

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Yvette 60 microgrammi/15 microgrammi compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film di colore giallo chiaro (compressa attiva) contiene 60 microgrammi di gestodene e 15 microgrammi di etinilestradiolo.

Le compresse rivestite con film di colore bianco (placebo) non contengono alcun principio attivo.

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film di colore giallo chiaro (compressa attiva) contiene 35,4 mg di lattosio (monoidrato).

Ogni compressa rivestita con film di colore bianco (placebo) contiene 35,5 mg di lattosio (monoidrato.)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

La compressa attiva è di colore giallo chiaro, rotonda, biconvessa e rivestita con film.

La compressa placebo è di colore bianco, rotonda, biconvessa e rivestita con film.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccettivo ormonale per via orale.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La paziente deve assumere regolarmente una compressa al giorno alla stessa ora e senza dimenticarsi, per 28 giorni consecutivi (una compressa attiva di colore giallo chiaro i primi 24 giorni e una compressa placebo di colore bianco i successivi 4 giorni), senza alcun intervallo tra due blister. L'emorragia da sospensione inizia in genere 2-3 giorni dopo l'assunzione dell'ultima compressa attiva e può continuare dopo l'inizio del blister successivo.

Inizio del trattamento con Yvette

- Nessuna somministrazione di un altro contraccettivo ormonale durante il mese precedente:
La paziente deve prendere la prima compressa il primo giorno del ciclo.

- Passaggio da un altro contraccettivo ormonale combinato (COC) combinato, anello vaginale o cerotto transdermico:
La paziente deve prendere la prima compressa preferibilmente il giorno dopo l'assunzione dell'ultima compressa attiva del precedente COC, comunque entro il giorno successivo il consueto intervallo senza compressa o con compressa placebo del precedente COC. Nel caso in cui siano stati usati un anello vaginale o un cerotto transdermico, la paziente deve iniziare a usare Yvette preferibilmente il giorno della rimozione, comunque entro il giorno per il quale sarebbe stata prevista l'applicazione successiva.
- Passaggio da un contraccettivo solo progestinico (pillola solo progestinica, iniezione, impianto) o da un sistema a rilascio intrauterino di progesterone (IUS):
La paziente può passare in qualsiasi giorno a Yvette dalla pillola solo progestinica (da un impianto o da uno IUS deve farlo il giorno della sua rimozione, mentre da un sistema iniettabile il giorno per il quale sarebbe stata prevista l'iniezione successiva), ma in tutti questi casi per i primi 7 giorni di trattamento con le compresse di Yvette deve usare un ulteriore metodo di barriera.
- Dopo un'interruzione di gravidanza nel primo trimestre:
La somministrazione di Yvette può essere iniziata immediatamente. Non è necessario utilizzare un ulteriore metodo contraccettivo.
- Dopo un parto o un'interruzione di gravidanza nel secondo trimestre:
La paziente deve iniziare il trattamento tra il 21° e il 28° giorno dopo il parto o l'interruzione della gravidanza nel secondo trimestre. Se la somministrazione inizia più tardi, la paziente per i primi 7 giorni di trattamento deve usare un ulteriore metodo di barriera. Tuttavia, se la paziente ha avuto nel frattempo un rapporto, prima di iniziare la terapia con il COC deve essere esclusa una possibile gravidanza, oppure si deve attendere il successivo periodo mestruale.

Per quanto riguarda l'allattamento, vedere il paragrafo 4.6.

Dimenticanza di una o più compresse

La dimenticanza di una compressa gialla può ridurre l'efficacia contraccettiva, in particolare se si tratta della prima compressa del blister.

Se si accorge della dimenticanza di una compressa gialla entro 12 ore dall'orario consueto di assunzione, la paziente deve assumere immediatamente la compressa dimenticata e continuare normalmente il trattamento, assumendo la compressa successiva al solito orario.

Se la paziente si accorge della dimenticanza di una compressa gialla oltre 12 ore dopo l'orario consueto di assunzione, la protezione contraccettiva può essere ridotta. La gestione delle compresse dimenticate può essere effettuata seguendo queste due regole fondamentali:

1. l'assunzione delle compresse non deve mai essere interrotta per più di 7 giorni;
2. per ottenere un'adeguata soppressione dell'asse ipotalamico-pituitario-ovarica è necessaria un'assunzione ininterrotta della durata di 7 giorni.

