

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

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

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene 44,00 mg di lattosio monoidrato e 0,05 mg di sodio.

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Comprese rosa, rotonde, rivestite con film.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Contraccezione orale

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

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

##### **Posologia**

##### **Come assumere Sidretella**

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

## **Come iniziare ad assumere Sidretella**

- Nessun contraccettivo ormonale usato nel mese precedente

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

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

L'assunzione di Sidretella deve iniziare preferibilmente il giorno successivo all'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente i principi attivi) del precedente contraccettivo orale combinato, o al più tardi il giorno successivo al termine dell'intervallo usuale privo di compresse o delle compresse placebo del precedente contraccettivo orale combinato. Nel caso in cui sia stato usato un anello vaginale o un cerotto transdermico, l'assunzione di Sidretella deve iniziare preferibilmente il giorno della rimozione o al più tardi quando dovrebbe essere effettuata l'applicazione successiva.

- Passaggio da un contraccettivo 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 sarebbe prevista l'iniezione successiva) ma in tutti questi casi la donna deve usare in aggiunta un metodo contraccettivo di barriera per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

- Dopo un aborto avvenuto nel primo trimestre di gravidanza

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

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

L'assunzione di Sidretella deve iniziare tra il 21° e il 28° giorno dopo un parto o dopo un aborto avvenuto nel secondo trimestre di gravidanza. Se l'assunzione inizia più tardi, è opportuno usare in aggiunta un metodo contraccettivo 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 mestruazione successiva.

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 può 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 contraccettivo 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 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 lo schema di assunzione delle compresse è ancora possibile impedire la riduzione della protezione contraccettiva. Adottando 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 sospensione fino al termine della seconda confezione ma può verificarsi spotting o sanguinamento da rottura nei giorni di assunzione delle compresse.

2. Si può anche sospendere l'assunzione delle compresse dal blister in uso. Si deve quindi praticare un intervallo senza compresse di 7 giorni, inclusi i giorni in cui sono state dimenticate le compresse, e successivamente riprendere con una nuova confezione.

Se si dimentica di prendere una o più compresse e successivamente non si presenta un'emorragia da sospensione durante il primo intervallo normale senza compresse, è possibile che si sia instaurata 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 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 sospensione**

Per ritardare una mestruazione, bisogna iniziare una nuova confezione di Sidretella 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 assunzione prolungata possono verificarsi sanguinamenti da rottura o spotting. L'assunzione regolare di Sidretella 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 sospensione e che si presentino invece sanguinamenti da rottura e spotting durante la confezione successiva (come quando si vuole ritardare la mestruazione).

Modo di somministrazione: uso orale.

### 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 iperomocisteminemia 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 in atto o pregressa fino a normalizzazione dei valori della funzionalità epatica
- Insufficienza renale grave o acuta
- Tumori epatici in atto o pregressi (benigni o maligni)
- Patologie maligne accertate o sospette dipendenti dagli steroidi sessuali (quali quelle agli organi genitali o alle mammelle)
- Sanguinamenti vaginali di natura non accertata

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Sidretella è controindicato per l'uso concomitante con medicinali contenenti ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir e dasabuvir (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Agenzia Italiana del Farmaco

## 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 Sidretella 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 Sidretella debba essere interrotto.

Nel caso di TEV o TEA sospetta o accertata, l'uso di COC deve essere interrotto. Nel caso in cui venga iniziata una terapia anticoagulante, deve essere adottato un metodo contraccettivo alternativo a causa del rischio teratogenicità associato alla terapia anticoagulante (cumarinici).

### • Disturbi circolatori

#### 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 Sidretella 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 Sidretella, 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 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).

