RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

24 compresse rivestite con film di colore rosa (compresse attive)

Ogni compressa rivestita con film contiene 3 mg di drospirenone e 0,02 mg di etinilestradiolo.
Eccipiente con effetti noti: ogni compressa contiene 44,00 mg di lattosio monoidrato.

4 compresse rivestite con film di placebo (inattive)
La compressa non contiene principi attivi.
Eccipiente con effetti noti: ogni compressa contiene 89,50 mg di lattosio anidro.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.
La compressa attiva è di colore rosa, di forma rotonda, rivestita con film, del diametro di 5,7 mm.
La compressa placebo è di colore bianco, di forma rotonda, rivestita con film, del diametro di 5,7 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccezione orale.
La decisione di prescrivere MYWY 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 MYWY e quello associato ad altri Contraccettivi Ormonali Combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Come assumere MYWY
Le compresse devono essere assunte ogni giorno all'incirca alla stessa ora, se necessario con un po' di liquido, nell'ordine indicato sul blister. L'assunzione delle compresse deve essere continuativa. Una compressa deve essere assunta quotidianamente per 28 giorni consecutivi. Ogni blister successivo deve essere iniziato il giorno seguente all'assunzione dell'ultima compressa del blister precedente. Il sanguinamento da sospensione inizia generalmente 2-3 giorni dopo l'assunzione delle compresse placebo (ultima riga) e può non essere ancora terminato quando si inizia il blister successivo.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Come iniziare ad assumere MYWY

- *Nessun uso precedente di contraccettivi ormonali (nel mese precedente)*

L'assunzione delle compresse deve iniziare il primo giorno del ciclo naturale della donna (ossia il primo giorno delle mestruazioni).

- *Passaggio da un contraccettivo ormonale combinato (COC) [contraccettivo orale combinato anello vaginale o cerotto transdermico]*

La donna deve iniziare ad assumere MYWY preferibilmente il giorno successivo all'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente i principi attivi) del precedente contraccettivo orale combinato, al più tardi il giorno successivo al consueto intervallo libero da compresse o con assunzione di compresse placebo del precedente contraccettivo orale combinato. In caso di precedente uso di anello vaginale o cerotto transdermico, la donna deve iniziare ad assumere MYWY preferibilmente il giorno della loro rimozione, al più tardi il giorno previsto per 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 avvenire in qualunque momento (da un impianto o dallo IUS il giorno della sua rimozione, da un iniettabile quando sarebbe prevista l'iniezione successiva), ma in tutti questi casi alla donna deve essere consigliato di usare un metodo di barriera aggiuntivo per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

- *Dopo un aborto nel primo trimestre di gravidanza*

La donna può iniziare l'assunzione immediatamente. In questo caso non è necessario adottare ulteriori misure contraccettive.

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

Alla donna deve essere consigliato di iniziare l'assunzione tra il 21° e il 28° giorno dopo il parto o dopo un aborto avvenuto nel secondo trimestre di gravidanza. Quando l'assunzione inizia più tardi, alla donna deve essere consigliato l'uso di un metodo contraccettivo di barriera aggiuntivo per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse. Tuttavia, se sono già avvenuti rapporti sessuali, è necessario escludere una possibile gravidanza prima di iniziare effettivamente l'uso del contraccettivo orale combinato, oppure la donna deve attendere la comparsa della prima mestruazione.

- *Per le donne che allattano*

Vedere paragrafo 4.6.

Comportamento in caso di mancata assunzione di compresse

Le compresse placebo dell'ultima fila (quarta) del blister possono essere tralasciate. Tuttavia, devono essere eliminate per evitare di prolungare inavvertitamente la fase placebo. I seguenti suggerimenti si riferiscono solo alla **dimenticanza di compresse attive**:

Se il ritardo nell'assunzione di una compressa **è inferiore alle 24 ore**, la protezione contraccettiva non viene ridotta. La donna deve assumere la compressa appena se ne ricorda, e deve assumere le compresse successive all'ora abituale.

Se il ritardo nell'assunzione di una compressa è **superiore alle 24 ore,** la protezione contraccettiva può essere ridotta. Il comportamento da adottare in caso di dimenticanza delle compresse si basa sulle due regole fondamentali seguenti:

2

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2022

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

Agenzia Italiana del Farmaco

1. L'intervallo libero da pillola raccomandato 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.

Di conseguenza, nella pratica quotidiana si può consigliare quanto segue:

- *Giorni 1-7*

  La donna deve assumere la compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Quindi deve continuare l'assunzione delle compresse all'ora abituale. Inoltre, nei 7 giorni successivi deve essere utilizzato un metodo contraccettivo di barriera, ad esempio il preservativo. In caso di rapporti sessuali nei 7 giorni precedenti, deve essere considerata la possibilità di una gravidanza. Quanto maggiore è il numero di compresse dimenticate e più tale dimenticanza è vicina alla fase placebo, tanto più elevato è il rischio di una gravidanza.

- *Giorni 8-14*

  La donna deve assumere la compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Quindi deve continuare l'assunzione delle compresse all'ora abituale. Se la donna ha assunto correttamente le compresse nei 7 giorni precedenti, non è necessario adottare altri metodi contraccettivi supplementari. Tuttavia, se le compresse dimenticate sono più di una, la donna deve adottare ulteriori misure precauzionali per i successivi 7 giorni.

