

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

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

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

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

Ogni compressa rivestita contiene 0,020 mg di etinilestradiolo (come clatrato di betadestrina) e 3 mg di drospirenone.

Eccipiente con effetto noto: lattosio 46 mg.

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresse rivestite con film.

Le compresse sono di colore rosa chiaro, rotonda con facce convesse, su un lato sono impresse le lettere "DS" in un esagono regolare.

La compressa ha un diametro di 6 mm e uno spessore di 3 mm.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Contraccezione orale.

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

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

**Modo di somministrazione:** uso orale.

### Posologia

#### Come prendere Yvidually

Yvidually può essere usato solo in combinazione con il dispenser di compresse Clyk. Il dispenser di compresse guiderà l'utilizzatrice durante tutto il regime di assunzione.

Le Istruzioni per l'Uso del dispenser di compresse Clyk devono essere lette con attenzione prima dell'uso e conservate per poterle consultare in futuro.

Vedere il paragrafo 6.6 per le istruzioni riguardanti la preparazione all'uso del dispenser di compresse Clyk e l'erogazione di una compressa.

Una compressa deve essere assunta ogni giorno all'incirca alla stessa ora, se necessario con una piccola quantità di liquido. Le compresse devono sempre essere assunte in modo continuativo per un minimo di 24 giorni.

Le compresse di Yvidually possono essere assunte in modo continuativo per un massimo di 120 giorni, dopodiché si deve effettuare un intervallo di 4 giorni senza compresse.

L'assunzione delle compresse consiste in due fasi:

#### 1. Una fase obbligatoria (dal giorno 1 al giorno 24):

quando si inizia ad assumere Yvidually, le compresse devono essere assunte in modo continuativo per un minimo di 24 giorni.

Il dispenser Clyk indica se si può effettuare un intervallo di 4 giorni senza compresse. Durante i primi 24 giorni (fase obbligatoria), il dispenser di compresse non permette di iniziare un intervallo di 4 giorni senza compresse.

#### 2. Una fase flessibile (dal giorno 25 al giorno 120):

durante i giorni 25-120, le compresse possono essere assunte in modo continuativo per un massimo di 120 giorni. Durante questo periodo la donna può decidere se effettuare o meno un intervallo di 4 giorni senza compresse.

L'intervallo di 4 giorni senza compresse deve essere iniziato solo se l'assunzione delle compresse è stata continua per 24 giorni.

Durante la fase flessibile, il dispenser di compresse Clyk permette all'utilizzatrice di iniziare in qualsiasi momento un intervallo di 4 giorni senza compresse.

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

L'intervallo senza compresse non deve mai durare più di 4 giorni.

Il dispenser Clyk inizia automaticamente un intervallo di 4 giorni senza compresse dopo 120 giorni di assunzione continua delle compresse.

Durante l'intervallo di 4 giorni senza compresse, solitamente si verifica un sanguinamento che può non essere terminato prima dell'assunzione della compressa successiva.

Dopo ciascun intervallo di 4 giorni senza compresse inizia un nuovo ciclo di assunzione, di durata minima 24 giorni e durata massima 120 giorni.

Dopo l'intervallo di 4 giorni senza compresse, il dispenser di compresse Clyk ricorda automaticamente all'utilizzatrice che inizia un nuovo ciclo e che una compressa deve essere nuovamente assunta ogni giorno.

Non è mai permesso effettuare un intervallo di 4 giorni senza compresse durante la fase obbligatoria, in cui le compresse devono essere assunte per un minimo di 24 giorni.

Se, durante la fase flessibile (giorni 25-120), si verificano un sanguinamento continuo e/o spotting per tre giorni consecutivi è consigliabile effettuare un intervallo di 4 giorni senza compresse. Ciò può ridurre il numero totale dei giorni con sanguinamento.

L'intervallo di 4 giorni senza compresse deve essere iniziato solo se l'assunzione delle compresse è stata continua per un minimo di almeno 24 giorni.

### Come iniziare l'assunzione di Yvidually

- 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 i giorni 2-5 ma durante il primo ciclo è raccomandato un metodo di barriera aggiuntivo per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

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

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

- Passaggio da un metodo a base di solo progestinico (pillola a base di solo progestinico, 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 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 nel primo trimestre

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

- Dopo il parto o un aborto avvenuto nel secondo trimestre

Si deve consigliare alla donna di iniziare tra il 21° e il 28° 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 di barriera per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse. Tuttavia, se si fossero già avuti nel frattempo rapporti sessuali, prima di iniziare effettivamente l'assunzione del contraccettivo orale combinato si deve escludere una gravidanza o si deve attendere la comparsa della prima mestruazione.

Per le donne che allattano, vedere paragrafo 4.6.

