricorda, anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente. La donna deve quindi continuare ad assumere le compresse all'ora abituale finché avrà utilizzato le 24 compresse. Si deve evitare di effettuare l'intervallo di 4 giorni senza compresse. Si deve iniziare subito con il blister successivo. E' poco probabile che la donna abbia una emorragia da interruzione fino alla fine delle compresse del secondo blister, ma si possono verificare sanguinamento e spotting nei giorni di assunzione delle compresse.

2. Si può anche consigliare alla donna di interrompere l'assunzione delle compresse dal blister in uso. La donna deve quindi effettuare un intervallo di 4 giorni senza compresse, compresi i giorni in cui ha dimenticato di prendere le compresse, e deve poi continuare con il blister successivo.

- Giorni 25-120

Il rischio di affidabilità ridotta può essere imminente a causa della possibilità che si avvicini un intervallo senza ormoni senza ormoni. Tuttavia, modificando lo schema di assunzione delle compresse si può ancora impedire che la protezione contraccettiva diminuisca. Seguendo una delle due opzioni seguenti, non è quindi necessario utilizzare ulteriori precauzioni contraccettive, a condizione che nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata la donna abbia assunto tutte le compresse correttamente. In caso contrario, dev'essere seguita la prima delle due opzioni e si devono usare delle precauzioni aggiuntive per i successivi 7 giorni.

1. La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata appena se ne ricorda, anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente. La donna deve quindi continuare ad assumere le compresse alla solita ora finché avrà assunto almeno 7 compresse senza interruzione.

2. La donna può anche decidere di effettuare un intervallo di 4 giorni senza compresse, compresi i giorni in cui ha dimenticato di prendere le compresse, in modo da indurre l'emorragia da interruzione e iniziare quindi un nuovo ciclo di assunzione di Perliq.

Se una donna dimentica una o più compresse e in seguito non ha emorragia da interruzione durante l'intervallo senza compresse, deve prendere in considerazione la possibilità di una gravidanza.

### **Raccomandazioni in caso di disturbi gastrointestinali**

In caso di gravi disturbi gastrointestinali (ad esempio vomito o diarrea), l'assorbimento può 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 24 ore dall'ora abituale di assunzione. Se sono trascorse più di 24 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.

### **Ulteriori informazioni su popolazioni particolari**

#### *Popolazione pediatrica*

Perliq è indicato solo dopo il menarca.

#### *Pazienti geriatriche*

Non pertinente. Perliq non è indicato dopo la menopausa.

#### *Pazienti con compromissione della funzione epatica*

Perliq è controindicato nelle donne con gravi malattie epatiche. Vedere anche paragrafi 4.3 e 5.2.

#### *Pazienti con compromissione della funzione renale*

Perliq è controindicato nelle donne con insufficienza renale grave o insufficienza renale acuta. Vedere anche paragrafi 4.3 e 5.2.

## **4.3 Controindicazioni**

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

- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)

- Tromboembolia venosa - TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o pregressa (per 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, 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
    - Patologia del fegato in atto o pregressa, se la funzione epatica non è tornata alla normalità
    - Insufficienza renale grave o insufficienza renale acuta
    - Tumore epatico in atto o pregresso (benigno o maligno)
    - Patologie maligne, accertate o sospette, sensibili agli steroidi sessuali (per es. a mammella o organi genitali)
    - Sanguinamento vaginale di natura non accertata
    - Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

È controindicato l'uso concomitante di Perliq 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 Perliq 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 Perliq debba essere interrotto.

In caso di TEV o TEA sospetta o accertata, l'uso di COC deve essere interrotto. Nel caso si inizi una terapia con anticoagulanti, deve essere avviato un metodo contraccettivo alternativo adeguato a causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarine).