- *Giorni 15-24*

  Il rischio di ridotta affidabilità contraccettiva è maggiore, considerata l'imminenza della fase placebo. Tuttavia, modificando lo schema di assunzione delle compresse è ancora possibile prevenire la riduzione della protezione contraccettiva. Adottando una delle due seguenti opzioni, non è quindi necessario adottare misure contraccettive supplementari, a condizione che la donna abbia assunto tutte le compresse correttamente nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata. In caso contrario, la donna deve seguire la prima delle due opzioni ed adottare anche misure contraccettive supplementari per i successivi 7 giorni.

  1. La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente.
     Deve poi proseguire l'assunzione delle compresse all'ora abituale, fino a quando le compresse attive saranno terminate. Le 4 compresse placebo dell'ultima fila devono essere scartate. Il blister successivo deve essere iniziato immediatamente. E' improbabile che la donna manifesti emorragia da sospensione prima di aver terminato le compresse attive del secondo blister, ma può presentare spotting o sanguinamento da rottura durante i giorni di assunzione delle compresse.

  2. Alla donna può anche essere consigliato di sospendere l'assunzione delle compresse attive del blister in uso. In tal caso deve assumere le compresse placebo dall'ultima fila per un periodo fino a 4 giorni, inclusi i giorni in cui sono state dimenticate le compresse, per poi proseguire con il blister successivo.

Se la donna ha dimenticato di assumere le compresse e nella successiva fase delle compresse placebo non si presenta emorragia da sospensione, deve essere considerata l'eventualità di una gravidanza in atto.

3

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2022

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Raccomandazioni in caso di disturbi gastrointestinali

In presenza di disturbi gastrointestinali gravi (ad es. vomito o diarrea), l'assorbimento può essere incompleto e devono essere adottate misure contraccettive aggiuntive. In caso di vomito entro 3-4 ore dopo l'assunzione di una compressa attiva, deve essere assunta al più presto una nuova compressa (in sostituzione). Se possibile, la nuova compressa deve essere assunta entro le 24 ore dall'ora di assunzione abituale. Se sono trascorse più di 24 ore, si applicano i consigli relativi alla dimenticanza delle compresse riportati nel paragrafo 4.2 "Comportamento in caso di mancata assunzione di compresse". Se la donna non desidera modificare il consueto schema posologico, dovrà prelevare la(e) compressa(e) necessaria(e) da un altro blister.

Come posticipare un'emorragia da sospensione

Per ritardare la mestruazione, la donna deve continuare con un altro blister di MYWY senza prendere le compresse placebo dal blister in uso. Il ritardo può essere esteso secondo la volontà della donna fino al termine delle compresse attive del secondo blister. Durante tale assunzione prolungata la donna può manifestare sanguinamento da rottura o spotting. L'assunzione regolare di MYWY viene ripresa dopo l'assunzione delle compresse placebo.

Per spostare le mestruazioni ad un altro giorno della settimana rispetto a quello previsto in base allo schema in uso, la donna può abbreviare l'intervallo dei giorni destinati al placebo per i giorni desiderati. Più breve è l'intervallo, maggiore è il rischio di assenza di emorragia da sospensione e di comparsa di sanguinamento da rottura e spotting durante l'assunzione delle compresse del blister successivo (come avviene quando si ritarda la mestruazione).

Informazioni aggiuntive sulle popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

MYWY è indicato solo dopo il menarca.

Anziani

MYWY non è indicato dopo la menopausa.

Pazienti con compromissione epatica

MYWY è controindicato in donne con gravi malattie epatiche. Vedere anche i paragrafi 4.3 e 5.2.

Pazienti con insufficienza renale

MYWY è controindicato in donne con grave insufficienza renale o insufficienza renale acuta. Vedere anche i paragrafi 4.3 e 5.2.

Modo di somministrazione

Uso orale

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati nelle seguenti condizioni. Se una qualsiasi delle condizioni seguenti dovesse manifestarsi per la prima volta durante l'uso di un COC, l'assunzione del medicinale deve essere immediatamente interrotta.

• 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]).

4

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2022

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

Agenzia Italiana del Farmaco

- ✓ 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
  - Grave patologia epatica in atto o pregressa, fino al ritorno alla normalità dei valori di funzionalità epatica.
  - Grave insufficienza renale o insufficienza renale acuta.
  - Tumori del fegato (benigni o maligni) in atto o pregressi.
  - Neoplasie maligne accertate o sospette sensibili a steroidi sessuali (ad es. degli organi genitali o delle mammelle).
  - Perdite ematiche vaginali non diagnosticate.
  - Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
  - Uso concomitante con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