### Gestione delle compresse dimenticate

Se sono trascorse **meno di 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'intervallo raccomandato senza compresse è di 4 giorni; 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:

- Giorni 1-7

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. In aggiunta, usare per i successivi 7 giorni un metodo di barriera aggiuntivo, quale un profilattico. Nel caso si siano avuti rapporti sessuali nei 7 giorni precedenti, si deve considerare 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 senza compresse, tanto più elevato sarà il rischio di una gravidanza.

- Giorni 8-24

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. Tuttavia, se ciò non si è verificato o se è stata dimenticata più di una compressa, devono essere prese precauzioni aggiuntive fino all'assunzione continua delle compresse senza interruzioni per almeno 7 giorni.

- Giorni 25-120

Il rischio che l'affidabilità sia ridotta può essere imminente a causa della possibilità che si avvicini un intervallo senza ormoni. Tuttavia, modificando l'assunzione delle compresse è ancora possibile impedire la riduzione della protezione contraccettiva. Se si aderisce a una delle due opzioni seguenti, non è quindi necessario usare precauzioni contraccettive aggiuntive a condizione che nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata siano state assunte correttamente tutte le compresse. In caso contrario, dev'essere seguita la prima delle due opzioni e si devono usare delle 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 fino ad assunzione di almeno 7 compresse di seguito senza interruzione.
2. Si può anche decidere di effettuare un intervallo di 4 giorni senza compresse, inclusi i giorni in cui sono state dimenticate le compresse, per indurre un'emorragia da sospensione e quindi iniziare un nuovo ciclo di assunzione di Yvidually.

Se si dimentica di prendere una o più compresse e successivamente non si presenta un'emorragia da sospensione durante l'intervallo seguente senza compresse, deve essere considerata la possibilità 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 e devono essere prese delle misure contraccettive aggiuntive.

Se il vomito si presenta nelle 3-4 ore successive all'assunzione di una compressa si applicano le istruzioni relative alle compresse dimenticate, fornite al paragrafo 4.2. Se non si desidera modificare lo schema di assunzione delle compresse, si deve/devono prendere la/e compressa/e aggiuntiva/e dal dispenser di compresse.

### **Informazioni aggiuntive su popolazioni particolari**

#### *Bambine e adolescenti*

Yvidually è indicato solo dopo il menarca.

#### *Pazienti geriatriche*

Non applicabile. Yvidually non è indicato dopo la menopausa.

#### *Pazienti con compromissione epatica*

Yvidually è controindicato nelle donne affette da gravi patologie epatiche. Vedere anche paragrafi 4.3 e 5.2.

#### *Pazienti con compromissione renale*

Yvidually è controindicato nelle donne affette da 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. Se una di queste condizioni compare per la prima volta durante l'uso di un COC, il prodotto deve essere sospeso immediatamente.

- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)
  - Tromboembolia venosa – TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o pregressa (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP])
  - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia venosa, come resistenza alla proteina C attivata (incluso fattore V di Leiden), carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S
  - Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4)
  - Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4)
  
- Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)
  - Tromboembolia arteriosa – tromboembolia arteriosa in corso o pregressa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris)
  - Malattia cerebrovascolare – ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack*, TIA))

- Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante)
- Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali
- Rischio elevato di tromboembolia arteriosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4) o alla presenza di un fattore di rischio grave come:
  - diabete mellito con sintomi vascolari
  - ipertensione grave
  - dislipoproteinemia grave
- Patologia epatica grave in atto o pregressa fino al ritorno alla normalità dei valori della funzionalità epatica
- Insufficienza renale grave o danno renale acuto
- Tumori epatici in atto o pregressi (benigni o maligni)
- Patologie maligne, accertate o sospette, sensibili agli steroidi sessuali (quali quelle agli organi genitali od alle mammelle)
- Sanguinamento vaginale non ancora diagnosticato
- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

#### 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 Yvidually 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 Yvidually 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 idoneo a causa della teratogenicità associata 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 Yvidually 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 Yvidually, il modo in cui i suoi attuali fattori di rischio influenzano tale rischio e il fatto che il rischio che sviluppi una TEV è massimo nel primo anno di utilizzo. Vi sono anche alcune evidenze che il rischio aumenti quando l'assunzione di un COC viene ripresa dopo una pausa di 4 o più settimane.**