Pertanto nella pratica quotidiana possono essere seguiti i seguenti consigli:

L'ultima compressa dimenticata deve essere assunta immediatamente, anche se questo significa prendere due compresse lo stesso giorno, e il trattamento contraccettivo deve essere continuato fino alla fine del blister, utilizzando contemporaneamente un altro metodo anticoncezionale di tipo meccanico (preservativo, spermicidi etc.) per i successivi 7 giorni.

Se le compresse sono state dimenticate nella prima settimana del ciclo e nei 7 giorni precedenti la dimenticanza ha avuto luogo un rapporto, deve essere considerata la possibilità di una gravidanza. Maggiore è il numero delle compresse dimenticate e più vicine sono al consueto intervallo di placebo, più elevato è il rischio di una gravidanza.

Se la confezione in uso contiene meno di 7 compresse di colore giallo chiaro, le compresse bianche devono essere scartate e il blister successivo deve essere iniziato il giorno seguente l'assunzione dell'ultima compressa di colore giallo chiaro della confezione in uso. È improbabile che la paziente sperimenti un'emorragia da sospensione fino all'intervallo senza compresse del secondo blister, ma può sperimentare spotting o emorragia "da rottura".

Se al termine del secondo blister la paziente non ha avuto emorragia da sospensione, prima di continuare il trattamento deve essere esclusa la possibilità di una gravidanza.

La dimenticanza di una o più compresse bianche non ha conseguenze, posto che l'intervallo tra l'ultima compressa di colore giallo chiaro del blister in uso e la prima compressa di colore giallo chiaro del blister successivo non superi i 4 giorni.

In caso di patologie gastrointestinali:

L'insorgenza di patologie gastrointestinali, come vomito o diarrea in forma grave nelle 4 ore successive all'assunzione della compressa, può provocare una temporanea inefficacia della contraccezione, a causa di una riduzione dell'assorbimento degli ormoni: in questo caso si rende necessaria l'adozione degli stessi accorgimenti raccomandati per la dimenticanza di una compressa per meno di 12 ore. Le compresse supplementari devono essere prese da un blister di riserva. Se questi episodi si ripetono per diversi giorni, sarà necessario usare un metodo contraccettivo non ormonale (preservativo, spermicidi etc.) fino a quando non si riprende a usare il blister successivo.

Modo di somministrazione

Uso orale

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati nelle seguenti condizioni. Se una delle condizioni appare per la prima volta durante l'uso del COC, il medicinale deve essere immediatamente sospeso.

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- 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
- 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)
- Adenoma o carcinoma epatico patologia attiva del fegato fino a quando la funzionalità epatica non è tornata normale
- Diagnosi o sospetto di tumori maligni indotti dagli ormoni sessuali steroidei (per esempio degli organi genitali o del seno)
- Sanguinamento vaginale non diagnosticato.

Yvette è controindicato per l'uso concomitante con specialità medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

Nel caso in cui fosse presente una delle condizioni o uno dei fattori di rischio menzionati sotto, l'idoneità di Yvette 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 Yvette debba essere interrotto.

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 Yvette, 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 Yvette, 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 stima¹ che su 10.000 donne che usano un COC contenente gestodene, tra 9 e 12 svilupperanno un TEV in un anno; questo dato si confronta con circa 6² donne che usano un COC contenente levonorgestrel.