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

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

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

Disturbi circolatori
Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

5

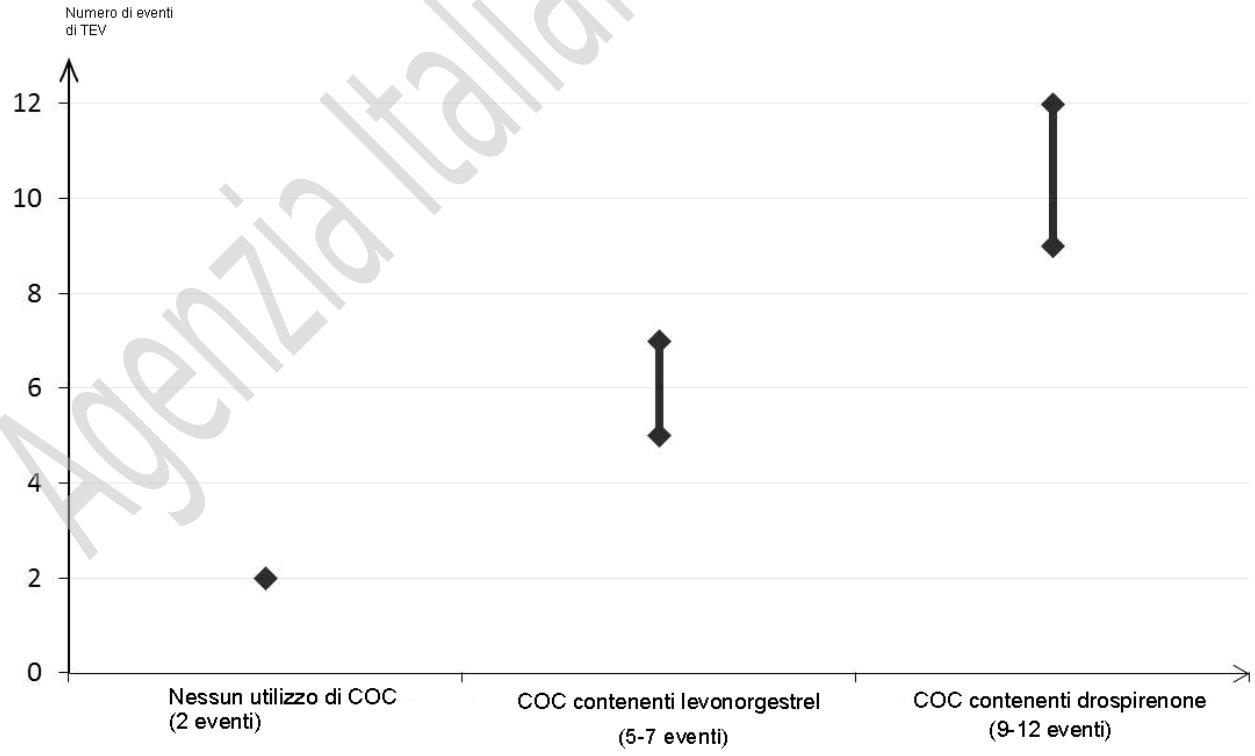
Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'uso di un 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 MYWY 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 MYWY, 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[1] 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[2] 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 di studi epidemiologici, usando i rischi relativi dei diversi prodotti rispetto ai COC contenenti levonorgestrel;
2 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.

Grafico 1 - Eventi di TEV per 10.000 donne in un anno



6

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Molto raramente, nelle donne che usano COC sono stati riportati casi di trombosi a carico di altri vasi sanguigni, ad es. 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 Tabella 1).
MYWY 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).

Agenzia Italiana del Farmaco

7

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tabella 1: Fattori di rischio di TEV

Fattore di rischio	**Commento**
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m²)	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. 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.	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso del della pillola (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 MYWY non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Altre condizioni mediche associate a TEV	Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni.

Non vi è accordo sul possibile ruolo delle vene varicose e della tromboflebite superficiale nell'esordio e nella progressione della trombosi venosa.
Il maggior rischio di tromboembolia in gravidanza, in particolare nel periodo di 6 settimane del puerperio, deve essere preso in considerazione (per informazioni su "Gravidanza e allattamento" vedere paragrafo 4.6).

Sintomi di TEV (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare)
Nel caso si presentassero sintomi di questo tipo, le donne devono rivolgersi immediatamente a un medico e informarlo che stanno assumendo un COC.
I sintomi di trombosi venosa profonda (TVP) possono includere:

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

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere:

– comparsa improvvisa e inspiegata di mancanza di respiro e di respirazione accelerata;
– tosse improvvisa che può essere associata a emottisi;
– dolore acuto al torace;

8

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

– 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 Tabella 2). MYWY 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 2: 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 contracettivo diverso.
Ipertensione	
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.

9

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 riportato un aumentato rischio di cancro della cervice nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati da molto tempo (> 5 anni); ma continuano a esservi controversie sulla misura in cui tale dato sia attribuibile agli effetti confondenti del comportamento sessuale e di altri fattori quali l'infezione da papilloma-virus umano (HPV).

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che sussiste un leggero aumento del rischio relativo (RR=1,24) di diagnosi di carcinoma mammario nelle donne che usano attualmente contraccettivi orali combinati. Tale eccesso di rischio gradualmente si riduce nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione del trattamento con contraccettivi orali combinati. Poiché il carcinoma mammario è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni d'età, il maggiore numero di diagnosi di carcinoma mammario nelle utilizzatrici attuali e recenti di contraccettivi orali combinati è basso in relazione al rischio complessivo di carcinoma mammario. Questi studi non forniscono alcuna evidenza sul possibile rapporto di causalità. Il maggior rischio osservato può essere dovuto ad una diagnosi precoce del carcinoma mammario nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici dei contraccettivi orali combinati o a una combinazione di questi due fattori. I carcinomi mammari diagnosticati nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati tendono ad essere in uno stadio clinicamente meno avanzato rispetto a carcinomi diagnosticati nelle donne che non li hanno mai utilizzati.

10

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Con l'utilizzo di contraccettivi orali combinati a dosaggio più elevato (50 µg di etinilestradiolo) il rischio di cancro endometriale ed ovarico è ridotto. Resta ancora da confermare se ciò sia valido anche per i contraccettivi orali combinati a dosaggio più basso.