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

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

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

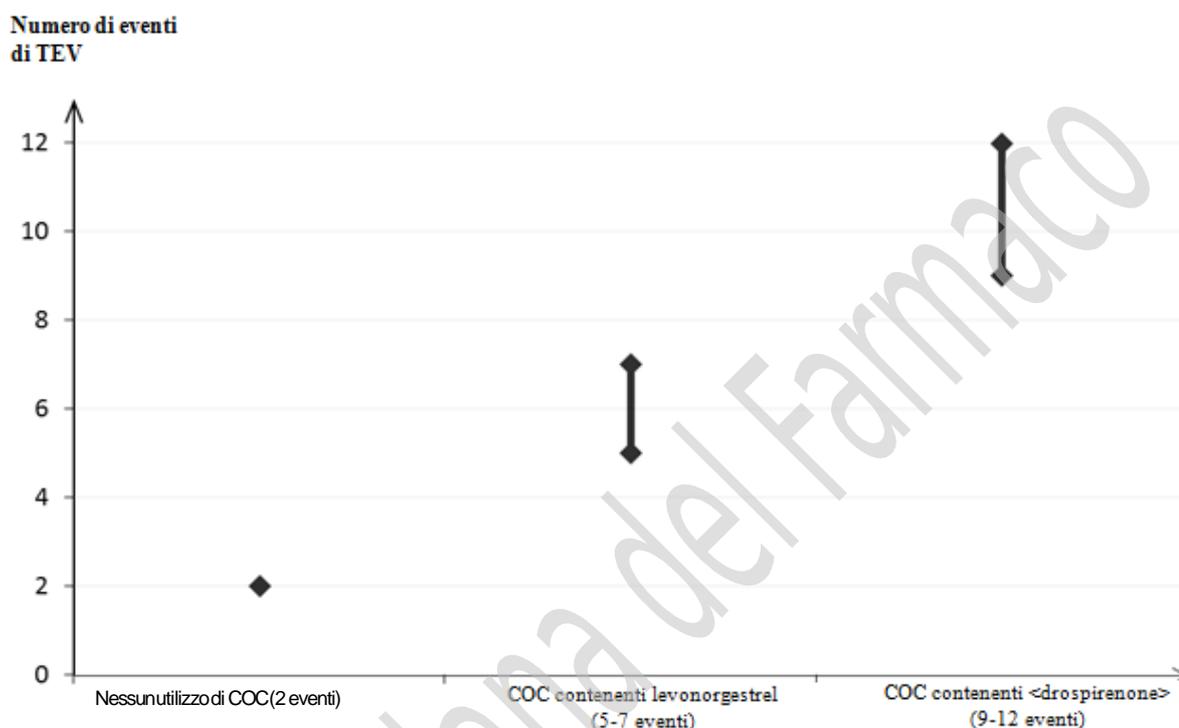
La TEV può essere fatale nell'1-2% dei casi.

---

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

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> )	<p>Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC.</p> <p>Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.</p>
<p>Immobilizzazione prolungata , interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore</p> <p>Nota: l'immobilizzazione temporanea, inclusi i viaggi in aereo di durata &gt;4 ore, può anche essere un fattore di rischio di TEV, specialmente in donne con altri fattori di rischio</p>	<p>In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso del cerotto/della pillola/dell'anello (in caso di interventi elettivi almeno quattro settimane prima) e non riavviarlo fino a due settimane dopo la ripresa completa della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro metodo contraccettivo.</p> <p>Se Yvidually non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.</p>
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). Yvidually 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**

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

### Sintomi di TEA

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

I sintomi di incidente cerebrovascolare possono includere:

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

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

I sintomi di infarto miocardico (IM) possono includere:

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

- Tumori

In alcuni studi epidemiologici è stato segnalato un aumento del rischio di tumori della cervice nelle utilizzatrici a lungo termine di contraccettivi orali combinati (>5 anni), ma è tuttora controverso in che misura 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 evidenziato che il rischio relativo di diagnosi di un cancro della mammella è leggermente più elevato (RR = 1,24) nelle donne che usano contraccettivi orali combinati. Questo maggior rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione dei contraccettivi orali combinati. Il cancro della mammella è raro nelle donne di età inferiore a 40 anni per cui il numero di casi in più diagnosticati nelle donne che usano o hanno usato di recente i contraccettivi orali combinati è basso rispetto al rischio complessivo di cancro della mammella. Questi studi non forniscono una prova del rapporto di causalità. Il maggior rischio osservato nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati può essere dovuto a una diagnosi più precoce del cancro della mammella, agli effetti biologici dei contraccettivi orali combinati o ad una combinazione dei due. Il

cancro della mammella diagnosticato nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati tende a essere meno avanzato clinicamente rispetto a quello diagnosticato nelle donne che non ne hanno mai fatto uso.

In rari casi nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati sono stati segnalati tumori epatici benigni e in casi ancora più rari tumori epatici maligni. In casi isolati questi tumori hanno provocato emorragie intra-addominali pericolose per la vita. 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 tumore dell'endometrio e tumore ovarico è ridotto. Resta da confermare se questo si applica anche ai contraccettivi orali combinati a dosaggio più basso.

- Altre condizioni

La componente progestinica di Yvidually 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 alcune pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve o moderata e uso concomitante di medicinali risparmiatori di potassio, i livelli sierici di potassio sono aumentati leggermente, ma non in modo significativo, durante l'assunzione di drospirenone. Si raccomanda quindi di verificare il livello di potassio sierico durante il primo ciclo di trattamento nelle pazienti che presentino insufficienza renale e valori pre-trattamento di potassio sierico ai livelli alti dell'intervallo di riferimento, in particolare durante l'uso concomitante di medicinali risparmiatori di potassio. Vedere anche il paragrafo 4.5.