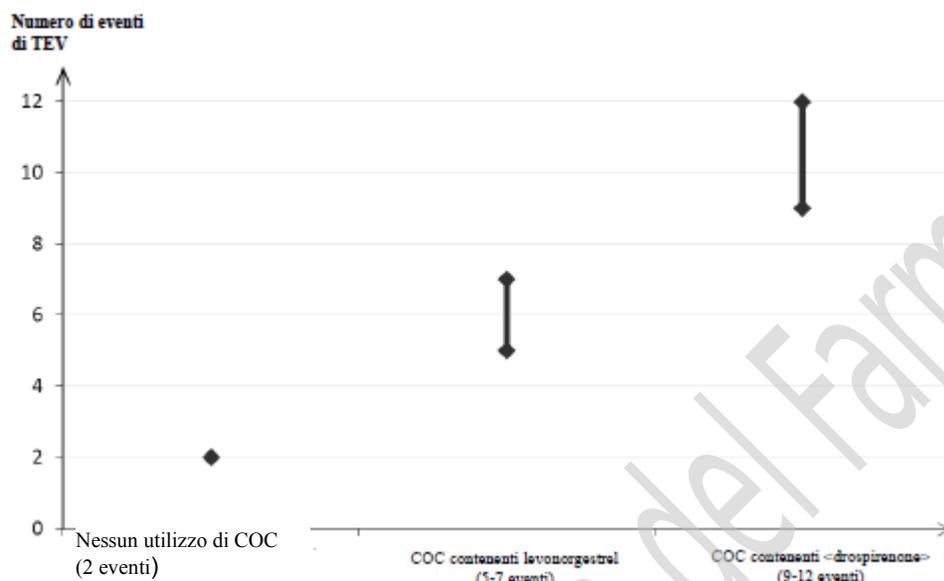
Si stima<sup>1</sup> che su 10.000 donne che usano un COC contenente drospirenone, tra 9 e 12 svilupperanno una TEV in un anno; questo dato si confronta con circa 6<sup>2</sup> donne che usano un COC contenente levonorgestrel. In entrambi i casi, il numero di TEV all'anno è inferiore al numero previsto 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 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.

## 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, cerebrali 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).

Sidretella 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.
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 Sidretella 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 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 della 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” o “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 delle 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). Sidretella 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	Il rischio aumenta considerevolmente

(IMC) superiore a 30 kg/m <sup>2</sup> )	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.
Eemicrania	Un aumento della frequenza o della gravità dell'emigrania 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 un 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**

In alcuni studi epidemiologici è stato riportato un aumentato rischio di cancro della cervice nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati per lunghi periodi (> 5 anni), ma è tuttora controverso in che misura questo risultato sia attribuibile agli effetti confondenti dovuti al comportamento sessuale e ad altri fattori quale il papilloma virus 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 COC. 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 COC è basso rispetto al rischio globale di tale tumore. Questi studi non forniscono alcuna prova di una relazione causale. Il maggior rischio osservato nelle utilizzatrici di COC può essere dovuto a una diagnosi più precoce, a effetti biologici dei COC o a una combinazione di entrambi i fattori. I carcinomi mammari diagnosticati nelle utilizzatrici di COC 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 COC 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 COC 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 COC 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 COC a dosaggio più basso.

- **Altre condizioni**

La componente progestinica di Sidretella 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 della funzionalità 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 pre-trattamento 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 COC.

Anche se sono stati riportati piccoli aumenti della pressione arteriosa in molte donne che assumono i COC, aumenti clinicamente rilevanti sono rari. Solo in questi rari casi è giustificata un'interruzione immediata dell'uso dei COC. Se, durante l'uso di un COC con preesistente ipertensione, i valori della pressione arteriosa sono costantemente elevati o un aumento significativo della pressione arteriosa non risponde adeguatamente al trattamento antipertensivo, il COC deve essere sospeso. Se appropriato, l'uso del COC può essere ripreso qualora, a seguito di terapia antiipertensiva, la pressione sanguigna si sia normalizzata..

Durante la gravidanza e durante l'uso di COC è stata riportata la comparsa o il peggioramento delle seguenti condizioni, ma non vi sono prove conclusive di una loro correlazione con l'uso dei COC: ittero e/o prurito correlato a colestasi; formazione di calcoli biliari; porfria; 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 funzionalità epatica possono richiedere la sospensione dell'uso dei COC fino a normalizzazione dei valori della funzionalità 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 COC.

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

Durante l'uso di COC sono stati riportati casi di aggravamento della depressione endogena, epilessia, morbo di Crohn e colite ulcerosa.