Altre condizioni

La componente progestinica di MYWY è un antagonista dell'aldosterone con proprietà di risparmio del potassio. Nella maggioranza dei casi non sono attesi aumenti dei livelli di potassio. Tuttavia, in uno studio clinico condotto in alcuni pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve o moderata trattati in concomitanza con medicinali risparmiatori di potassio, i livelli sierici di potassio sono apparsi leggermente, ma non significativamente, aumentati durante l'assunzione di drospirenone. Pertanto, si raccomanda di controllare il potassio sierico durante il primo ciclo di trattamento in pazienti con insufficienza renale e valori pre-trattamento di potassio sierico nell'intervallo superiore di riferimento, e in particolare durante l'uso concomitante di medicinali risparmiatori di potassio. Vedere anche paragrafo 4.5.

Le donne con ipertrigliceridemia, o anamnesi familiare positiva per l'ipertrigliceridemia, possono essere più a rischio di pancreatite durante l'uso di contraccettivi orali combinati.

Sebbene siano stati riportati piccoli aumenti della pressione sanguigna in molte donne che assumono contraccettivi orali combinati, gli innalzamenti pressori clinicamente rilevanti sono rari. Solo in questi rari casi l'immediata interruzione dell'uso del contraccettivo orale combinato è giustificata. Se, durante l'uso di un contraccettivo orale combinato in presenza di un preesistente stato ipertensivo, si rilevano valori pressori costantemente elevati o un significativo incremento della pressione sanguigna non risponde adeguatamente al trattamento antipertensivo, il contraccettivo orale combinato deve essere sospeso. Se appropriato, l'uso del contraccettivo orale combinato può essere ripreso qualora si riescono ad ottenere valori normali con terapia antipertensiva.

È stata segnalata la comparsa o il peggioramento delle seguenti condizioni sia durante la gravidanza, sia durante l'uso dei contraccettivi orali combinati, ma l'evidenza di una correlazione con l'uso dei contraccettivi orali combinati non è definitiva: ittero e/o prurito correlato a colestasi; formazione di calcoli biliari; porfiria; lupus eritematoso sistemico; sindrome emolitico-uremica; corea di Sydenham; herpes gestazionale; perdita dell'udito da otosclerosi.

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

Disturbi acuti o cronici della funzionalità epatica possono richiedere l'interruzione dell'uso dei contraccettivi orali combinati fino a normalizzazione dei marcatori della funzione epatica. Una recidiva di ittero colestatico e/o prurito correlato a colestasi, verificatisi in precedenza durante la gravidanza o un trattamento con steroidi sessuali, rende necessaria l'interruzione dell'uso dei contraccettivi orali combinati.

Sebbene i contraccettivi orali combinati possano avere un effetto sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio, non vi è evidenza di una necessità di modificare il regime terapeutico nelle donne diabetiche che utilizzano contraccettivi orali combinati a basso dosaggio (contenenti < 0,05 mg di etinilestradiolo). Tuttavia, le donne diabetiche devono essere monitorate con attenzione, in particolare nella fase iniziale di impiego dei contraccettivi orali combinati.

11

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Durante l'uso di contraccettivi orali combinati è stato riportato peggioramento dell'epilessia, del morbo di Crohn e della colite ulcerosa.
Occasionalmente può insorgere cloasma, in particolare nelle donne con anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette durante l'assunzione di contraccettivi orali combinati.
L'umore depresso e la depressione sono effetti indesiderati ben noti dell'uso di contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.8). La depressione può essere grave ed è un fattore di rischio ben noto per il comportamento suicidario e il suicidio.
Alle donne va consigliato di contattare il medico in caso di cambiamenti d'umore e sintomi depressivi, anche se insorti poco dopo l'inizio del trattamento.

Esami/visite mediche
Prima di iniziare o di riprendere l'uso di MYWY si deve raccogliere un'anamnesi completa (inclusa l'anamnesi familiare) ed escludere una gravidanza in corso. Si deve misurare la pressione sanguigna ed eseguire un esame clinico tenendo presenti le controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e le 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 MYWY rispetto ad altri COC, i sintomi di TEV e TEA, i fattori di rischio noti e cosa fare in caso di sospetta trombosi.
La donna deve anche essere informata della necessità di leggere attentamente il foglio illustrativo e di seguirne i consigli. La frequenza e il tipo di esami devono basarsi sulle linee guida stabilite e devono adattarsi alla singola donna.
Le donne devono essere informate che i contraccettivi ormonali non proteggono dalle infezioni da HIV (AIDS) e da altre malattie sessualmente trasmesse.

Ridotta efficacia
L'efficacia dei contraccettivi orali combinati può essere ridotta in caso di dimenticanza delle compresse attive (vedere paragrafo 4.2), di disturbi gastrointestinali durante l'assunzione delle comprese attive (vedere paragrafo 4.2) o di trattamenti concomitanti con altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Ridotto controllo del ciclo
Con tutti i contraccettivi orali combinati si possono verificare perdite di sangue irregolari (spotting o sanguinamento da rottura), in particolare nei primi mesi di utilizzo. Pertanto, la valutazione di qualsiasi perdita ematica irregolare è significativa solo dopo un intervallo di adattamento di circa tre cicli.

Se le irregolarità del sanguinamento persistono o si verificano dopo cicli in precedenza regolari, devono essere prese in considerazione possibili cause non ormonali e applicate procedure diagnostiche adeguate per escludere la presenza di neoplasie maligne o di una gravidanza. Tali procedure possono includere il raschiamento.