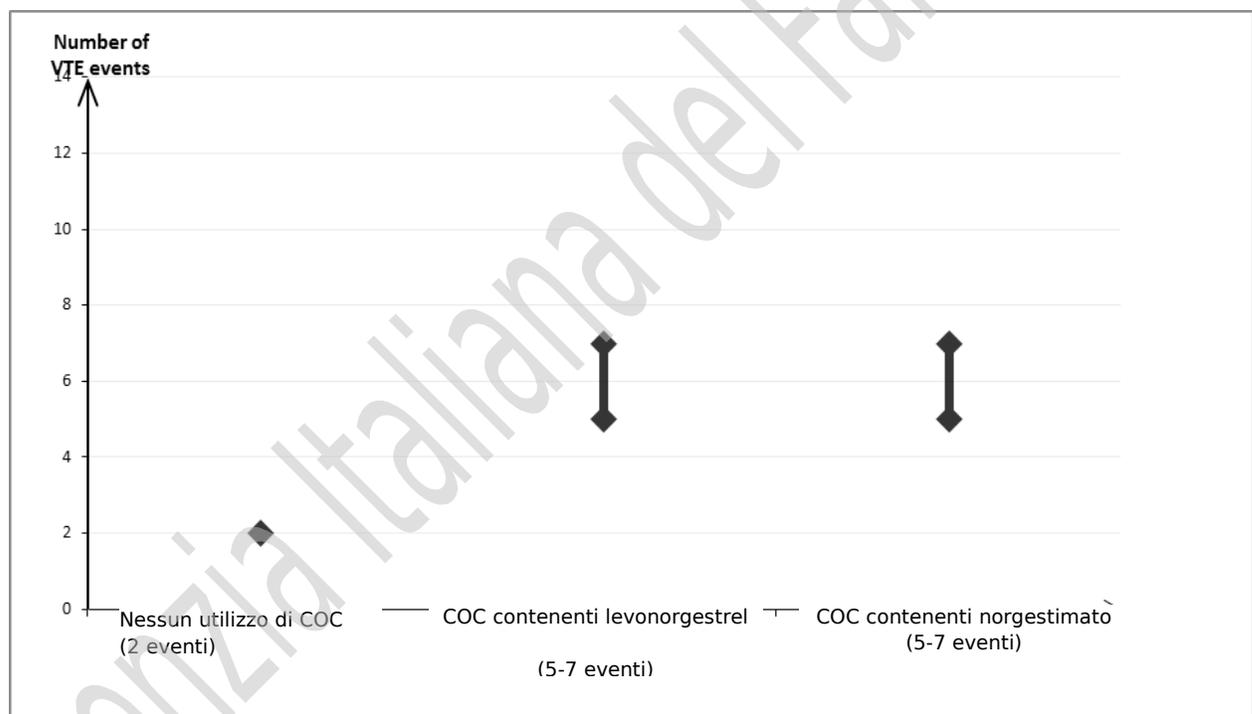
In entrambi i casi, il numero di TEV all'anno è inferiore al numero previsto in gravidanza o nel periodo post-parto.

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

¹ Queste incidenze sono state stimate dalla totalità dei dati dello studio epidemiologico, utilizzando rischi relativi per i diversi prodotti rispetto ai CHC contenenti levonorgestrel.

² Punto medio dell'intervallo 5-7 per 10.000 WY, basato su un rischio relativo di COC contenenti levonorgestrel rispetto al non utilizzo di circa 2,3-3,6

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).

Yvette 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 ²)	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 o 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. Se Yvette non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.
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	
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 ad 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). Yvette 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.
Iperensione	
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m ²)	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 accidente 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 GINECOLOGICI

Una meta-analisi dei dati provenienti da 54 studi internazionali ha dimostrato un rischio leggermente più elevato di diagnosi di cancro al seno tra le utilizzatrici di contraccettivi orali. Questo aumentato rischio non sembra essere dipendente dalla durata del trattamento. L'influenza dei fattori di rischio come la nulliparità o una storia familiare di cancro al seno non è stabilita. Questo aumentato rischio è transitorio e scompare dopo 10 anni dalla sospensione del contraccettivo orale.

È possibile che venga diagnosticato un numero maggiore di tumori del seno nelle donne che assumono contraccettivi orali, per il monitoraggio clinico più regolare cui esse si sottopongono, che comporta un aumento della probabilità di diagnosi precoce.

Poiché il tumore al seno è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni di età, il numero eccedente di diagnosi di cancro al seno nelle donne che assumono o hanno assunto di recente un COC è limitato, se rapportato al rischio di cancro mammario durante l'intero arco della vita. I tumori al seno diagnosticati nelle utilizzatrici abituali tendono ad essere clinicamente meno avanzati rispetto a quelli diagnosticati nelle non-utilizzatrici.

Alcuni studi epidemiologici riportano un aumento del rischio di cancro della cervice nelle utilizzatrici a lungo termine di contraccettivi orali combinati. Tuttavia, continua ad essere motivo di controversia circa la misura in cui questi dati possano essere attribuiti a differenze di comportamento sessuale o ad altri fattori quali il papilloma virus umano (HPV).