##### **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. Altri prodotti, come Perliq, possono avere questo livello di rischio aumentato fino al 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 con Perliq, 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 aumenta quando l'assunzione di un COC viene ripresa dopo una pausa di 4 o più settimane.**

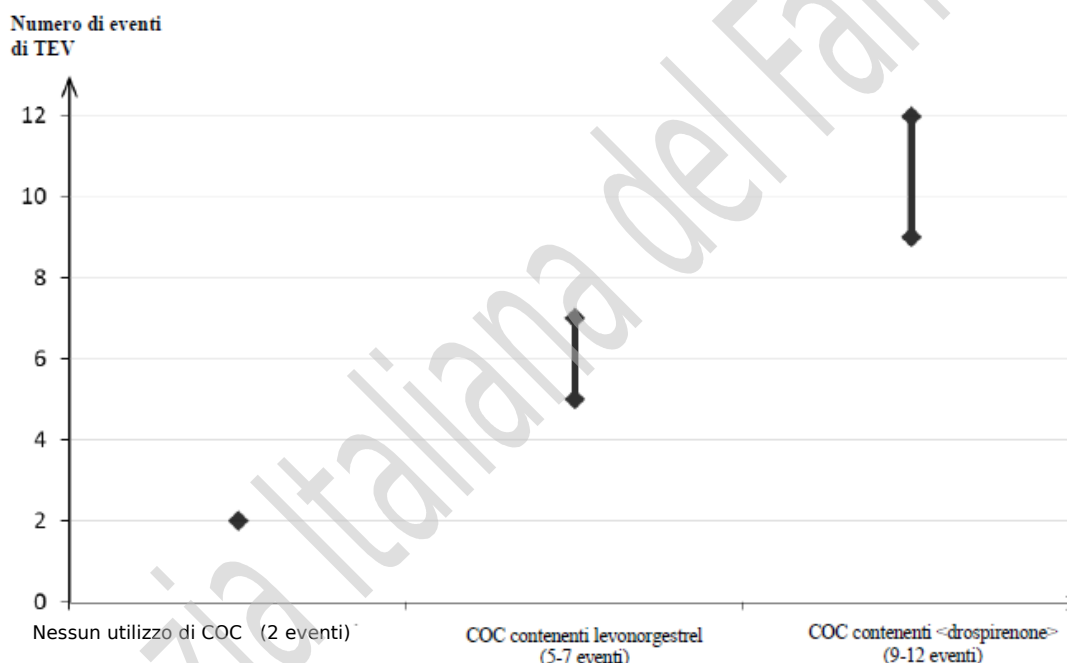
Circa 2 donne su 10.000 che non usano un COC e che non sono in gravidanza svilupperanno una TEV in un periodo di un anno. In una singola donna, però, il rischio può essere molto superiore, a seconda dei suoi fattori di rischio sottostanti (vedere oltre).

Si stima<sup>1</sup> che su 10.000 donne che usano un COC contenente drospirenone, fra 9 e 12 donne 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 per anno è inferiore al numero previsto in gravidanza o nel periodo post-partum.

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

#### 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).

Perliq 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).

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

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

**Tabella: Fattori di rischio di TEV**

<b>Fattore di rischio</b>	<b>Commento</b>
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m <sup>2</sup> )	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso del cerotto/della pillola/dell'anello (in caso di interventi elettivi almeno quattro settimane prima) e non riavviarlo fino a due settimane dopo la ripresa completa della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro metodo contraccettivo.
Nota: l'immobilizzazione temporanea, inclusi i viaggi in aereo di durata >4 ore, può anche essere un fattore di rischio di TEV, specialmente in donne con altri fattori di rischio	Se Perliq non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC
Altre condizioni mediche associate a TEV	Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni

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

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

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

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

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

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

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere:

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

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

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

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

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

Studi epidemiologici hanno associato l'uso dei COC a un aumento del rischio di tromboembolie arteriose (infarto miocardico) o di incidenti cerebrovascolari (ad es. attacco ischemico transitorio, ictus). Gli eventi 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). Perliq è controindicato se una donna presenta un fattore di rischio grave o più fattori di rischio di TEA che aumentano il suo rischio di trombosi arteriosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna presenta più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori - in questo caso deve essere considerato il suo rischio totale. Se si ritiene che il rapporto rischi-benefici sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

**Tabella: Fattori di rischio di TEA**

<b>Fattore di rischio</b>	<b>Commento</b>
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni
Fumo	Alle donne deve essere consigliato di non fumare se desiderano usare un COC. Alle donne di età superiore a 35 anni che continuano a fumare deve essere vivamente consigliato l'uso di un metodo contraccettivo diverso.
Iperensione	
Obesità (indice di massa corporea 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 tumori cervicali 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 nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati potrebbe essere dovuto a una diagnosi più precoce, a effetti biologici dei contraccettivi orali combinati o a una combinazione dei due. 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 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.