In alcune donne il sanguinamento da sospensione può non verificarsi durante i giorni di assunzione delle compresse placebo. Se il contraccettivo orale combinato è stato assunto correttamente, secondo le istruzioni riportate nel paragrafo 4.2, è improbabile che la donna sia in stato di gravidanza. Tuttavia, se il contraccettivo orale combinato non è stato assunto secondo queste indicazioni nel periodo precedente alla prima mancata emorragia da sospensione, oppure se sono saltate due emorragie da sospensione, è necessario escludere una gravidanza prima di proseguire l'uso del contraccettivo orale combinato.

Innalzamento dell'ALT
Durante gli studi clinici con pazienti trattati per infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirin, le transaminasi (ALT) aumentano più di 5 volte il limite superiore del normale (ULN) che capita significativamente più

12

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

frequentemente in donne che assumono farmaci contenenti etinilestradiolo come i contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Ogni compressa rosa di questo medicinale contiene 44 mg di lattosio monoidrato, ogni compressa bianca contiene 89,5 mg di lattosio anidro. Le donne con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Ogni compressa rosa di questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, che è come dire essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nota: per identificare le potenziali interazioni si devono sempre consultare le informazioni relative ai medicinali assunti in concomitanza.

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

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 farmacologica l'inibizione enzimatica massimale può persistere per circa 4 settimane.

Trattamento a breve termine
Le donne in trattamento con induttori enzimatici devono temporaneamente usare un metodo di barriera o un altro metodo di contraccezione in aggiunta al contraccettivo orale combinato.

Il metodo di barriera deve essere usato durante tutto il periodo della terapia con il farmaco concomitante e nei 28 giorni successivi alla sua sospensione.
Se la terapia prosegue anche dopo la fine delle compresse attive della confezione del contraccettivo orale combinato, le compresse di placebo devono essere eliminate e deve essere iniziata direttamente la successiva confezione del contraccettivo orale combinato.

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

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 dell'induzione enzimatica), ad esempio
Barbiturici, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifampicina, il medicinale per l'infezione da HIV ritonavir, nevirapina ed efavirenz e possibilmente anche felbamato, griseofulvina, ossicarbazepina, topiramato e prodotti contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*).

13

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sostanze con effetto variabile sulla clearance dei contraccettivi orali combinati
Quando sono co-somministrati con i contraccettivi orali combinati, molte combinazioni di inibitori delle proteasi di HIV e inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, comprese le combinazioni con gli inibitori dell'HCV, possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di estrogeni o progestinici. L'effetto netto di queste variazioni può essere clinicamente rilevante in alcuni casi.
Di conseguenza, le informazioni prescrittive relative a farmaci concomitanti anti HIV/HCV devono essere consultate per identificare le potenziali interazioni e qualsiasi raccomandazione correlata. In caso di dubbi, le donne sottoposte a terapia con gli inibitori delle proteasi o gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa devono utilizzare un metodo contraccettivo aggiuntivo di barriera.

Sostanze che diminuiscono la clearance dei contraccettivi orali combinati (inibitori enzimatici)
La rilevanza clinica di potenziali interazioni con inibitori enzimatici rimane non nota.
La somministrazione concomitante di inibitori forti del CYP3A4 può aumentare le concentrazioni plasmatiche dell'estrogeno o del progestinico o di entrambi.
In uno studio a dose multipla con una combinazione di drospirenone (3 mg/die) / etinilestradiolo (0,02 mg/die), la co-somministrazione dell'inibitore forte del CYP3A4 ketoconazolo per 10 giorni ha aumentato la AUC $_{(0-24h)}$ di drospirenone ed etinilestradiolo di 2,7 volte e 1,4 volte, rispettivamente.
Dosi di etoricoxib pari a 60 a 120 mg/die hanno dimostrato di aumentare le concentrazioni plasmatiche di etinilestradiolo di 1,4-1,6 volte, rispettivamente, se assunto in concomitanza con un contraccettivo ormonale combinato contenente 0,035 mg di etinilestradiolo.

Effetti di MYWY su altri medicinali
I contraccettivi orali combinati possono influenzare il metabolismo di alcuni altri principi attivi. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono risultare aumentate (ad es. ciclosporina) o diminuite (ad es. lamotrigina).
Sulla base di studi di interazione *in vivo* eseguiti in donne volontarie che usano omeprazolo, simvastatina o midazolam come substrato marcatore, è improbabile un'interazione clinicamente rilevante del drospirenone alla dose di 3 mg con il metabolismo, mediato dal citocromo P450, di altri principi attivi.

I dati clinici suggeriscono che l'etinilestradiolo inibisce la clearance dei substrati del CYP1A2 determinando un aumento debole (ad esempio teofillina) o moderato (ad esempio tizanidina) della loro concentrazione plasmatica.

Altre forme di interazioni
Nelle pazienti senza insufficienza renale, l'uso concomitante di drospirenone e di ACE-inibitori o FANS non ha evidenziato un effetto significativo sul potassio sierico. Tuttavia, l'uso concomitante di MYWY con gli antagonisti dell'aldosterone o con diuretici risparmiatori di potassio non è stato studiato. In questo caso, il potassio sierico deve essere valutato durante il primo ciclo di trattamento. Vedere anche paragrafo 4.4.