I dati pubblicati non compromettono l'uso di contraccettivi orali, in quanto i potenziali rischi sembrano essere superati dai benefici.

Inoltre, la contraccezione orale diminuisce il rischio di tumori ovarici e endometriali.

NEOPLASIA/PATOLOGIA AL FEGATO

Nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati sono stati riportati rari casi di tumori epatici benigni (per es. iperplasia nodulare focale, adenomi epatici) e ancora più raramente, tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragie intraddominali che hanno messo la paziente in pericolo di vita. Quando si verificano dolore addominale superiore, ingrossamento del fegato o segni di emorragia intra-addominale nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati, deve essere valutato tumore epatico nella diagnosi differenziale.

I disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere l'interruzione del contraccettivo orale combinato fino a quando i parametri della funzione epatica non siano ritornati alla normalità.

La ricorrenza dell'ittero colestatico e/o del prurito correlato alla colestasi che si sono verificati in precedenza durante la gravidanza o durante un precedente uso di steroidi sessuali richiede l'interruzione dei contraccettivi orali combinati

CEFALEA

La comparsa o l'esacerbazione di emicrania o lo sviluppo di mal di testa ricorrente persistente o grave con manifestazioni insolite, richiede l'interruzione del contraccettivo orale combinato e la valutazione della causa

IPERTENSIONE

Sebbene siano stati riportati lievi aumenti della pressione sanguigna in molte donne che assumono contraccettivi orali combinati, aumenti clinicamente rilevanti sono rari. Solo in questi rari casi è giustificata un'interruzione immediata dell'uso di COC. Se, durante l'uso di un contraccettivo orale combinato nell'ipertensione preesistente, valori di pressione sanguigna costantemente elevati o un aumento significativo della pressione sanguigna non rispondono adeguatamente al trattamento antiipertensivo, il contraccettivo orale combinato deve essere sospeso. Se ritenuto appropriato, l'uso di contraccettivi orali combinati può essere ripreso se risulta possibile ottenere valori normotensivi mediante la terapia antiipertensiva.

ALTRO

o Deve essere adottata cautela in donne con:
- Disturbi metabolici come diabete non complicato.
- Iperlipidemia (ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia). Le donne in trattamento per iperlipidemie devono essere seguite costantemente se optano per l'uso di COC.
L'ipertrigliceridemia persistente può verificarsi in una piccola percentuale di utilizzatrici di COC.

o Le donne con ipertrigliceridemia o una loro anamnesi familiare, possono risultare ad un aumentato rischio di pancreatite quando usano COC.

o Obesità (indice di massa corporea = peso / altezza² ≥ 30)

o Tumori benigni al seno e distrofia uterina (iperplasia, fibroma)

o Iperprolattinemia con o senza galattorrea.

o Deve anche essere garantita una stretta sorveglianza in presenza di condizioni, che si possono verificare o peggiorare in gravidanza o con l'uso di COC, rispettivamente in pazienti che presentano o con anamnesi di: epilessia, emicrania, otosclerosi, asma, anamnesi familiare di malattie vascolari, vene varicose, herpes gestationis, calcoli biliari, lupus eritematoso sistemico,

disfunzione cardiaca, renale o epatica, depressione, ipertensione, corea, sindrome uremica emolitica.

o Gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi di angioedema, in particolare nelle donne con angioedema ereditario.

o In studi clinici, l'amenorrea, non legata alla gravidanza, è stata osservata nel 7% dei cicli (che si verificano nel 24% delle donne per tutta la durata degli studi clinici) e il 3,6% delle donne ha avuto cicli amenorroici consecutivi. Negli studi clinici, solo l'1% delle donne ha interrotto il trattamento a causa dell'amenorrea.

Quando Yvette è assunta secondo le indicazioni, nel caso di un ciclo amenorroico non vi è alcuna ragione per interrompere il trattamento e per la prestazione di un test di gravidanza. Se Yvette non viene assunto secondo le istruzioni o se si verifica amenorrea dopo un lungo periodo di mestruazioni regolari, deve essere esclusa una gravidanza.

Alcune donne possono andare incontro a amenorrea post-terapeutica (eventualmente con anovulazione) o a oligomenorrea, specialmente quando una simile condizione era preesistente. Solitamente tali condizioni si risolvono spontaneamente. Se l'amenorrea è prolungata, devono essere effettuate indagini sulla possibilità di disturbi dell'ipofisi prima di qualsiasi ulteriore prescrizione.