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

Anche se sono stati segnalati 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 una sospensione immediata dei contraccettivi orali combinati. Se, durante l'uso di un contraccettivo orale combinato in una paziente con preesistente ipertensione, i valori di pressione arteriosa sono costantemente elevati o un aumento significativo della pressione arteriosa non risponde adeguatamente al trattamento antipertensivo, il contraccettivo orale combinato dev'essere sospeso. Se ritenuto appropriato, l'uso del contraccettivo orale combinato può essere ripreso qualora si riescano ad ottenere valori normotensivi a seguito di una terapia antipertensiva.

Durante la gravidanza e durante l'uso di contraccettivo orale combinato è stata segnalata la comparsa o aggravamento 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 gravidico, perdita dell'udito da 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 l'interruzione del trattamento con contraccettivi orali combinati finché gli indici di funzionalità epatica non siano tornati alla norma. La ricomparsa di ittero colestatico e/o di prurito da colestasi, verificatisi in precedenza durante una

gravidanza od 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 controllate attentamente, soprattutto all'inizio del trattamento con contraccettivi orali combinati.

Durante l'uso di contraccettivi orali combinati è stato segnalato aggravamento della depressione endogena, dell'epilessia, della malattia di Crohn e della colite ulcerosa.

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

Ogni compressa di questo medicinale contiene 46 mg di lattosio. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio o che seguano una dieta senza lattosio, devono prendere in considerazione il quantitativo contenuto nella compressa.

### **Esame/visite mediche**

Prima d'iniziare o riprendere l'uso di Yvidually 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 Yvidually 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 a seguirne i consigli. La frequenza ed 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 contraccettivi orali combinati può essere ridotta ad esempio nel caso in cui vengano dimenticate delle compresse attive (vedere paragrafo 4.2), in caso di disturbi gastro-intestinali durante l'assunzione di compresse (vedere paragrafo 4.2) o in caso di assunzione concomitante di altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

### **Ridotto controllo del ciclo**

Il regime flessibile è progettato per ritardare la mestruazione. In molte donne, il ritardo della mestruazione è limitato dal verificarsi di spotting o sanguinamento da rottura. L'esordio di questo tipo di sanguinamento non è programmato e non può essere previsto. Può essere programmata solo l'emorragia da sospensione ormonale che segue l'intervallo di 4 giorni senza compresse. Il regime flessibile di

Yvidually permette di programmare l'emorragia da sospensione durante la fase flessibile tra il giorno 25 e il giorno 120 del ciclo di assunzione.

Come con tutti i contraccettivi orali combinati possono verificarsi sanguinamenti irregolari (spotting o sanguinamenti da rottura), anche durante la fase fissa del ciclo di assunzione tra i giorni 1 e 24, specialmente durante i primi mesi di utilizzo. Pertanto, la valutazione di eventuali sanguinamenti irregolari ha significato solo dopo un periodo di adattamento di circa tre mesi.

Se le irregolarità del sanguinamento persistono anche dopo induzione dell'emorragia da sospensione, cioè se gli episodi di sanguinamento dopo la pausa di 4 giorni sono significativamente prolungati o se l'intensità del sanguinamento è maggiore del solito, si devono prendere in considerazione cause non ormonali e sono indicate misure diagnostiche adeguate per escludere neoplasie o 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.

L'emorragia da sospensione durante il trattamento con Yvidually non si verifica necessariamente ogni 4 settimane ma con una frequenza ridotta con intervalli fino a 120 giorni (a seconda di quando l'utilizzatrice decide di effettuare l'intervallo di 4 giorni senza compresse). L'assenza di emorragia da sospensione, quindi, non può essere usata come segno di gravidanza inattesa e quindi una gravidanza inattesa può essere difficile da riconoscere. Ciò può essere particolarmente importante per le donne che assumono farmaci teratogeni. Sebbene una gravidanza sia improbabile se Yvidually è assunto come indicato, se per qualsiasi motivo si sospetta una gravidanza, deve essere eseguito un test specifico.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

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

- Effetti di altri medicinali su Yvidually

Possono verificarsi interazioni con farmaci che inducono gli enzimi microsomiali determinando un aumento della clearance degli ormoni sessuali e che possono determinare la comparsa di sanguinamenti da rottura e/o l'insuccesso del 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 contraccettivo orale combinato, 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 attive della confezione di contraccettivo orale combinato, le compresse di placebo devono essere eliminate e dovrà essere iniziata la successiva confezione di contraccettivo orale combinato.

#### 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 segnalate le seguenti interazioni:

*Sostanze che aumentano la clearance dei contraccettivi orali combinati (efficacia diminuita dei contraccettivi orali combinati da parte di induttori enzimatici)*

Barbiturici, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifampicina, il farmaco 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 contraccettivi orali combinati*

Quando sono co-somministrati con i contraccettivi orali combinati, 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.