Può occasionalmente verificarsi cloasma, specialmente nelle donne con precedenti di cloasma gravidico. Le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o ai raggi ultravioletti durante l'uso di COC..

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

### **Esami/ visite mediche**

Prima di iniziare o riprendere l'uso di Sidretella 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 Sidretella 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.

### **Ridotta efficacia**

L'efficacia dei COC 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).

### **Ridotto controllo del ciclo**

Con tutti i COC possono verificarsi sanguinamenti irregolari (spotting o sanguinamenti da rottura), 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 di trattamento.

Se i sanguinamenti irregolari 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 COC è stato assunto secondo le indicazioni descritte al paragrafo 4.2 è improbabile che si sia instaurata una gravidanza. Se però il COC non è stato assunto secondo queste indicazioni precedentemente alla prima emorragia da sospensione mancata, o se sono mancate due emorragie da sospensione, si deve escludere una gravidanza prima di proseguire l'uso del COC.

### **Elevati valori di ALT**

Durante le sperimentazioni cliniche con pazienti trattate per infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirina, si sono verificati innalzamenti delle transaminasi (ALT) superiori a 5 volte il limite normale superiore (ULN) in modo significativo più frequentemente nelle donne che usano medicinali contenenti etinilestradiolo come i contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

### **Eccipienti**

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

Questo medicinale contiene meno di 1mmol di sodio (23 mg) per compressa, pertanto si può dire "libero da sodio".

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

Nota: per identificare potenziali interazioni si devono sempre consultare le informazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali assunti in concomitanza.

##### **Effetti di altri medicinali su Sidretella**

Possono verificarsi interazioni con farmaci che inducono gli enzimi microsomiali determinando un aumento della clearance degli ormoni sessuali e che possono causare emorragie da rottura e/o insuccesso del metodo contraccettivo.

##### Gestione

L'induzione enzimatica può essere già osservata dopo qualche giorno di trattamento. L'induzione enzimatica massimale si osserva generalmente entro poche settimane. Dopo l'interruzione della terapia l'induzione enzimatica può persistere per circa 4 settimane.

##### *Trattamento a breve termine*

Le donne sottoposte a trattamenti con induttori enzimatici devono temporaneamente adottare, oltre al COC, un metodo di barriera o un altro metodo di contraccezione. Il metodo di barriera deve essere usato per tutto il periodo di assunzione concomitante del farmaco e nei 28 giorni successivi alla sospensione della terapia.

Se la terapia prosegue anche dopo la fine delle compresse della confezione di COC, la successiva confezione di COC dovrà essere iniziata subito dopo la precedente senza l'intervallo abituale libero da compresse.

##### *Trattamento a lungo termine*

Alle donne sottoposte a trattamenti a lungo termine con induttori enzimatici epatici si consiglia un altro metodo di contraccezione affidabile e non ormonale.

In letteratura sono state riportate le seguenti interazioni.

##### *Sostanze che aumentano la clearance dei COC (efficacia diminuita dei COC da parte di induttori enzimatici)*

Barbiturici, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifampicina, il medicinale per l'HIV ritonavir, nevirapina ed efavirenz e possibilmente anche felbamato, griseofulvina, ossicarbazepina, topiramato e prodotti contenenti "Erba di S. Giovanni" (*Hypericum perforatum*).

##### *Sostanze con effetto variabile sulla clearance dei COC*

Quando sono co-somministrati con i COC, le combinazioni di inibitori delle proteasi HIV e gli inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici, comprese le combinazioni con gli inibitori HCV, possono aumentare o diminuire le

concentrazioni plasmatiche di estrogeni o progestinici. L'effetto netto di questi cambiamenti in alcuni casi può essere clinicamente rilevante.

Di conseguenza, le informazioni prescrittive relative a farmaci concomitanti HIV/HCV devono essere consultate per identificare le potenziali interazioni e qualsiasi raccomandazione relativa. In caso di dubbi, la donna sottoposta a terapia con gli inibitori delle proteasi o gli inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici deve utilizzare un metodo contraccettivo di barriera.

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

La rilevanza clinica delle potenziali interazioni con inibitori enzimatici rimane sconosciuta.

La somministrazione concomitante di inibitori potenti del CYP3A4 possono aumentare le concentrazioni di estrogeno, di progestinico o di entrambi.

In uno studio con dosi multiple di una combinazione di drospirenone (3 mg/die)/etinilestradiolo (0,02 mg/die), la co-somministrazione dell'inibitore potente del CYP3A4, ketoconazolo, per 10 giorni aumentava la AUC (0-24 ore) di drospirenone e etinilestradiolo rispettivamente di 2,7 e 1,4 volte.

È stato dimostrato che dosi di etoricoxib da 60 a 120 mg/die aumentano le concentrazioni plasmatiche di etinilestradiolo da 1,4 a 1,6 volte, rispettivamente quando assunte in concomitanza con un contraccettivo ormonale combinato contenente 0,035 mg di etinilestradiolo.

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

#### **Effetti di Sidretella su altri medicinali**

I contraccettivi orali combinati 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 clinicamente rilevante del drospirenone al dosaggio di 3 mg e con il metabolismo degli altri principi attivi.

- **Altre forme di interazione**

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 Sidretella e antagonisti dell'aldosterone o diuretici risparmiatori di potassio non è però stato studiato. In questo caso, il potassio

sierico deve essere monitorato durante il primo ciclo di trattamento. Vedere anche paragrafo 4.4.

### **Interazioni farmacodinamiche**

L'uso concomitante con medicinali contenenti ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirina, può aumentare il rischio di elevati valori di ALT (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Pertanto, le utilizzatrici di Sidretella devono passare a un metodo contraccettivo alternativo (ad esempio, contraccezione esclusivamente progestinica o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questo regime di associazione di medicinali. Sidretella può essere ripreso 2 settimane dopo il completamento del trattamento con questo regime di associazione 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 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 glucidico 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 debole azione antimineralecorticoide.

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

### **Gravidanza**

Sidretella non è indicato in gravidanza.

Se si dovesse verificare una gravidanza durante l'uso di Sidretella 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 COC prima della gravidanza né un effetto teratogeno quando i COC sono stati assunti involontariamente durante la gravidanza.

Studi su animali hanno mostrato 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 clinica generale con i COC durante la gravidanza, comunque, non ha fornito prove di reali effetti indesiderati sull'uomo.

I dati disponibili riguardanti l'uso di Sidretella durante la gravidanza sono troppo limitati per permettere conclusioni sugli effetti negativi di Sidretella sulla gravidanza, sulla salute del feto o del neonato. Ad oggi 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 Sidretella (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

### **Allattamento**

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

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

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Nelle utilizzatrici di COC non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Durante l'uso di Sidretella sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati. 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.

Per gli effetti indesiderati gravi nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati vedere anche il paragrafo 4.4.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza degli effetti indesiderati</b>		
	<b>Comune ≥1/100 , &lt;1/10</b>	<b>Non comune ≥1/1.000 , &lt;1/100</b>	<b>Raro ≥10.000 , &lt;1/1.000</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>		Candidosi Herpes simplex	
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>		Reazione allergica	Asma
<b>Disturbi del</b>		Aumento	

<b>metabolismo e della nutrizione</b>		dell'appetito	
<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	Tromboembolia venosa (TEV) Tromboembolia arteriosa (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 Disturbi cutanei	Eritema nodoso Eritema multiforme
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto</b>		Dolore al collo Dolore alle estremità Crampi muscolari	

<b>connettivo</b>			
<b>Patologie renali e urinarie</b>		Cistite	
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Dolore mammario Ingrossamento delle mammelle Dismenorrea Metrorragia	Carcinoma mammario Mastopatia 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 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.