Con tutti i contraccettivi orali combinati, possono verificarsi emorragie irregolari (spotting o sanguinamento), soprattutto durante i primi mesi di trattamento. Pertanto, la valutazione di qualsiasi emorragia irregolare è significativa solo dopo un intervallo di adattamento di circa tre cicli.

Se queste irregolarità di sanguinamento persistono o si verificano dopo cicli precedentemente regolari, si devono considerare cause non ormonali e si indicano adeguate misure diagnostiche adeguate per escludere patologie maligne o la gravidanza. Ulteriori misure diagnostiche possono includere il raschiamento.

- Sono stati riportati casi di depressione durante l'uso di COC. Donne con anamnesi di depressione che usano COC devono essere attentamente osservate.

Umore depresso e depressione sono effetti indesiderati ben noti nell'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.

- Se durante una precedente gravidanza o un precedente utilizzo di contraccettivi orali combinati è insorto melasma/cloasma è necessario evitare l'esposizione alla luce solare per ridurre al minimo l'esacerbazione di questa condizione.

- La diarrea e/o il vomito possono ridurre l'assorbimento degli ormoni dei contraccettivi orali combinati (vedere paragrafo 4.2).

Esami/visite mediche

Prima di iniziare o riprendere l'uso di Gestodene/Etinilestradiolo 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 Gestodene/Etinilestradiolo 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.

Aumento delle ALT

Nel corso degli studi clinici con pazienti trattate per infezioni da Epatite C (HCV) con specialità medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, si è verificato un aumento delle transaminasi (ALT) maggiore di 5 volte rispetto al limite normale in modo significativamente più frequente in donne che usavano specialità medicinali contenenti etinilestradiolo come contraccettivo ormonale combinato (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Nota: le informazioni sulla prescrizione dei farmaci concomitanti devono essere consultate per identificare potenziali interazioni.

Effetti di altri medicinali su Yvette

Possono verificarsi interazioni con farmaci che inducono enzimi microsomiali. Ciò può comportare una maggiore clearance degli ormoni sessuali e sanguinamenti improvvisi e/o insufficienza contraccettiva.

Somministrazione

L'induzione enzimatica può essere osservata già dopo alcuni giorni di trattamento. La massima induzione enzimatica si osserva generalmente entro poche settimane. Dopo l'interruzione della terapia farmacologica, l'induzione enzimatica può essere sostenuta per circa 4 settimane.

Trattamento a breve termine

Le donne in trattamento con farmaci che inducono enzimi, devono usare temporaneamente un metodo di barriera o un altro metodo contraccettivo in aggiunta al COC. Il metodo di barriera deve essere usato per tutto il tempo della terapia farmacologica concomitante e per 28 giorni dopo la sua interruzione. Se la terapia farmacologica va oltre la fine delle compresse attive nella confezione COC, le compresse placebo devono essere scartate e la confezione di COC successiva deve essere iniziato immediatamente.

Trattamento a lungo termine

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

Le seguenti interazioni sono state riportate in letteratura.

Sostanze che aumentano la clearance dei COC (ridotta efficacia dei COC per induzione enzimatica), per esempio.:

Barbiturici, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifampicina e ritonavir per i farmaci per l'HIV, nevirapina ed efavirenz e possibilmente anche felbamato, griseofulvin, oxcarbazepina, topiramato e prodotti contenenti il rimedio erboristico St. John's Wort (*hypericum perforatum*).

Sostanze con effetti variabili sulla clearance dei COC

Molte combinazioni di inibitori della proteasi dell'HIV e di inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, incluse combinazioni con inibitori dell'HCV, possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di estrogeni o progestinici quando somministrati in concomitanza con COC. L'effetto netto di questi cambiamenti può essere clinicamente rilevante in alcuni casi. Pertanto, le informazioni sulla prescrizione dei farmaci concomitanti per HIV / HCV devono essere consultate per identificare potenziali interazioni ed eventuali raccomandazioni correlate. In caso di dubbio, un metodo contraccettivo di barriera aggiuntivo deve essere usato dalle donne in terapia con inibitori della proteasi o inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa.