I principali metaboliti del drospirenone nel plasma umano vengono prodotti 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 Yvidually su altri medicinali

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

Sulla base di studi d'inibizione *in vitro* e d'interazione *in vivo* eseguiti su donne volontarie che usavano omeprazolo, simvastatina e midazolam come substrato, è improbabile un'interazione tra il drospirenone al dosaggio di 3 mg ed il metabolismo di 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. Tuttavia, l'uso concomitante di Yvidually con antagonisti dell'aldosterone o con diuretici risparmiatori di potassio non è stato studiato. In questo caso, il potassio sierico dev'essere valutato durante il primo ciclo di trattamento. Vedere anche il paragrafo 4.4.

- Esami di laboratorio

L'uso di steroidi contraccettivi può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio, tra cui parametri biochimici relativi alle funzionalità epatica, tiroidea, surrenalica e renale, ai livelli plasmatici di proteine (di trasporto), quali la globulina legante i corticosteroidi e le frazioni lipidiche/lipoproteiche, i parametri del metabolismo dei carboidrati e parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni generalmente rimangono nell'intervallo di laboratorio normale. Il drospirenone provoca un aumento dell'attività della renina plasmatica e dell'aldosterone plasmatico, a causa della sua leggera azione antimineralcorticoide.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Yvidually non è indicato durante la gravidanza. In qualsiasi paziente che presenti sintomi di gravidanza si deve prendere in considerazione la possibilità che si sia instaurata una gravidanza, specialmente se non ha rispettato il programma prescritto. Se si dovesse verificare una gravidanza durante l'uso di Yvidually, il medicinale deve essere immediatamente sospeso. Studi epidemiologici di grandi dimensioni 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.

Gli studi sugli animali hanno dimostrato degli effetti indesiderati durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). In base a questi dati sull'animale, non si possono escludere effetti indesiderati dovuti all'azione ormonale dei principi attivi. Tuttavia, l'esperienza generale con i contraccettivi orali combinati durante la gravidanza non ha fornito evidenze di reali effetti avversi sull'uomo.

I dati disponibili riguardanti l'uso di Yvidually durante la gravidanza sono troppo limitati per trarre conclusioni sugli effetti negativi di Yvidually sulla gravidanza, la salute del feto o del neonato. A tutt'oggi non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti.

L'emorragia da sospensione durante il trattamento con Yvidually normalmente non si verifica ogni 4 settimane ma ad una frequenza ridotta con intervalli di un massimo di 120 giorni. Una gravidanza inattesa può essere difficile da riconoscere. Se, per qualsiasi motivo, si sospetta una gravidanza in una donna che assume Yvidually, si deve eseguire un test specifico.

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

## Allattamento

L'allattamento al seno 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 deve essere quindi 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 avere effetti 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 contraccettivi orali combinati non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### 4.8 Effetti indesiderati

#### *Riassunto del profilo di sicurezza*

Le reazioni avverse più comunemente segnalate con Yvidually sono nausea e dolore alla mammella. Esse si verificano in >3% delle utilizzatrici.

Reazioni avverse gravi sono tromboembolismo arterioso e venoso, carcinoma della mammella e iperplasia nodulare focale.

**Tabella riassuntiva delle reazioni avverse**

La frequenza delle reazioni avverse al farmaco riassunte nella tabella seguente comprende la classificazione delle reazioni avverse di YAZ combinate con le reazioni avverse al farmaco segnalate in studi clinici su Yvidually (N = 2623). Nei casi in cui reazioni avverse al farmaco sono state segnalate negli studi di entrambi i programmi di sviluppo clinico e la frequenza con Yvidually è risultata maggiore, è indicata la frequenza con Yvidually.

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA versione 9.1)	comune (≥1/100, <1/10)	non comune (≥1/1000, <1/100)	raro (≥1/10.000, <1/1000)	non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni e infestazioni			Candidosi	
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia Trombocitopenia	
Disturbi del sistema immunitario			Reazione allergica	Ipersensibilità
Patologie endocrine			Disturbo endocrino	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Aumento dell'appetito Anoressia Iperkaliemia Iponatriemia	
Disturbi psichiatrici	Instabilità emotiva Depressione Riduzione della libido	Nervosismo Sonnolenza	Anorgasmia Insonnia	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiro Parestesia	Vertigine Tremore	
Patologie dell'occhio			Congiuntivite Secchezza oculare Disturbo oculare	
Patologie cardiache			Tachicardia	
Patologie vascolari	Emicrania	Vene varicose Ipertensione	Flebite Disturbo vascolare Epistassi Sincope  Tromboembolismo venoso (TEV)  Tromboembolismo arterioso (TEA)	

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA versione 9.1)	comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	non comune ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	raro ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1000$ )	non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie gastrointestinali	Nausea	Dolore addominale Vomito Dispepsia Flatulenza Gastrite Diarrea	Dilatazione addominale Disturbo gastrointestinale 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 pelle Eritema nodoso Ipertricosi Disturbo della pelle Smagliature Dermatite da contatto Dermatite fotosensitiva Noduli cutanei	Eritema multiforme
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 Metrorragia* Amenorrea	Candidosi vaginale Dolore pelvico Ingrossamento mammario Seno fibrocistico Sanguinamento uterino/vaginale* Secrezione vaginale Vampate di calore Vaginite Disturbo mestruale Dismenorrea Ipomenorrea Menorragia Secchezza vaginale Pap test sospetto	Dispareunia Vulvovaginite Sanguinamento postcoitale Emorragia da sospensione Cisti mammaria Iperplasia mammaria Neoplasia mammaria Polipo cervicale Atrofia endometriale Cisti ovarica Ingrossamento dell'utero	

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA versione 9.1)	comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	non comune ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	raro ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1000$ )	non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia Aumento della sudorazione Edema (generalizzato, periferico, facciale)	Malessere	
Esami diagnostici		Aumento di peso	Riduzione di peso	

\* le irregolarità mestruali solitamente scompaiono con un trattamento continuato

Per gli eventi tromboembolici venosi (trombosi venosa profonda, embolia polmonare) e arteriosi (infarto miocardico, accidente cerebrovascolare), i tumori mammari, l'iperplasia nodulare focale (tumori epatici benigni) e l'emicrania vedere anche i paragrafi 4.3 e 4.4.

#### 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 reazioni avverse con frequenza molto bassa o con un esordio ritardato dei sintomi che si ritiene siano correlate ai contraccettivi orali combinati sono elencate sotto (vedere anche i paragrafi 4.3 e 4.4):

#### *Tumori*

- La frequenza di diagnosi di cancro della mammella è leggermente più alta tra le utilizzatrici di contraccettivi orali combinati. Il cancro della mammella 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.
- Tumori epatici (benigni e maligni).

#### *Altre condizioni*

- Eritema nodoso, eritema multiforme
- Donne con ipertrigliceridemia (rischio maggiore di pancreatite durante l'uso di contraccettivi orali combinati)
- Ipertensione
- Presenza o aggravamento di condizioni la cui correlazione con l'uso di contraccettivi orali combinati non è dimostrata: ittero e/o prurito da colestasi, formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, corea di Sydenham, herpes gravidico, perdita di udito da otosclerosi
- Nelle donne affette da angioedema ereditario gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema
- Disturbi della funzionalità epatica

- Variazioni della tolleranza al glucosio od effetto sulla resistenza periferica all'insulina
- Malattia di Crohn, colite ulcerosa
- Cloasma
- Ipersensibilità (inclusi sintomi quali eruzione cutanea, orticaria)

#### *Interazioni*

Il sanguinamento da rottura e/o il fallimento del contraccettivo possono essere causati da interazioni tra altri farmaci (induttori enzimatici, alcuni antibiotici) ed i contraccettivi orali (vedere il 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/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non esiste a oggi esperienza di sovradosaggio con Yvidually. In base all'esperienza generale con i contraccettivi orali combinati, i sintomi che possono verificarsi in caso di sovradosaggio di compresse contenenti ormoni sono: nausea, vomito e, nelle ragazze giovani, leggero sanguinamento vaginale. Non esistono antidoti ed il trattamento ulteriore dev'essere sintomatico.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica (ATC): Progestinici ed estrogeni, combinazioni fisse  
Codice ATC: G03AA12

In studi clinici condotti su Yvidually nell'Unione Europea/Canada e negli Stati Uniti sono stati calcolati i seguenti indici di Pearl:

UE/Canada: indice di Pearl per l'insuccesso del metodo: 0,59 (limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95 %: 1,22).

Indice di Pearl complessivo (insuccesso del metodo + errore della paziente): 0,63 (limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95%: 1,24).

Stati Uniti: indice di Pearl complessivo (insuccesso del metodo + errore della paziente): 1,65 (limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95 %: 2,65).

L'effetto contraccettivo di Yvidually si basa sull'interazione di diversi fattori, i più importanti dei quali sono l'inibizione dell'ovulazione e i cambiamenti che si verificano a livello dell'endometrio.

Yvidually è un contraccettivo orale combinato a base di etinilestradiolo e del 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 i quali le lievi proprietà antimineralcorticoidi di YAZ determinano un leggero effetto antimineralcorticoide.

Yvidually è un contraccettivo orale combinato con regime flessibile esteso basato sul contraccettivo orale combinato tradizionale YAZ, per cui l'assunzione minima continua di compresse è di 24 giorni e la durata dell'intervallo senza compresse è di 4 giorni.

Uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli (UE/Canada) che ha posto a confronto Yvidually con YAZ, ha dimostrato che il regime flessibile, se usato per ottenere una durata massima degli intervalli senza sanguinamento, è in grado di ridurre il numero totale di giorni di sanguinamento mestruale all'anno da una media di 66 giorni (YAZ) a una media di 41 giorni (Yvidually).

Due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo sono stati condotti per valutare l'efficacia e la sicurezza di YAZ in donne affette da acne volgare moderata.

Dopo sei mesi di trattamento, YAZ ha mostrato una riduzione statisticamente superiore rispetto al placebo del 15,6% (49,3% contro 33,7%) delle lesioni infiammatorie, del 18,5% (40,6% contro 22,1%) delle lesioni non infiammatorie e del 16,5% (44,6% contro 28,1%) del numero totale di lesioni. Inoltre, una percentuale superiore di soggetti, l'11,8% (18,6% contro 6,8%) ha mostrato un punteggio di "libera" o "quasi libera" alla scala ISGA (Investigator's Static Global Assessment).

## 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 circa 1-2 ore dall'ingestione. La biodisponibilità è compresa tra il 76 e l'85 %. L'ingestione concomitante di cibo non ha alcuna influenza sulla biodisponibilità del drospirenone.

### Distribuzione

Dopo somministrazione orale, i livelli di drospirenone del siero si riducono con un'emivita terminale di 31 ore. Il drospirenone è legato all'albumina sierica 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 apparente medio di distribuzione del drospirenone è di  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

### Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale il drospirenone è ampiamente metabolizzato. I metaboliti principali nel plasma sono la forma acida del drospirenone, generata dall'apertura dell'anello lattonico, e il 4,5-diidro-

drospirenone-3-solfato, entrambi 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

La velocità di clearance metabolica del drospirenone nel siero è di  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Il drospirenone è escreto in forma immodificata solamente in tracce. I metaboliti del drospirenone vengono escreti con le feci e le urine in un 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 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 sierici di drospirenone si accumulano secondo un fattore di circa 2-3, come conseguenza del rapporto tra l'emivita terminale e l'intervallo tra le somministrazioni.

### Popolazioni particolari

#### *Effetto della compromissione renale*

I livelli di drospirenone nel siero allo stato stazionario in donne con lieve compromissione renale (clearance della creatinina CL<sub>Cr</sub> 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 renale moderata (CL<sub>Cr</sub> 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 renale da lieve a moderata. Il trattamento con drospirenone non mostra alcun effetto clinicamente significativo sulla concentrazione sierica del potassio.

#### *Effetto della compromissione epatica*

In uno studio a dose singola in volontarie con moderata compromissione epatica, la clearance orale (CL/F) si è ridotta approssimativamente del 50% rispetto a quella di pazienti con funzionalità epatica normale. La riduzione della clearance del drospirenone osservata in volontarie con compromissione moderata epatica non ha dato luogo 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 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 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 massime, pari a 33 pg/ml, vengono raggiunte entro 1-2 ore dopo singola assunzione 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 con andamento bifasico 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 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 sia come metaboliti liberi sia come coniugati con glucuronidi e solfati. La velocità di clearance metabolica dell'etinilestradiolo è di circa 5 ml/min/kg.

#### Eliminazione

L'etinilestradiolo non viene escreto in misura significativa 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 quotidiana continuativa delle compresse. I livelli sierici di etinilestradiolo si accumulano secondo 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 si sono limitati a quelli associati alla loro azione farmacologica riconosciuta. In particolare, gli studi di tossicità sulla riproduzione hanno rivelato negli animali effetti embriotossici e fetotossici, ritenuti specie-specifici. A livelli di esposizione superiori a quelli delle utilizzatrici di Yvidually, sono stati osservati effetti sulla differenziazione sessuale nei feti di ratto ma non di scimmia.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa:*

Lattosio monoidrato  
Amido di mais

Magnesio stearato (E470b)

*Rivestimento con film della compressa:*

Ipromellosa (E464)

Talco (E553b)

Titanio biossido (E171)

Ferro ossido rosso (E172)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Stabilità durante l'utilizzo: 40 giorni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Appena estratta dal blister, la cartuccia dev'essere inserita nel dispenser di compresse e le compresse devono essere usate immediatamente.

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

Starter pack:

1x30 compresse rivestite con film e un dispenser di compresse

Ricariche:

1x30 compresse rivestite con film

3x30 compresse rivestite con film

4x30 compresse rivestite con film

12x30 compresse rivestite con film

Le compresse rivestite con film sono fornite in una cartuccia. Ogni cartuccia contiene 30 compresse rosa chiaro ed è confezionata in un blister stampato a freddo costituito da due fogli multistrato (OPA/Al/PE).

Le cartucce sono bianche/trasparenti e composte da un polimero di metilmetacrilato / acrilonitrile / butadiene / stirene (MABS), polibutilene tereftalato (PBT) e polioossimetilene (POM).

La custodia del dispenser di compresse (solo nello starter pack) è costituita da MABS con impugnature morbide composte da copolimero a base di stirene / etilene / butilene / stirene (SEBS). La cartuccia si inserisce in una parte tubulare della struttura interna della custodia costituita da poliarilamide combinata con fibre di vetro.

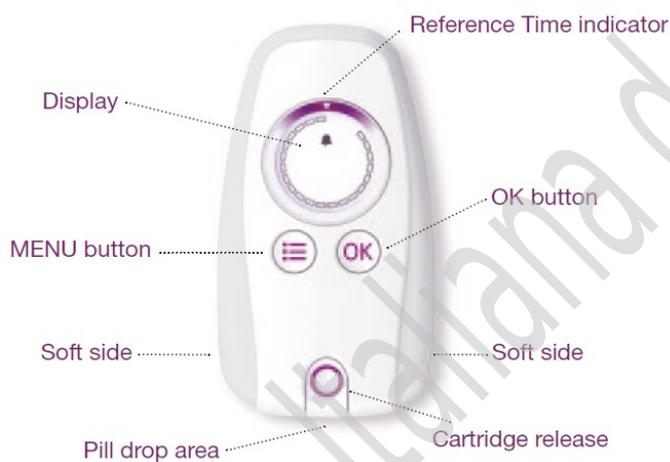
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Yvidually può essere usato solo in combinazione con il dispenser Clyk.

Le istruzioni per l'uso del dispenser devono essere lette con attenzione prima e durante l'uso del dispenser stesso.

Panoramica sul dispenser:



EN	IT
Display	Display
MENU button	Tasto MENU
Soft side	Lato morbido
Pill drop area	Zona di caduta delle pillole
Reference Time indicator	Indicatore dell'orario di riferimento
OK button	Tasto OK
Soft side	Lato morbido
Cartridge release	Rilascio della cartuccia

### Indicatore dell'orario di riferimento

Indica l'ora alla quale si deve prendere una pillola.

### Display

Mostra la schermata principale e le schermate dei MENU associati.

### Tasto MENU

Permette di muoversi nelle schermate dei MENU.

### Tasto OK

Esegue azioni di conferma, come iniziare una pausa di 4 giorni e cambiare lo stato del suono promemoria.

### Lati morbidi

Sono le parti da schiacciare per rilasciare una pillola.

### Rilascio della cartuccia

Rilascia la cartuccia

### Zona di caduta delle pillole

È la zona da cui escono le pillole.

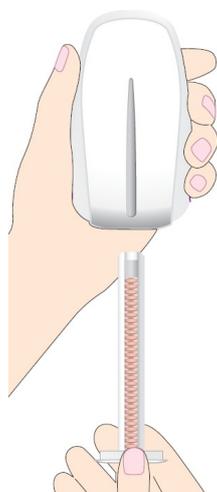
Funzioni più importanti:

Le funzioni più importanti del dispenser Clyk sono illustrate in un breve schema della Scheda di riferimento rapido.

Attivazione di un nuovo dispenser di compresse:

La cartuccia (contenente 30 compresse) viene tolta dalla sua confezione e deve essere IMMEDIATAMENTE inserita nel dispenser di compresse. Per fare ciò si inserisce l'estremità più stretta della cartuccia nel dispenser in modo da poter vedere la finestra del dispenser stesso (e le compresse contenute nella cartuccia) (vedere Fig. 1). La cartuccia DEVE essere spinta fino in fondo.

Fig. 1: Preparazione all'uso del dispenser di compresse



Il dispenser registrerà automaticamente il momento in cui viene rilasciata la prima compressa impostando questo orario come orario di riferimento. L'utilizzatrice deve quindi:

- assicurarsi di togliere dalla confezione e inserire la cartuccia il giorno in cui desidera iniziare l'assunzione delle pillole
- assicurarsi di rilasciare la prima pillola a un orario comodo per assumere ogni giorno la pillola.

Ogni 24 ore la finestra del dispenser mostrerà che è ora di assumere la compressa successiva.

Erogazione di una compressa:

I due lati morbidi del dispenser devono essere schiacciati simultaneamente con una mano per rilasciare una compressa, che verrà erogata nell'altra mano.

Sostituzione di una cartuccia:

In caso di uso abituale, una cartuccia può essere rimossa solo quando è vuota. Premendo il tasto di rilascio della cartuccia, la cartuccia vuota sarà rilasciata. Il dispenser conserva tutte le informazioni sul ciclo in corso ed è possibile inserire una nuova cartuccia piena come descritto sopra.

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**

Bayer S.p.A. – Viale Certosa n.130 – 20156 Milano

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

AIC n. 040499030

AIC n. 040499016

AIC n. 040499042

AIC n. 040499028

AIC n. 040499055

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

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**