### **Altre condizioni**

La componente progestinica di Perliq 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 riescono 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 peggioramento della depressione endogena, dell'epilessia, del morbo di Crohn e della 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.

Ogni compressa di questo medicinale contiene 44 mg di lattosio. Le pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### **Esami/visite mediche**

Prima di iniziare o riprendere l'uso di Perliq 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 Perliq rispetto ad altri contraccettivi orali combinati, 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 orali non proteggono dalle infezioni da HIV (AIDS) e da altre malattie sessualmente trasmesse.

### **Aumento dei valori di ALT**

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

### **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 metrorragia da interruzione), anche 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 sospensione 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 sospensione mancata o se sono mancate due emorragie da sospensione, 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.

- **Effetti di altri medicinali su Perliq**

Possono verificarsi interazioni con altri medicinali che inducono gli enzimi microsomiali che possono determinare un aumento nella clearance degli ormoni sessuali e che possono portare a sanguinamento da interruzione e/o 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 medicinali induttori enzimatici 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 terapia prosegue dopo la fine delle compresse nella confezione di COC, si deve iniziare subito la confezione di COC successiva al termine della precedente e non praticare il normale intervallo senza compresse.

#### Trattamento a lungo termine

Per le donne in trattamento a lungo termine con principi attivi induttori enzimatici 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 esempio:

Barbiturici, bosentan, carbamazepina, 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 rimedio erboristico 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 medicinali concomitanti contro HIV/HCV per identificare potenziali interazioni e le 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.

Sostanze che diminuiscono la clearance dei COC (inibitori enzimatici):

La rilevanza clinica di una potenziale interazione con gli inibitori enzimatici rimane sconosciuta.

La somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 può aumentare le concentrazioni plasmatiche degli estrogeni o dei progestinici o di entrambi.

In uno studio a dose multipla con la combinazione drospirenone (3 mg/die) / etinilestradiolo (0,02 mg/die), la somministrazione concomitante di ketoconazolo, potente inibitore del CYP3A4, per 10 giorni ha aumentato l'AUC (0-24 ore) del drospirenone e dell'etinilestradiolo rispettivamente di 2,7 e 1,4 volte.

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

- Effetti di Perliq su altri medicinali

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

Sulla base di studi di interazione in vivo su volontarie che usavano omeprazolo, simvastatina o midazolam come substrato marcatore, è improbabile un'interazione clinicamente rilevante del drospirenone al dosaggio di 3 mg con il metabolismo mediato dal citocromo P450 di altri principi attivi.

Dati clinici suggeriscono che l'etinilestradiolo inibisce la clearance dei substrati del CYP1A2 portando ad un debole (per es. teofillina) o moderato (per es. tizanidina) aumento delle loro concentrazioni plasmatiche.

- Altre forme di interazioni

Nelle pazienti senza insufficienza renale, l'uso concomitante di drospirenone e ACE-inibitori o FANS non ha mostrato effetti significativi sul potassio sierico. L'uso concomitante di Perliq 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.

- 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 Perliq 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. Perliq può essere ricominciato 2 settimane dopo la fine del trattamento con questo regime combinato di medicinali.

- Analisi di laboratorio

L'uso di steroidi contraccettivi può influenzare i risultati di alcune analisi di laboratorio, tra cui parametri biochimici relativi a funzione 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 antimineralcorticoide.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Perliq non è indicato in gravidanza. Se si dovesse verificare una gravidanza durante l'uso di Perliq, 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 Perliq durante la gravidanza sono troppo limitati per permettere conclusioni sugli effetti negativi di Perliq sulla gravidanza, la salute del feto o del neonato. Allo stato attuale non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti.

Durante il trattamento prolungato l'emorragia da interruzione non ha luogo ogni 4 settimane, ma con una frequenza ridotta con intervalli fino a 120 giorni. Può essere difficile riconoscere una gravidanza indesiderata. Se per qualsiasi motivo si sospetta una gravidanza, se deve effettuare un test di gravidanza.

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.

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

## 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

### Descrizione di alcune reazioni avverse

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

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante l'uso di Drospirenone 3 mg-Etinilestradiolo 0,02 mg somministrati in un regime 24/4-giorni (YAZ):

La tabella seguente riporta gli effetti indesiderati in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA (MedDRA SOC). Le frequenze sono basate su dati di studi clinici. La terminologia MedDRA maggiormente adeguata è stata utilizzata per descrivere una determinata reazione e i suoi sinonimi e le condizioni correlate.