Interazioni farmacodinamiche
L'uso concomitante con medicinali contenenti ombitasvir / paritaprevir / ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirina, può aumentare il rischio di innalzamento delle ALT (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Pertanto, le donne che assumono Mywy devono passare ad un metodo contraccettivo alternativo(ad esempio, contraccezione esclusivamente progestinica o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questa combinazione di medicinali. Mywy può essere ripreso dopo due settimane dall'interruzione del trattamento con questa combinazione di medicinali.

Esami di laboratorio

14

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'uso di steroidi ad azione contraccettiva può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio, tra i quali i parametri biochimici di funzionalità epatica, tiroidea, surrenale e renale, livelli plasmatici delle proteine (trasportatrici), ad es. la globulina legante i corticosteroidi e le frazioni lipidiche/lipoproteiche, parametri del metabolismo glucidico e parametri della coagulazione e fibrinolisi. Le variazioni rimangono generalmente entro i normali limiti di laboratorio. Il drospirenone causa un aumento dell'attività della renina plasmatica e dell'aldosterone plasmatico, indotti dalla sua lieve azione antimineralcorticoide.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
MYWY non è indicato durante la gravidanza.
Se si verifica una gravidanza durante l'uso di MYWY, il medicinale deve essere sospeso immediatamente. Estesi studi epidemiologici non hanno rivelato né un aumento del rischio di difetti alla nascita nei bambini di donne che hanno fatto uso di contraccettivi orali combinati prima della gravidanza, né un effetto teratogeno in caso di assunzione accidentale di contraccettivi orali combinati durante la gravidanza.
Gli studi sugli animali hanno mostrato effetti indesiderati durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). In base a questi dati sugli animali, non possono essere esclusi effetti indesiderati dovuti all'azione ormonale dei principi attivi. Tuttavia, l'esperienza generale con l'uso di contraccettivi orali combinati durante la gravidanza, non ha fornito alcuna prova di reali effetti indesiderati nell'uomo.

I dati disponibili relativi all'uso di MYWY durante la gravidanza sono troppo limitati per consentire di trarre delle conclusioni riguardo gli effetti negativi di MYWY sulla gravidanza, sulla salute del feto o del neonato. Ad oggi, non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti.
Il maggior rischio di TEV nel periodo dopo il parto, deve essere preso in considerazione quando viene ripresa l'assunzione di MYWY (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Allattamento
L'allattamento può essere influenzato dai contraccettivi orali combinati poiché questi possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. Pertanto, l'uso dei contraccettivi orali combinati non deve essere generalmente raccomandato fino allo svezzamento completo. Minime quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte materno durante l'uso di contraccettivi orali combinati. Queste quantità possono influenzare il bambino.

Fertilità
Mywy è indicato per la prevenzione della gravidanza. Per informazioni sul ritorno alla fertilità vedere paragrafo 5.1.

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

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

15

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante l'uso di 3 mg di drospirenone + 0,02 mg di etinilestradiolo + (24+4).

La tabella sottostante riporta le reazioni avverse secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA (MedDRASOCs). Le frequenze sono basate su dati clinici. É stato utilizzato il termine MedDRA più appropriato per descrivere una specifica reazione, i suoi sinonimi e le condizioni correlate.

Reazioni avverse al farmaco che sono state associate all'uso di MYWY come contraccettivo orale o nel trattamento dell'acne volgare moderata secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA e i termini MedDRA.

Agenzia Italiana del Farmaco

16

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA versione 9.1)	Comuni (da ≥1/100 a<1/10)	Non comuni (da ≥1/1.000 a <1/100)	Rari (da ≥1/10.000 a <1/1.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni e infestazioni			Candidiasi	
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia Trombocitemia	
Disturbi del Sistema immunitario			Reazione allergica	Ipersensibilità
Patologie endocrine			Patologie endocrine	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Aumento dell'appetito Anoressia Iperkaliemia Iponatriemia	
Disturbi psichiatrici	Labilità emotiva	Depressione Nervosismo Sonnolenza	Anorgasmia Insonnia	
Patologie del Sistema nervoso	Cefalea	Capogiri Parestesia	Vertigini Tremore	
Patologie dell'occhio			Congiuntivite Secchezza oculare Disturbi oculari	
Patologie cardiache			Tachicardia	
Patologie vascolari		Emicrania Vene varicose Ipertensione	Flebiti Disturbi vascolari Epistassi Sincope Tromboembolia venosa Tromboembolia arteriosa	
Patologie gastrointestinali	Nausea	Dolore addominale Vomito Dispepsia Flatulenza Gastrite Diarrea	Addome ingrossato Disturbi gastrointestinali Pienezza gastrointestinale Ernia iatale Candidiasi orale Stipsi Bocca secca	
Patologie epatobiliari			Dolore biliare Colecistite	

17

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne Prurito Eruzione cutanea	Cloasma Eczema Alopecia Dermatite acneiforme Secchezza della cute Eritema nodoso Ipertricosi Patologie della cute Strie cutanee Dermatite da contatto Dermatite fotosensibile 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 al seno Metrorragia* Amenorrea	Candidiasi vaginale Dolore pelvico Ingrossamento del seno Seno fibrocistico Sanguinamento uterino/vaginale* Secrezioni genitali Vampate di calore Vaginite Disturbi mestruali Dismenorrea Ipomenorrea Menorragia Secchezza vaginale PAP test sospetto Diminuzione della libido	Dispareunia Vulvovaginite Sanguinamento post-coitale Sanguinamento da sospensione Cisti mammaria Iperplasia del seno Neoplasma del seno Polipo cervicale Atrofia endometriale Cisti ovariche Ingrossamento dell'utero	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia Aumento della sudorazione Edema (generalizzato, periferico, facciale)	Malessere	
Esami diagnostici		Aumento di peso	Diminuzione di peso	

*i sanguinamenti irregolari di solito diminuiscono durante il trattamento continuato.

18

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2022

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

Agenzia Italiana del Farmaco

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.

I seguenti eventi avversi gravi sono stati segnalati nelle donne che fanno uso di contraccettivi orali combinati, e sono stati discussi nel paragrafo 4.4:
• Disturbi tromboembolici venosi
• Disturbi tromboembolici arteriosi
• Ipertensione;
• Tumori epatici;
• Insorgenza o aggravamento di condizioni per le quali la relazione di causalità con l'uso di contraccettivi orali combinati non è dimostrata: morbo di Crohn, colite ulcerosa, epilessia, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistemico, herpes gestazionale, corea di Sydenham, sindrome emolitico-uremica, ittero colestatico;
• Cloasma;
• Disturbi acuti o cronici della funzionalità epatica possono richiedere la sospensione dell'uso di contraccettivi orali combinati fino alla normalizzazione dei marcatori epatici.
• Nelle donne con angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi dell'angioedema.
Nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati la frequenza della diagnosi di carcinoma mammario è leggermente superiore. Poiché il carcinoma mammario è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni di età, il numero dei casi in più è modesto se rapportato al rischio complessivo di carcinoma mammario. La correlazione con i contraccettivi orali combinati non è nota. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

Interazioni
Il sanguinamento da rottura e/o l'insuccesso della contraccezione possono essere determinate dall'interazione di altri medicinali (induttori enzimatici) con i contraccettivi orali (vedere paragrafo 4.5).

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

4.9 Sovradosaggio

Non esiste ad oggi esperienza di sovradosaggio con MYWY. Sulla base dell'esperienza generale con contraccettivi orali combinati, i sintomi che potrebbero verificarsi in caso di sovradosaggio di compresse attive sono: nausea, vomito, e sanguinamento da sospensione. Il sanguinamento da sospensione può capitare anche in ragazze prima del menarca, se accidentalmente dovessero assumere il medicinale. Non sono disponibili antidoti e il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica (ATC): Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, Progestinici ed estrogeni, combinazioni fisse.

19

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Codice ATC: G03AA12

Indice di Pearl per l'insuccesso del metodo: 0,41 (limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95%: 0,85).
Indice di Pearl complessivo (insuccesso del metodo + errore della paziente): 0,80 (limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95%: 1,30).

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

In uno studio di inibizione dell'ovulazione a tre cicli, confrontando drospirenone 3 mg / etinilestradiolo 0.020 mg in un regime di 24 giorni e un regime di 21 giorni, il regime di 24 giorni è stato associato a una maggiore soppressione dello sviluppo follicolare. Dopo aver introdotto intenzionalmente errori di dosaggio durante il terzo ciclo di trattamento, una maggior percentuale di donne nel regime di 21 giorni ha mostrato attività ovarica, tra cui ovulazioni di fuga rispetto alle donne che assumono il regime di 24 giorni.
L'attività ovarica è tornata ai livelli di pre-trattamento durante il ciclo post-trattamento nel 91,8% delle donne che hanno preso il regime di 24 giorni.

MYWY è un contraccettivo orale combinato con il progestinico drospirenone e etinilestradiolo. Alla dose terapeutica, il drospirenone possiede anche proprietà antiandrogene e deboli proprietà antimineralcorticoidi. E' privo di attività estrogenica, glucocorticoide e antiglucocorticoide. Questo conferisce al drospirenone un profilo farmacologico molto simile al progesterone naturale.

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

Sono stati condotti due studi multicentrici, in doppio cieco, randomizzati, controllati verso placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'associazione di 3 mg di drospirenone + 0,02 di etinilestradiolo nelle donne con acne volgare di entità moderata.

Dopo sei mesi di trattamento, verso placebo, 3 mg di drospirenone + 0,02 di etinilestradiolo hanno mostrato una riduzione più marcata e statisticamente significativa del 15,6% (49,3% verso 33,7%) nelle lesioni infiammatorie, del 18,5% (40,6% verso 22,1%) nelle lesioni non infiammatorie e del 16,5% (44,6% verso 28,1%) nel numero totale delle lesioni. Inoltre, una percentuale superiore di soggetti, pari all'11,8% (18,6% verso 6,8%), ha riportato un punteggio alla scala Investigator's Static Global Assessment (ISGA) di "libera" o "quasi libera".

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Drospirenone
Assorbimento
Il drospirenone, somministrato per via orale, viene assorbito rapidamente e quasi completamente. Concentrazioni sieriche massime di principio attivo pari a circa 38 ng/ml vengono raggiunte circa 1-2 ore dopo singola assunzione. 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 sierici di drospirenone diminuiscono con un'emivita terminale di 31 ore.

20

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il drospirenone si lega all'albumina sierica, ma non alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) o alla globulina legante i corticoidi (CBG). Solo il 3 - 5 % delle concentrazioni sieriche totali del principio attivo sono presenti come steroide libero. L'aumento della SHBG indotto dall'etinilestradiolo non influenza il legame del drospirenone alle proteine sieriche. Il volume apparente di distribuzione medio del drospirenone è di 3,7 ± 1,2 l/kg.

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale il drospirenone viene estesamente metabolizzato. I principali metaboliti nel plasma sono la forma acida del drospirenone, generato dall'apertura dell'anello lattonico, ed il 4,5-diidro-drospirenone-3-solfato, formato da riduzione e successiva solfatazione. Drospirenone è anche soggetto a metabolismo ossidativo catalizzato dal CYP3A4.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

21

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2022

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

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

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

Popolazioni speciali

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

Effetto della compromissione della funzionalità epatica
In uno studio a dose singola, la clearance orale (CL/F) si è ridotta di circa il 50% in volontarie con moderata compromissione della funzionalità epatica rispetto alle pazienti con funzionalità epatica normale. La riduzione della clearance del drospirenone osservata in volontarie con moderata compromissione della funzionalità epatica non si traduce in differenze apparenti in termini di concentrazioni sieriche di potassio. Anche in presenza di diabete e di trattamento concomitante con spironolattone (due fattori che possono predisporre una paziente ad iperkaliemia) non è stato osservato un aumento delle concentrazioni sieriche di potassio sopra i limiti superiori dell'intervallo di normalità. Si può concludere che il drospirenone è ben tollerato nelle pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve o 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 le donne caucasiche.

Etinilestradiolo

Assorbimento
L'etinilestradiolo assunto per via orale è assorbito in modo rapido e completo. Concentrazioni sieriche massime di circa 33 pg/ml vengono raggiunte entro 1-2 ore dopo singola somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta è di circa il 60%, come conseguenza di una coniugazione presistemica e del metabolismo di primo passaggio. L'ingestione contemporanea di cibo ha ridotto la biodisponibilità dell'etinilestradiolo di circa il 25% nei soggetti esaminati, mentre non è stata riportata nessuna variazione negli altri.

Distribuzione
I livelli sierici di etinilestradiolo diminuiscono con andamento bifasico, la fase terminale di eliminazione è caratterizzata da un'emivita di circa 24 ore. L'etinilestradiolo si lega fortemente, ma non specificamente,

22

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

all'albumina sierica (circa il 98,5%), ed induce un aumento delle concentrazioni sieriche della SHBG e della globulina legante i corticoidi (CBG). É stato calcolato un volume apparente di distribuzione di circa 5 l/kg.

Biotrasformazione
L'etinilestradiolo è soggetto ad un significativo metabolismo di primo passaggio epatico. . L'etinilestradiolo viene metabolizzato principalmente mediante idrossilazione aromatica, tramite la quale vengono generati diversi tipi di metaboliti idrossilati e metilati che sono presenti come metaboliti liberi o come coniugati con glucuronidi o solfati. Il tasso della clearance metabolica dell'etinilestradiolo è pari a circa 5 ml/min/kg.
In vitro, l'etinilestradiolo è un inibitore reversibile di CYP2C19, CYP1A1 e CYP1A2, nonché un inibitore basato sul meccanismo di CYP3A4/5, CYP2C8 e CYP2J2.

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

Condizioni allo stato stazionario
Le condizioni allo stato stazionario vengono raggiunte durante la seconda metà di un ciclo di trattamento ed i livelli sierici di etinilestradiolo si accumulano secondo un fattore compreso approssimativamente tra 2,0 e 2,3.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli animali da laboratorio, gli effetti del drospirenone e dell'etinilestradiolo sono risultati limitati a quelli associati alla loro riconosciuta azione farmacologica. In particolare, gli studi di tossicità riproduttiva nell'animale hanno rivelato effetti embriotossici e fetotossici considerati come specie-specifici. A livelli di esposizione superiori a quelli delle utilizzatrici di MYWY, sono stati osservati effetti sulla differenziazione sessuale nei feti di ratto ma non di scimmia.
Studi di valutazione di rischio ambientale hanno dimostrato che il drospirenone e l'etinilestradiolo hanno il potenziale di presentare un rischio per l'ambiente acquatico (vedere paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse rivestite con film attive (rosa)
Nucleo della compressa
Lattosio monoidrato
Amido pregelatinizzato (mais)
Povidone K-30 (E1201)
Croscarmellosa sodica
Polisorbato 80
Magnesio stearato (E572)

Film di rivestimento della compressa
Polivinil alcol
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350

23

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Talco
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro nero (E172)

Compresse rivestite con film di placebo (bianche)
Nucleo della compressa
Lattosio anidro
Povidone (E1201)
Magnesio stearato (E572)

Film di rivestimento della compressa
Polivinil alcol
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350
Talco

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Blister in PVC/PVdC-Al trasparente, chiaro fino a leggermente opaco. Ogni blister contiene 24 compresse rivestite con film attive di colore rosa e 4 compresse rivestite con film di placebo di colore bianco.

Confezioni:
1 x 28 compresse rivestite con film
3 x 28 compresse rivestite con film
6 x 28 compresse rivestite con film
13 x 28 compresse rivestite con film
É possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Questo medicinale può presentare un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3). 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
Zentiva Italia S.r.l.
Viale Bodio, 37/B
20158 Milano

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

24

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

28 compresse rivestite con film in blister PVC/PVdC/Al	AIC n. 041346014
3 x 28 compresse rivestite con film in blister PVC/PVdC/Al	AIC n. 041346026
6 x 28 compresse rivestite con film in blister PVC/PVdC/Al	AIC n. 041346038
13 x 28 compresse rivestite con film in blister PVC/PVdC/Al	AIC n. 041346040

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 2 Dicembre 2013
Data dell'ultimo Rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

25

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).