Sostanze che riducono la clearance di KOK (inibitori enzimatici):

La rilevanza clinica di potenziali interazioni con inibitori enzimatici non è nota. La somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 può aumentare la concentrazione plasmatica di estrogeni o progestinici o entrambi.

Etoricoxib a dosi da 60 a 120 mg/die ha dimostrato di aumentare i livelli plasmatici di etinilestradiolo 1,4 o 1,6 volte quando somministrato in associazione con COC contenenti 35 microgrammi di etinilestradiolo.

Influenza dei contraccettivi orali combinati su altri medicinali

I contraccettivi orali possono influenzare il metabolismo di altri farmaci. Pertanto, i livelli plasmatici e le concentrazioni di tessuto possono essere aumentati (ad es. Ciclosporina) o ridotti (ad es. Lamotrigina).

I dati clinici suggeriscono che l'etinilestradiolo inibisce la clearance del substrato del CYP1A2, determinando un aumento debole (ad es. Teopillina) o moderato (ad es. Tizanidina) nella sua concentrazione plasmatica.

Interazioni farmacodinamiche

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

Pertanto, gli utilizzatori di Yvette devono passare ad un metodo alternativo di contraccezione (ad esempio, contraccettivi esclusivamente progestinici o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questo regime di specialità medicinali in combinazione. Yvette può essere riavviato 2 settimane dopo il completamento del trattamento con questo regime combinato di medicinali.

Altre forme di interazione

Test di laboratorio

L'uso di contraccettivi steroidei può influenzare i risultati di alcuni test di laboratorio, inclusi parametri biochimici di fegato, tiroide, funzionalità surrenalica e renale, livelli plasmatici di proteine (portatrici), ad es. Globulina legante i corticosteroidi e frazioni lipidiche/lipoproteine, parametri del metabolismo dei carboidrati e parametri di coagulazione e fibrinolisi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Yvette non è indicato durante la gravidanza.

Nell'uso clinico fino ad oggi, e diversamente dal dietilstilbestrolo, i risultati di numerosi studi epidemiologici hanno permesso di considerare ridotto il rischio di malformazioni con estrogeni somministrati da soli o in combinazione durante la gravidanza precoce.

Inoltre, i rischi relativi alla differenziazione sesso sessuale del feto (in particolare femminili) che sono stati descritti con i primi progestinici altamente androgenomimetici non possono essere estrapolati a più recenti progestinici (come quello utilizzato in questo medicinale) che sono notevolmente meno androgenomimetici.

Di conseguenza, la scoperta di una gravidanza in una paziente che riceve una combinazione estrogeno-progestogenica non giustifica l'aborto.

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

Allattamento

L'uso di questo medicinale in madri che allattano al seno non è consigliato in quanto gli estrogeni-progestogeni possono ritrovarsi nel latte materno e sono stati segnalati alcuni effetti avversi sul bambino, tra cui ittero e ingrossamento del seno.

L'allattamento può essere influenzato dai COC poiché possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno.

Durante l'allattamento deve essere consigliato un altro metodo contraccettivo.

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

Yvette ha un' influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari .

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati durante il trattamento con i contraccettivi orali combinati.

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.

L'uso di COC è stato associato a:

- un aumento del rischio di neoplasia intraepiteliale cervicale e del cancro della cervice
- un aumento del rischio di essere diagnosticato con il cancro al seno
- un aumento del rischio di tumori epatici benigni (ad es. Iperplasia focale nodulare, adenoma epatico)

Durante gli studi clinici, è stata osservata amenorrea nel 15% delle pazienti (vedere paragrafo 4.4). Gli effetti indesiderati segnalati più frequentemente (>10%) da parte delle pazienti durante gli studi clinici di fase III e durante la fase di follow-up post-marketing del prodotto sono stati cefalea, inclusa emicrania, ed emorragie da rottura/spotting.

In corso di trattamento con i COC sono stati segnalati altri effetti indesiderati.