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA versione 9.1)	Comune (da $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Non comune (da $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Raro da ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni			Candidosi	
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia Trombocitemia	
Disturbi del sistema immunitario			Reazione allergica	Ipersensibilità

Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA versione 9.1)	Comune (da $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Non comune (da $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Raro (da $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie endocrine			Disturbi endocrini	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Aumento dell'appetito Anoressia Iperkaliemia Iponatriemia	
Disturbi psichiatrici	Labilità emotiva	**Depressione **Diminuzione del desiderio sessuale Nervosismo Sonnolenza	Anorgasmia Insonnia	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri Parestesia	Vertigini Tremore	
Patologie dell'occhio			Congiuntivite Occhi secchi Disturbi oculari	
Patologie cardiache			Tachicardia	
Patologie vascolari		** Emicrania  Vene varicose Ipertensione	Flebiti Disturbi vascolari Epistassi Sincope Tromboembolia venosa (TEV) Tromboembolia arteriosa (TEA)	
Patologie gastrointestinali	Nausea	Dolore addominale Vomito Dispepsia Flatulenza Gastrite Diarrea	Addome ingrossato Disturbi gastrointestinali Pienezza gastrointestinale Ernia iatale Candidosi orale Costipazione Bocca secca	
Patologie epatobiliari			Dolore biliare Colecistite	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne Prurito Eruzione cutanea	Cloasma Eczema Alopecia Dermatite acneiforme Secchezza della cute Eritema nodoso Ipertricosi Disturbi della pelle Strie cutanee Dermatite da contatto Dermatite fotosensibile Noduli cutanei	Eritema multiforme

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA versione 9.1)	Comune (da $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Non comune (da $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Raro da ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore alla schiena Dolore alle estremità Crampi muscolari		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolore mammario Metrorraggia *Amenorrea	Candidosi vaginale Dolore pelvico Aumento di volume delle mammelle Mammelle fibrocistiche Sanguinamento uterino / vaginale* Perdite genitali Vampate di calore Vaginite Disturbi mestruali Dismenorrea Ipomenorrea Menorragia Secchezza vaginale PAP test sospetto	Dispareunia Vulvovaginite Sanguinamento post-coitale Emorragia da interruzione Cisti mammaria Iperplasia mammaria Neoplasma mammario Polipi cervicali Atrofia dell'endometrio Cisti ovariche Ingrandimento dell'utero	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia Aumento della sudorazione Edema (Edema generalizzato, edema periferico, edema al volto)	Sensazione di malessere	
Esami diagnostici		Aumento del peso	Diminuzione del peso	

\* le irregolarità del sanguinamento di solito diminuiscono con il proseguimento del trattamento

\*\* reazioni avverse riportate come comuni negli studi clinici di Drospirenone 3 mg-Etinilestradiolo 0,02 mg somministrati in un regime flessibile fino a 120 giorni.

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 è sconosciuta. Per maggiori informazioni, vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

#### Interazioni

Un sanguinamento 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.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

### **4.9 Sovradosaggio**

Non esiste a oggi esperienza di sovradosaggio con Perliq. 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): progestinici ed estrogeni, combinazioni fisse  
Codice ATC: G03AA12

Drospirenone 3 mg-Etinilestradiolo 0,02 mg somministrato in un regime convenzionale di 24/4 (24 compresse attive seguite da un periodo di 4 giorni senza ormoni) ha mostrato un indice di Pearl per l'insuccesso del metodo: 0.41 (limite superiore di confidenza al 95% a due code: 0.85). Indice di Pearl complessivo (insuccesso del metodo + errore della paziente): 0.80 (limite superiore di confidenza al 95% a due code: 1.30).

In studi clinici effettuati con Drospirenone 3 mg-Etinilestradiolo 0,02 mg somministrato in un regime flessibile per un periodo fino a 120 giorni sono stati calcolati i seguenti indici di Pearl: indice di Pearl per l'insuccesso del metodo: 0.59 (limite superiore di confidenza al 95% a due code: 1.22). Indice di Pearl complessivo (insuccesso del metodo + errore della paziente): 0.63 (limite superiore di confidenza al 95% a due code: 1.24).

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

Perliq 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 questo contraccettivo orale combinato determinerebbero un leggero effetto antimineralcorticoide.

Perliq è un contraccettivo orale combinato con un regime esteso flessibile opzionale basato sul contraccettivo orale combinato convenzionale Drospirenone 3 mg-Etinilestradiolo 0,02 mg (regime di 24/4; Yaz®), quindi

l'assunzione minima continua di compresse è 24 giorni e la lunghezza dell'intervallo senza compresse è 4 giorni.

Uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli, (UE/Canada) che ha paragonato Drospirenone 3 mg-Etinilestradiolo 0,02 mg somministrato in regime flessibile fino a 120 giorni con Drospirenone 3 mg-Etinilestradiolo 0,02 mg somministrato in regime convenzionale di 24/4, ha dimostrato che il regime flessibile, quando utilizzato per ottenere lunghezza una durata massima di intervalli senza sanguinamento, era in grado di ridurre il numero totale di giorni di sanguinamento per anno (mestruali e intraciclici) da una media di 66 giorni (regime 24/4) a una media di 41 giorni (regime flessibile).

Sono stati condotti due studi multicentrici in doppio cieco, randomizzati, controllati con placebo per valutare efficacia e sicurezza di Drospirenone 3 mg-Etinilestradiolo 0,02 mg somministrato in regime convenzionale di 24/4 in donne con acne vulgaris moderata.

Dopo sei mesi di trattamento, a confronto con placebo, Drospirenone 3 mg-Etinilestradiolo 0,02 mg somministrato in regime convenzionale di 24/4 ha mostrato una diminuzione statisticamente significativa del 15,6% (49,3% contro 33,7%) delle lesioni infiammatorie, del 18,5% (40,6% contro 22,1%) del numero delle lesioni non infiammatorie, e del 16,5% (44,6% contro 28,1%) del numero delle lesioni totali. Inoltre, una percentuale maggiore di pazienti, 11,8% (18,6% contro 6,8%), ha mostrato valutazione punteggio di 'libera' o 'quasi libera' sulla scala Investigator's Static Global Assessment (ISGA).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

- Drospirenone

### Assorbimento

Il drospirenone somministrato per via orale viene assorbito rapidamente e quasi completamente. Le concentrazioni massime 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 h. 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 di distribuzione apparente medio 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 del lattone, e il 4,5-diidro-drospirenone-3-solfato, entrambi formati senza coinvolgimento del sistema P450. Il drospirenone viene metabolizzato in misura minore dal citocromo P450 3A4 e ha dimostrato la capacità di inibire in vitro questo enzima e 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 40h.

### Condizioni di 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 di 2-3 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) sono paragonabili a quelli delle donne con funzione renale normale. I livelli di drospirenone nel siero sono 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. Le concentrazioni sieriche di picco, pari a 33 pg/ml, vengono raggiunte 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 la fase terminale di disposizione è caratterizzata da un'emivita 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 del piccolo intestino 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.

### Condizioni di stato stazionario

Le condizioni di stato stazionario vengono raggiunte dopo circa 14 giorni di assunzione continuata giornaliera di compresse. I livelli sierici di etinilestradiolo si accumulano di un fattore di circa 1,5-2,3.

### **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 sulla riproduzione hanno rivelato negli animali effetti embriotossici e fetotossici, ritenuti specifici per la specie. A livelli di esposizione superiori a quelli delle utilizzatrici di Perliq, 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)
- Magnesio stearato (E470b)
- Povidone K-30 (E1201)
- Croscarmellosa sodica
- Polisorbato 80

*Rivestimento:*

- Polivinil alcol
- Macrogol 3350
- Talco (E553b)
- Titanio diossido (E171)
- Ferro ossido rosso (E172)
- Ferro ossido giallo (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 contenenti ognuno 24 compresse rivestite con film.

1 blister in una scatola di cartone. Ogni scatola di cartone contiene un totale di 24 compresse.

5 blister in una scatola di cartone. Ogni scatola di cartone contiene un totale di 120 compresse.

Ogni confezione di Perliq contiene 7 (1x7) o 35 (5x7) adesivi sui quali sono stampati i giorni della settimana.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

044159022 - "0,02 Mg/3 mg compresse rivestite con film" 24 compresse in blister PVC-PVDC/Al  
044159010 - "0,02 Mg/3 mg compresse rivestite con film" 24x5 compresse in blister PVC-PVDC/Al

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

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