Nelle donne che utilizzano COC sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati gravi, che sono discussi al paragrafo 4.4:

- Disturbi tromboembolici venosi
- Disturbi tromboembolici arteriosi
- Ipertensione
- Tumori epatici
- Insorgenza o aggravamento di condizioni la cui correlazione con l'uso di COC non è stata definitivamente dimostrata: morbo di Crohn, colite ulcerosa, epilessia, emicrania, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistemico, herpes gestazionale, corea di Sydenham, sindrome emolitico uremica, ittero colestatico
- Cloasmi
- Disturbi acuti o cronici della funzionalità epatica possono richiedere la sospensione dell'uso di COC fino a quando i valori della funzionalità epatica non siano tornati nella norma
- 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 combinati. Il carcinoma mammario è raro nelle donne di età inferiore a 40 anni per cui l'aumento è modesto rispetto al rischio globale di tale tumore. La correlazione con l'uso dei COC è sconosciuta. Per maggiori informazioni, vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

#### Interazioni

L'interazione tra contraccettivi orali ed altri farmaci (induttori enzimatici) può causare sanguinamento da rottura e/o insuccesso della contraccezione stessa (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 ad oggi esperienza di sovradosaggio con Sidretella. In base all'esperienza generale con i contraccettivi orali combinati, i sintomi che possono 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.

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 dell'intervallo di confidenza al 95% a due code: 0,91)

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

Sidretella è un contraccettivo orale combinato contenente etinilestradiolo e il progestinico drospirenone. Alla dose terapeutica il drospirenone possiede anche proprietà antiandrogene e deboli 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 deboli proprietà antimineralcorticoidi di Sidretella determinerebbero un leggero effetto antimineralcorticoide.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### **Drospirenone**

### Assorbimento

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

Agenzia Italiana del Farmaco

## Distribuzione

Dopo somministrazione orale, i livelli di drospirenone del siero si riducono con un'emivita terminale di 31 ore.

Il drospirenone si lega all'albumina sierica, ma non alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) o alla globulina legante i corticoidi (CBG). Solo il 3-5% della concentrazione totale 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, formato dalla riduzione e successiva solfatazione.

Il drospirenone inoltre è soggetto a metabolismo ossidativo catalizzato dal CYP3A4.

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

## Eliminazione

Il tasso di clearance metabolica del drospirenone nel siero è di  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Il drospirenone è escreto 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.

## Condizioni allo stato stazionario

Durante un ciclo di trattamento, le concentrazioni massime allo 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 funzionalità renale*

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

### *Effetto della compromissione della funzionalità epatica*

In uno studio a dose singola, la clearance orale (CL/F) si è ridotta approssimativamente del 50% in volontarie con moderata compromissione della funzionalità epatica rispetto a quelle con funzione epatica normale. La riduzione della clearance del drospirenone osservata in volontarie con compromissione moderata della funzionalità 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 una 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 funzionalità 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 dopo 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 eliminazione 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 ad un significativo metabolismo di primo passaggio epatico e intestinale. L'etinilestradiolo è metabolizzato principalmente mediante idrossilazione aromatica tramite la quale 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.

In vitro, l'etinilestradiolo è un inibitore reversibile del CYP2C19, CYP1A1 e CYP1A2 oltre che un inibitore irreversibile di CYP3A4/5, CYP2C8 e CYP2J2.

### 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.

Agenzia Italiana del Farmaco

### Condizioni allo stato stazionario

Le condizioni allo stato stazionario vengono raggiunte durante la seconda metà di un ciclo di trattamento e i livelli sierici di etinilestradiolo si accumulano secondo 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 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 Sidretella, 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  
Croscarmellosa sodica  
Polisorbato 80  
Magnesio stearato

#### **Rivestimento:**

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

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Blister in foglio di alluminio push-through e film di PVC/PVDC.

Confezioni:

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

Zentiva Italia S.r.l. - Viale L. Bodio n. 37/B, 20158 Milano

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

1 x 21 compresse rivestite con film	AIC n. 042671014
2 x 21 compresse rivestite con film	AIC n. 042671026
3 x 21 compresse rivestite con film	AIC n. 042671038
6 x 21 compresse rivestite con film	AIC n. 042671040
13 x 21 compresse rivestite con film	AIC n. 042671053

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

Data della prima autorizzazione: 05.11.2013

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

Agenzia Italiana del Farmaco