Classificazione per Organi e Sistemi	Molto Comuni ≥ 1/10	Comuni da ≥ 1/100 a <1/10	Non comuni da ≥ 1/1000 a <1/100	Rari da ≥ 1/10.000 a <1/1000	Molto rari <1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)
Infezioni e infestazioni		Vaginite, compresa candidiasi vaginale				
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)					Adenoma epatico, carcinoma epatocellulare	
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni anafilattiche/ anafilattoidi con rari casi di orticaria, angioedema, gravi disturbi circolatori e respiratori	Esacerbazione del lupus eritematoso sistemico	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Variazioni dell'appetito (aumento o diminuzione)	Intolleranza al glucosio	Esacerbazione della porfiria	
Disturbi psichiatrici		Variazioni dell'umore, inclusa depressione, variazioni della libido				
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, incluse emicranie	Nervosismo, capogiri			Esacerbazione della corea	
Patologie dell'occhio				Irritazione da lenti a contatto	Neurite ottica*, trombosi vascolare retinica	

Patologie vascolari				Tromboembolismo venoso (TEV)/ tromboembolismo arterioso (TEA)	Peggioramento delle vene varicose	
Patologie gastrointestinali		Nausea, vomito, dolore addominale	Crampi addominali, flatulenza		Pancreatite, colite ischemica	Malattia infiammatoria intestinale (Malattia di Crohn, colite ulcerosa)
Patologie epatobiliari				Ittero colestatico	Malattia della cistifellea (Litiasi biliare, colestasi**)	Lesioni epatocellulari (ad esempio epatite, anomalie epatiche)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne	Eruzioni cutanee, cloasma (melasma), con rischio di persistenza, irsutismo, alopecia	Eritema nodoso	Eritema multiforme	
Patologie renali e urinarie					Sindrome emolitico-uremica	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Sanguinamento/spottिंग	Dolore al seno, tensione mammaria, ingrossamento del seno, secrezione dal seno, dismenorrea, alterazioni del flusso mestruale, alterazioni dell'ectropion cervicale e secrezioni, amenorrea				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Ritenzione di liquidi/edema				

e						
Esami diagnostici		Variazione del peso (aumento o riduzione)	Aumento della pressione sanguigna, variazioni dei livelli dei lipidi plasmatici, compresa ipertrigliceridemia	Diminuzione dei livelli di folato nel siero ***		

* La neurite ottica può causare la perdita parziale o totale della vista.

** I contraccettivi orali combinati possono aggravare la litiasi biliare e la colestasi preesistenti.

***I livelli di folato sierico possono essere depressi con la terapia con COC. Questo può essere di carattere clinico se la donna diventa incinta poco dopo la sospensione di COC.

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati osservati effetti indesiderati gravi in seguito all'assunzione di dosi elevate di COC. I sintomi di sovradosaggio da contraccettivi orali in adulti e bambini possono comprendere nausea, vomito, e improvvisa emorragia - Non esiste un antidoto specifico e, se necessario, il trattamento del sovradosaggio è indirizzato al trattamento dei sintomi. Il sanguinamento vaginale può anche verificarsi nelle ragazze prima del menarca se prendono Yvette inavvertitamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: progestinici ed estrogeni, combinazioni fisse (sistema genito-urinario e ormoni sessuali).

Codice ATC: G03AA10

Combinazione estrogeno-progestinica monofasica.

Indice di Pearl non corretto: 0,24 (21.521 cicli), IC 95% [0,04; 0,57]

L'efficacia contraccettiva di Yvette è il risultato di tre azioni complementari:

- lungo l'asse ipotalamo-ipofisi, mediante inibizione dell'ovulazione
- nella mucosa cervicale, che diventa impermeabile alla migrazione degli spermatozoi
- nell'endometrio, che diventa inadatto all'impianto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

ETINILESTRADIOLO

Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale, etinilestradiolo viene assorbito rapidamente e completamente.

Dopo la somministrazione di 15 µg, i livelli plasmatici di picco di 30 pg/ml si raggiungono in 1-1,5 ore. Etinilestradiolo subisce un importante effetto di primo passaggio epatico, con notevoli variazioni interindividuali. La biodisponibilità assoluta è di circa il 45%.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione di etinilestradiolo è di 15 l/kg e il legame alle proteine plasmatiche è di circa il 98%. Etinilestradiolo induce la sintesi epatica della globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) e della globulina legante i corticosteroidi (CBG). In corso di trattamento con 15 µg di etinilestradiolo, la concentrazione plasmatica della SHBG aumenta da 86 a circa 200 nmol/l.

Biotrasformazione

Etinilestradiolo viene metabolizzato completamente (clearance plasmatica dei metaboliti pari a circa 10 ml/min/kg). I metaboliti vengono escreti nelle urine (40%) e nelle feci (60%).

Eliminazione

L'emivita di eliminazione di etinilestradiolo è di circa 15 ore. Solo una piccola percentuale di etinilestradiolo viene escreti in forma invariata. I metaboliti di etinilestradiolo vengono escreti nelle urine e nella bile in un rapporto di 4/6.

Condizioni di *steady state*

Le condizioni di stato stazionario vengono raggiunte nel corso della seconda metà del trattamento e si verifica un accumulo delle concentrazioni sieriche di etinilestradiolo in ragione di un fattore pari a 1,4-2,1.

GESTODENE

Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale, gestodene viene assorbito rapidamente e completamente. La biodisponibilità assoluta è di circa il 100%. Dopo la somministrazione di una singola dose orale di 60 µg, si raggiunge un picco plasmatico di 2 ng/ml in circa un'ora. Le concentrazioni plasmatiche sono fortemente dipendenti dalle concentrazioni di SHBG.

Distribuzione

Dopo la somministrazione di una singola dose di 60 µg il volume apparente di distribuzione è di 1,4 l/kg. Gestodene si lega all'albumina plasmatica per il 30% e alla SHBG per il 50-70%.

Biotrasformazione Gestodene viene metabolizzato completamente. Dopo la somministrazione di una singola dose di 60 µg la clearance metabolica è di circa 0,8 ml/min/kg. I metaboliti non attivi vengono escreti nelle urine (60%) e nelle feci (40%).

Eliminazione

L'emivita di eliminazione apparente è di circa 13 ore. Aumenta a 20 ore quando gestodene viene somministrato in concomitanza con etinilestradiolo.

Condizioni di *steady state*

In seguito alla somministrazione di dosi multiple in associazione con etinilestradiolo le concentrazioni plasmatiche aumentano approssimativamente in ragione di un fattore pari a 2-4.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati eseguiti studi tossicologici su tutti i componenti sia singolarmente sia in associazione. Gli studi di tossicità acuta negli animali non hanno mostrato alcuna evidenza di un rischio di sintomi acuti provocati da un sovradosaggio accidentale.

Gli studi di sicurezza generale con somministrazioni ripetute non hanno mostrato alcuna evidenza di effetti che suggeriscano rischi inattesi nell'uomo.

Studi di cancerogenicità a lungo termine e con dosi ripetute non hanno dimostrato alcun potenziale cancerogeno; tuttavia, è importante ricordare che gli steroidi sessuali sono in grado di promuovere lo sviluppo di alcuni tessuti in tumori dipendenti dall'ormone.

Gli studi di teratogenicità non hanno rivelato alcun rischio particolare se le associazioni estroprogestiniche sono usate correttamente; è tuttavia indispensabile interrompere immediatamente il trattamento se assunto per errore all'inizio della gravidanza.

Gli studi sulla mutagenicità non hanno rivelato alcun potenziale mutageno dell' etinilestradiolo o del gestodene.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresa (attiva) di colore giallo chiaro

Nucleo: lattosio monoidrato, magnesio stearato, amido di mais, povidone K 25.

Rivestimento della compresa: ipromellosa, polietilene glicolico, titanio diossido (E171), ferro ossido giallo (E172).

Compresa (placebo) di colore bianco

Nucleo: lattosio monoidrato, magnesio stearato, amido di mais, povidone K 25.

Rivestimento della compresa: ipromellosa, polietilene glicolico, titanio diossido (E171).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse rivestite con film sono confezionate in blister PVDC (PVC/PE/PVDC)/alluminio e inserite in una scatola.

Confezioni:

1x28, 3x28 e 6x28 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Sandoz Spa – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

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

“60 microgrammi/15 microgrammi compresse rivestite con film” 1x28 in blister PVDC (PVC/PE/PVDC) AL AIC n. 040507016

“60 microgrammi/15 microgrammi compresse rivestite con film” 3x28 in blister PVDC (PVC/PE/PVDC) AL AIC n. 040507028

“60 microgrammi/15 microgrammi compresse rivestite con film” 6x28 in blister PVDC (PVC/PE/PVDC) AL AIC n. 040507030

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione 06 febbraio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO