

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

PILLOLA CONTRACCETTIVA

YASMIN

01.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Yasmin

02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 0,03 mg di etinilestradiolo e 3 mg di drospirenone.

Eccipiente: lattosio 46 mg.

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

03.0 FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa giallo chiaro, rotonda, con facce convesse, su una delle quali sono impresse le lettere "DO" in un esagono regolare.

04.0 INFORMAZIONI CLINICHE

04.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione orale.

04.2 Posologia e modo di somministrazione

Via di somministrazione: uso orale.

Come assumere Yasmin

Le compresse devono essere assunte ogni giorno circa alla stessa ora, se necessario con una piccola quantità di liquido, e nell'ordine indicato sulla confezione blister. La posologia è di una compressa al giorno per 21 giorni consecutivi. Ciascuna confezione successiva deve essere iniziata dopo un intervallo di sette giorni, durante il quale si verifica generalmente un sanguinamento da sospensione. Questo inizia in genere a 2-3 giorni di distanza dall'assunzione dell'ultima compressa e può non essere ancora terminato prima dell'inizio della confezione successiva.

Modalità di inizio del trattamento con Yasmin

Nessun uso precedente di contraccettivi ormonali (nel mese precedente).

La prima compressa deve essere assunta il primo giorno del ciclo mestruale naturale (cioè il primo giorno della mestruazione).

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

L'assunzione di Yasmin deve iniziare preferibilmente il giorno dopo l'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente i principi attivi) del precedente COC, o al più tardi il giorno dopo il consueto intervallo libero da pillola o dopo l'ultima compressa di placebo del precedente COC. Nel caso sia stato usato un anello vaginale o un cerotto transdermico, l'assunzione di Yasmin deve iniziare preferibilmente il giorno della rimozione, o al più tardi quando dovrebbe essere effettuata l'applicazione successiva.

Passaggio da un contraccettivo a base di solo progestinico (pillola a base di solo progestinico, iniezione, impianto) o da un sistema intrauterino a rilascio di progestinico (IUS)

La donna può passare a Yasmin in qualsiasi momento se proviene dalla pillola a base di solo progestinico (nel caso di un impianto o di uno IUS, il giorno della sua rimozione; nel caso di un iniettabile, il giorno in cui dovrebbe essere praticata l'iniezione successiva). Tuttavia, in tutti questi casi, la donna deve essere avvertita di adottare un metodo contraccettivo supplementare di barriera per i primi 7 giorni di assunzione.

Dopo un aborto nel primo trimestre di gravidanza

È possibile iniziare immediatamente, senza bisogno di ulteriori misure contraccettive.

Dopo un parto o un aborto nel secondo trimestre di gravidanza

L'assunzione delle compresse deve iniziare fra il 21° e il 28° giorno dopo un parto o un aborto nel secondo trimestre di gravidanza. In caso di inizio successivo, la donna deve essere avvertita di adottare un metodo contraccettivo supplementare di barriera per i primi 7 giorni. Tuttavia, se nel frattempo si fossero avuti rapporti sessuali è necessario escludere una gravidanza, oppure attendere la mestruazione successiva, prima di iniziare ad usare il COC.

Per le donne che allattano vedere paragrafo 4.6.

Comportamento in caso di dimenticanza di una o più compresse

Se il ritardo nell'assunzione di una compressa è inferiore alle 12 ore, la protezione contraccettiva viene mantenuta. La donna deve assumere la compressa appena se ne ricorda e quindi assumere le compresse successive secondo lo schema previsto.

Se il ritardo nell'assunzione di una compressa è superiore alle 12 ore, la protezione contraccettiva può essere ridotta. Nel caso di dimenticanza di una o più compresse valgono i seguenti principi:

L'assunzione delle compresse non deve mai essere interrotta per più di 7 giorni.

Sono necessari 7 giorni di assunzione ininterrotta delle compresse per ottenere un'adeguata soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio.

Di conseguenza, nella pratica quotidiana possono essere dati i seguenti suggerimenti:

1a settimana

La compressa dimenticata deve essere assunta non appena la donna se ne ricordi, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Quindi si deve continuare ad assumere le compresse regolarmente come previsto. Inoltre per i successivi 7 giorni è necessario adottare un metodo contraccettivo di barriera, come il profilattico. Se nei 7 giorni precedenti si sono avuti rapporti sessuali, deve essere presa in considerazione la possibilità che si sia instaurata una gravidanza. Quanto maggiore è il numero di compresse dimenticate e più tale dimenticanza è vicina all'intervallo libero da pillola, tanto più elevato è il rischio di gravidanza.

2a settimana

La compressa dimenticata deve essere assunta non appena la donna se ne ricordi, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Quindi si deve continuare ad assumere le compresse regolarmente come previsto. Se le compresse sono state assunte in modo corretto nei 7 giorni precedenti, non è necessario adottare altri metodi contraccettivi supplementari. Tuttavia, se è stata dimenticata più di una compressa, si deve raccomandare l'impiego di precauzioni aggiuntive per 7 giorni.

3a settimana

Considerata l'imminenza dell'intervallo libero da pillola, il rischio di ridotta affidabilità contraccettiva è maggiore. Tuttavia, modificando lo schema di assunzione delle compresse, si può ancora prevenire la riduzione della protezione contraccettiva. Adottando una delle due seguenti opzioni, non è pertanto necessario adottare misure contraccettive supplementari, a condizione che nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata tutte le compresse siano state assunte correttamente. In caso contrario, è necessario seguire la prima delle due opzioni ed adottare anche misure contraccettive supplementari nei 7 giorni seguenti.

La compressa dimenticata deve essere assunta non appena la donna se ne ricordi, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Quindi è necessario continuare ad assumere le compresse regolarmente come previsto. La confezione successiva deve essere iniziata immediatamente dopo la fine di quella in uso, cioè senza osservare alcuna pausa fra le due confezioni. È improbabile che si verifichi emorragia da sospensione prima del termine della seconda confezione; tuttavia, durante l'assunzione delle compresse, possono presentarsi spotting o sanguinamento da rottura.

Si può anche consigliare di interrompere l'assunzione delle compresse della confezione in uso. In tal caso, si deve osservare un intervallo libero da pillola che duri fino a 7 giorni, compresi quelli nei quali sono state dimenticate le compresse, e successivamente riprendere con una nuova confezione.

Se la donna ha dimenticato di prendere alcune compresse e nel primo regolare intervallo libero da pillola non si presenta emorragia da sospensione, deve essere considerata l'eventualità di una gravidanza in atto.

Raccomandazioni in caso di disturbi gastro-intestinali

In caso di disturbi gastro-intestinali importanti (per esempio vomito o diarrea), l'assorbimento può risultare incompleto e devono essere adottate misure contraccettive supplementari.

In caso di vomito entro 3-4 ore dall'assunzione di una compressa, è necessario assumere quanto prima una nuova compressa (sostitutiva). Se possibile, la nuova compressa deve essere assunta entro 12 ore dalla consueta ora di assunzione. Se passano più di 12 ore, si applicano le stesse istruzioni relative all'omissione di alcune compresse, come illustrato nel paragrafo 4.2. "Comportamento in caso di dimenticanza di una o più compresse".

Se non si vuole modificare il consueto schema posologico, si dovrà prelevare la(e) compressa(e) necessaria(e) da un'altra confezione.

Come spostare un'emorragia da sospensione

Per ritardare una mestruazione si deve continuare con un'altra confezione di Yasmin senza osservare l'intervallo libero da pillola. L'assunzione può essere proseguita per il tempo desiderato fino alla fine della seconda confezione. Durante tale assunzione prolungata, possono presentarsi sanguinamenti da rottura o spotting. L'assunzione di Yasmin deve riprendere regolarmente dopo la consueta pausa di 7 giorni.

Per spostare le mestruazioni ad un altro giorno della settimana rispetto a quello in cui si verificano con lo schema attuale, si può abbreviare il primo intervallo libero da pillola per i giorni desiderati. Quanto più breve sarà tale intervallo, tanto maggiore sarà la possibilità di non presentare emorragia da sospensione, ma sanguinamenti da rottura o spotting durante la confezione successiva (come quando si vuole ritardare la mestruazione).

04.3 Controindicazioni -

I contraccettivi orali combinati (COC) non devono essere usati in presenza delle condizioni sotto elencate. Nel caso in cui una di tali condizioni si presenti per la prima volta durante l'uso del COC, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

Trombosi venosa in atto o pregressa (trombosi venosa profonda, embolia polmonare);

trombosi arteriosa in atto o pregressa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris e attacco ischemico transitorio);

ictus in atto o pregresso;

presenza di un fattore di rischio grave o di più fattori di rischio per la trombosi arteriosa:

diabete mellito con sintomi vascolari;

grave ipertensione;

grave dislipoproteinemia;

predisposizione ereditaria o acquisita alla trombosi venosa o arteriosa, come APC-resistenza, deficit di antitrombina-III, deficit di proteina C, deficit di proteina S, iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiopina, lupus anticoagulant);

pancreatite in atto o pregressa, se associata a grave ipertrigliceridemia;

grave malattia epatica in atto o pregressa, fino al ritorno alla normalità dei valori della funzionalità epatica;

insufficienza renale grave o acuta;

tumori epatici (benigni o maligni) in atto o pregressi;

patologie maligne accertate o sospette, dipendenti dagli steroidi sessuali (ad es. degli organi genitali o della mammella);

perdite ematiche vaginali di natura non accertata;

anamnesi di emicrania accompagnata da sintomi neurologici focali;

ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Yasmin compresse rivestite con film.

04.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso -

Avvertenze

In presenza di una qualsiasi delle seguenti condizioni/fattori di rischio, i benefici dell'uso dei COC devono essere valutati attentamente rispetto ai rischi per ciascuna donna e discussi con lei prima che decida di iniziare l'assunzione del prodotto. In caso di aggravamento, esacerbazione o comparsa per la prima volta di una qualsiasi di tali condizioni o fattori di rischio, la donna deve rivolgersi al medico. Il medico deciderà se è necessario interrompere l'uso del COC.

Disturbi circolatori

L'impiego di qualunque contraccettivo orale combinato comporta un aumento del rischio di disturbi tromboembolici venosi (TEV) rispetto al non uso. Il rischio aggiuntivo di tromboembolia venosa (TEV) è massimo nel primo anno d'uso se la donna non ne ha mai fatto uso in precedenza.

Gli studi epidemiologici hanno evidenziato che l'incidenza di tromboembolia venosa (TEV) nelle donne senza fattori di rischio noti per la TEV che usano COC a basso dosaggio estrogenico (<50 mcg di etinilestradiolo) varia da circa 20 casi per 100.000 anni-donna (per i COC contenenti levonorgestrel) a 40 casi per 100.000 anni-donna (per i COC contenenti desogestrel/gestodene). Questo a fronte di 5-10 casi per 100.000 anni-donna per le non utilizzatrici e 60 casi per 100.000 gravidanze. La TEV è fatale nell'1-2% dei casi.

I dati provenienti da uno studio prospettico di coorte a 3 bracci di grandi dimensioni hanno mostrato che l'incidenza di TEV nelle donne con o senza altri fattori di rischio che hanno usato Yasmin, è paragonabile a quella riscontrata nelle utilizzatrici di altri COC a basso dosaggio di estrogeni, compresi i COC contenenti levonorgestrel (cosiddetti contraccettivi orali di seconda generazione).

Gli studi epidemiologici hanno anche associato l'uso di contraccettivi orali combinati ad un aumentato rischio di tromboembolismo arterioso (infarto miocardico, attacco ischemico transitorio).

Molto raramente, in donne che usavano la pillola contraccettiva, sono stati riportati casi di trombosi in altri distretti vascolari, ad esempio, vene e arterie epatiche, mesenteriche, renali, cerebrali o retiniche. Non c'è consenso su una possibile associazione di questi eventi con l'uso dei contraccettivi ormonali.

I sintomi degli eventi trombotici/tromboembolici venosi o arteriosi o di un ictus possono comprendere:

dolore unilaterale insolito e/o gonfiore ad una gamba;

forte e improvviso dolore toracico, indipendentemente dall'irradiazione al braccio sinistro;

improvvisa mancanza di respiro;

insorgenza improvvisa di tosse;

cefalea insolita, intensa e prolungata;

improvvisa perdita parziale o completa della vista;

diplopia;

eloquio inceppato o afasia;

vertigini;

collasso con o senza attacchi epilettici focali;

improvvisa debolezza o intorpidimento molto marcato di un lato o di una parte del corpo;

disturbi motori;

addome "acuto".

Il rischio di complicazioni tromboemboliche venose nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati aumenta con:

l'età;

anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o in un genitore in età relativamente precoce). Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere indirizzata ad uno specialista per un parere, prima di decidere di assumere qualsiasi COC;

prolungata immobilizzazione, interventi chirurgici maggiori, qualsiasi tipo di intervento chirurgico alle gambe o traumi importanti. In tali situazioni è consigliabile interrompere l'uso della pillola (nel caso di chirurgia elettiva, almeno quattro settimane prima) e non riprenderlo fino a due settimane dopo la completa ripresa della mobilità. Se l'uso della pillola non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico;

obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m^2);

non c'è consenso sul possibile ruolo delle vene varicose e della tromboflebite superficiale sull'esordio o sulla progressione della trombosi venosa.

Il rischio di complicazioni tromboemboliche arteriose o di un ictus nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati aumenta con:

l'età;

il fumo (alle donne di età superiore ai 35 anni deve essere fortemente raccomandato di non fumare se desiderano usare un COC);

dislipoproteinemia;

ipertensione;

emicrania;

obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m^2);

anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa in un fratello o in un genitore in età relativamente precoce). Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere indirizzata ad uno specialista per un parere, prima di decidere di assumere qualsiasi COC ;

valvulopatia;

fibrillazione atriale.

La presenza di un fattore di rischio grave o di più fattori di rischio per malattie vascolari può anche rappresentare una controindicazione. Deve essere considerata anche la possibilità di una terapia anticoagulante. Le utilizzatrici di COC devono essere specificamente avvisate di contattare il medico qualora si manifestino possibili sintomi di trombosi. In caso di trombosi sospetta o accertata, l'uso del COC deve essere interrotto. Deve essere adottato un idoneo metodo contraccettivo alternativo a causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarinici).

Deve essere tenuto presente l'aumento del rischio di tromboembolismo durante il puerperio (per informazioni su "Gravidanza e allattamento" vedere paragrafo 4.6).

Altre condizioni mediche che sono state associate a eventi avversi di tipo circolatorio comprendono diabete mellito, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitico-uremica, malattie infiammatorie croniche dell'intestino (morbo di Crohn o colite ulcerosa) e drepanocitosi.

Un aumento nella frequenza e nella gravità dell'emicrania durante l'uso di un COC (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) deve rappresentare un motivo d'interruzione immediata del COC.

Tumori

In alcuni studi epidemiologici è stato riportato un aumentato rischio di cancro della cervice nelle utilizzatrici di COC per lunghi periodi (>5 anni), ma è tuttora controverso in che misura questo risultato sia attribuibile agli effetti confondenti dovuti al comportamento sessuale e ad altri fattori quale il papilloma virus umano (HPV).

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che usano attualmente COC hanno un rischio relativo lievemente superiore (RR=1,24) di avere diagnosticato un cancro della mammella. L'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione dei COC. Poiché il cancro della mammella è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni, il numero di casi in più di cancro della mammella diagnosticati in donne che usano o che hanno usato recentemente COC è modesto in rapporto al rischio complessivo di cancro della mammella. Tali studi non forniscono alcuna prova di una relazione causale. L'aumento del rischio osservato può essere dovuto ad una più precoce diagnosi di cancro della mammella nelle donne che usano COC, agli effetti biologici degli stessi o ad una combinazione di entrambi i fattori. Il cancro mammario diagnosticato nelle utilizzatrici di COC tende ad essere clinicamente meno avanzato rispetto a quello diagnosticato nelle donne che non ne hanno mai fatto uso.

Nelle donne che assumono COC sono stati riportati raramente tumori epatici benigni e, ancor più raramente, tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragia intra-addominale che ha messo la paziente in pericolo di vita. Se una donna che assume un COC dovesse presentare forte dolore nella parte alta dell'addome, ingrossamento epatico o segni indicativi di emorragia intra-addominale, nel porre diagnosi deve essere presa in considerazione la possibilità che si tratti di un tumore epatico.

Con l'uso dei COC a più alto dosaggio (50 µg di etinilestradiolo) il rischio di cancro dell'endometrio e ovarico è ridotto. Rimane da confermare se questo valga anche per i COC a più basso dosaggio.

Altre condizioni

La componente progestinica di Yasmin è un antagonista dell'aldosterone con proprietà di risparmio del potassio. Nella maggior parte dei casi, non sono da attendersi aumenti dei livelli di potassio. In uno studio clinico, tuttavia, in alcune pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve o moderata che assumevano contemporaneamente medicinali risparmiatori di potassio, i livelli sierici di potassio sono aumentati leggermente, ma non in modo significativo, durante la somministrazione di drospirenone. Quindi, si consiglia di controllare il potassio serico durante il primo ciclo di trattamento nelle pazienti che presentino insufficienza renale e che abbiano un valore di potassio serico pre-trattamento nella parte alta dell'intervallo di riferimento, e ciò in modo particolare se assumono contemporaneamente farmaci risparmiatori di potassio. Vedere anche il paragrafo 4.5.

Le donne con ipertrigliceridemia o storia familiare di tale condizione possono presentare un rischio maggiore di pancreatite durante l'uso di COC.

Benché in molte donne che assumono COC sia stato riscontrato un lieve innalzamento della pressione sanguigna, un aumento clinicamente rilevante è evento raro. Solo in questi rari casi è

giustificata un'immediata sospensione dei COC. Se, durante l'uso di un COC in una paziente con pre-esistente ipertensione, i valori della pressione sanguigna sono costantemente elevati o un incremento significativo della pressione sanguigna non risponde adeguatamente alla terapia anti-ipertensiva, il COC deve essere sospeso. Se ritenuto appropriato, l'impiego del COC può essere ripreso qualora, a seguito di terapia antiipertensiva, la pressione sanguigna si sia normalizzata.

Sia durante la gravidanza sia durante l'assunzione di COC è stata riportata comparsa o aggravamento delle condizioni di seguito elencate: ittero e/o prurito da colestasi, formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitico-uremica, corea di Sydenham, herpes gravidico, 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 funzione epatica possono richiedere l'interruzione del trattamento con il COC fino a quando gli indici di funzionalità epatica non siano tornati alla norma. La ricomparsa di ittero colestatico e/o prurito da colestasi già manifestatosi in gravidanza o durante un precedente trattamento con steroidi sessuali richiede l'interruzione del COC.

Sebbene i COC possano avere un effetto sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio, non vi è prova della necessità di modificare il regime terapeutico nelle pazienti diabetiche che usano COC a basso dosaggio (contenenti <0,05 mg di etinilestradiolo). Tuttavia, le donne diabetiche devono essere attentamente osservate, specialmente all'inizio del trattamento con COC.

Durante l'uso di COC è stato riportato aggravamento della depressione endogena, dell'epilessia, del morbo di Crohn e della colite ulcerosa.

Occasionalmente può verificarsi cloasma, specialmente nelle donne con una storia di cloasma gravidico. Le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o ai raggi ultravioletti durante l'uso dei COC.

Ogni compressa di Yasmin contiene 46 mg di lattosio. Le pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio che seguono una dieta senza lattosio devono tenere conto di questa aliquota.

Esame/consulenza medica

Prima di iniziare o di riprendere l'uso di Yasmin, è necessario raccogliere un'anamnesi completa (compresa quella familiare) ed escludere una gravidanza in corso. Deve essere misurata la pressione del sangue e deve essere effettuato un esame fisico completo, tenendo presenti le controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e le avvertenze (vedere paragrafo 4.4). La donna deve essere anche indirizzata ad una attenta lettura del foglio illustrativo e all'osservanza dei consigli ivi riportati. La frequenza e il tipo dei controlli devono essere adattati alla singola paziente, seguendo la pratica medica corrente.

Le pazienti devono essere avvisate che i contraccettivi orali non proteggono dall'infezione da HIV (AIDS) o da altre malattie a trasmissione sessuale.

Ridotta efficacia

L'efficacia dei COC può diminuire in caso di dimenticanza di una o più compresse (vedere paragrafo 4.2), di disturbi gastro-intestinali (vedere paragrafo 4.2) o di somministrazione contemporanea di altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Ridotto controllo del ciclo

Con tutti i COC possono verificarsi sanguinamenti vaginali irregolari (spotting o emorragia da rottura), specialmente nei primi mesi d'uso. Pertanto, la valutazione di eventuali perdite ematiche irregolari ha significato solo dopo un periodo di assestamento di circa tre cicli di trattamento.

Se le emorragie irregolari persistono o si manifestano dopo cicli precedentemente regolari, si deve prendere in considerazione una eziologia non ormonale e devono essere attuate misure diagnostiche adeguate, compreso eventualmente il raschiamento, per escludere forme maligne o una gravidanza.

In alcune donne può non verificarsi sanguinamento da sospensione durante i giorni di pausa. Se il COC è stato assunto secondo le indicazioni riportate nel paragrafo 4.2, è improbabile che la donna sia incinta. Tuttavia, se prima della mancata emorragia da sospensione il COC non è stato assunto secondo le indicazioni, oppure le emorragie da sospensione non verificatesi sono due, è necessario escludere una gravidanza prima di proseguire l'uso del COC.

04.5 Interazioni -

Nota: devono essere consultate le informazioni riportate sul RCP dei farmaci concomitanti per identificare possibili interazioni

Influenza di altri medicinali su Yasmin

Le interazioni tra i contraccettivi orali ed altri medicinali possono portare ad emorragie da rottura e/o all'insuccesso del metodo contraccettivo. In letteratura sono state riportate le seguenti interazioni.

Metabolismo epatico

Possono verificarsi interazioni con i medicinali che inducono gli enzimi epatici, che possono risultare in un aumento della clearance degli ormoni sessuali (ad esempio, fenitoina, barbiturici, primidone, carbamazepina, rifampicina, bosentan e medicinali per l'HIV (ad esempio, ritonavir, nevirapina) e forse anche oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e i prodotti contenenti il rimedio erboristico Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)). L'induzione enzimatica massima si osserva generalmente dopo circa 10 giorni, ma può persistere per almeno 4 settimane dopo la sospensione della terapia.

Interferenza con la circolazione enteroepatica

Sono stati riportati insuccessi del metodo contraccettivo anche con alcuni antibiotici come le penicilline e le tetracicline. Il meccanismo di tale effetto non è stato chiarito.

Comportamento da seguire in caso di terapie concomitanti

Le donne trattate per brevi periodi con una qualsiasi delle suddette classi di medicinali o singoli principi attivi (induttori degli enzimi epatici), a parte la rifampicina, devono adottare temporaneamente un metodo contraccettivo di barriera supplementare oltre al COC, per tutta la durata della somministrazione contemporanea del medicinale e nei 7 giorni successivi alla sospensione del trattamento.

Le pazienti che assumono rifampicina devono adottare un metodo contraccettivo di barriera in aggiunta al COC per il periodo della somministrazione della rifampicina e nei 28 giorni successivi alla sospensione del trattamento.

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

Le donne in trattamento con antibiotici (a parte la rifampicina, vedi sopra) devono continuare ad usare il metodo di barriera per 7 giorni dopo la fine del trattamento.

Se la somministrazione del medicinale concomitante si estende oltre il termine della confezione corrente del COC, la confezione successiva di COC deve essere iniziata senza osservare il consueto intervallo libero da pillola.

I principali metaboliti del drospirenone nel plasma umano vengono prodotti senza il coinvolgimento del sistema del citocromo P450. È improbabile che gli inibitori di tale sistema enzimatico influenzino il metabolismo del drospirenone.

Influenza di Yasmin su altri medicinali

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

Sulla base degli studi di inibizione in vitro e degli studi di interazioni in vivo eseguiti in donne volontarie che usavano omeprazolo, simvastatina e midazolam come substrato marker, un'interazione del drospirenone, alla dose di 3 mg, con il metabolismo di altri principi attivi è improbabile.

Altre interazioni

Nei pazienti senza insufficienza renale, l'uso concomitante di drospirenone e di ACE-inibitori o FANS non ha mostrato di esercitare un effetto significativo sul potassio sierico. Tuttavia, l'uso contemporaneo di Yasmin con antagonisti dell'aldosterone o diuretici risparmiatori di potassio non è stato studiato. In questo caso, è opportuno controllare il potassio sierico durante il primo ciclo di trattamento. Vedere anche paragrafo 4.4.

Esami di laboratorio

L'uso di steroidi ad azione contraccettiva può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio, fra cui i parametri biochimici relativi alla funzionalità epatica, tiroidea, surrenalica e renale, i livelli plasmatici delle proteine (carrier), quali ad es. la globulina legante i corticosteroidi e le frazioni lipido/lipoproteiche, i parametri del metabolismo glucidico ed i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni generalmente rimangono entro i limiti di norma. Il drospirenone provoca

un aumento dell'attività reninica plasmatica e dell'aldosterone plasmatico, a causa della sua debole attività antimineralecorticoide.

04.6 Gravidanza e allattamento -

Yasmin non è indicato in gravidanza.

Nel caso di insorgenza di una gravidanza durante l'utilizzo di Yasmin, il medicinale deve essere immediatamente sospeso. Studi epidemiologici di grandi dimensioni non hanno rivelato né aumento del rischio di malformazioni congenite in bambini nati da donne che avevano fatto uso di COC prima della gravidanza, né effetti teratogeni in caso di assunzione accidentale di COC durante la gravidanza.

Studi sperimentali nell'animale hanno rivelato effetti indesiderati durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). In base a questi dati nell'animale non possono essere esclusi effetti indesiderati dovuti all'azione ormonale dei principi attivi. Tuttavia, l'esperienza clinica generale con i COC durante la gravidanza non ha fornito alcuna prova di un reale effetto indesiderato nell'uomo.

I dati disponibili sull'uso di Yasmin in gravidanza sono troppo limitati per poter trarre conclusioni circa gli effetti negativi di Yasmin sulla gravidanza o sulla salute del feto o del neonato. A tutt'oggi non sono disponibili dati epidemiologici in merito.

La lattazione può essere influenzata dai COC, in quanto questi possono diminuire la quantità e modificare la composizione del latte materno. Quindi, l'uso dei COC deve essere di norma sconsigliato fino al termine dell'allattamento. Modeste quantità di steroidi ad azione contraccettiva e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte materno durante l'uso di COC. Tali quantità possono avere effetti sul bambino.

04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine -

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Non è stato osservato alcun effetto sulla capacità di guidare e di usare macchinari nelle utilizzatrici di COC.

04.8 Effetti indesiderati -

Per gli effetti indesiderati gravi nelle utilizzatrici di COC vedere paragrafo 4.4.

Nel corso dell'impiego di Yasmin sono state riportate le seguenti reazioni avverse:

Apparato Frequenza delle reazioni avverse

Comune $\geq 1/100$ Non comune $< 1/100, \geq 1/1000$ Raro $< 1/1000$

Disturbi del sistema immunitario asma

04.9 Sovradosaggio -

Non si ha ad oggi esperienza di sovradosaggio con Yasmin. Sulla base dell'esperienza generale con i contraccettivi orali combinati, i sintomi che possono verificarsi in tal caso sono: nausea, vomito e, nelle ragazze giovani, lievi perdite ematiche. Non vi sono antidoti e il trattamento deve essere sintomatico.

05.0 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE -

05.1 Proprietà farmacodinamiche -

Categoria farmacoterapeutica (ATC): progestinico ed estrogeni, combinazione fissa.

Codice ATC: G03AA12.

Pearl Index per l'insuccesso del metodo: 0,09 (limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95%: 0,32).

Pearl Index complessivo (insuccesso del metodo + errore della paziente): 0,57 (limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95%: 0,90).

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

Yasmin è un contraccettivo orale combinato contenente etinilestradiolo e il progestinico drospirenone. Alla dose terapeutica, il drospirenone possiede anche proprietà antiandrogene e deboli proprietà antimineralcorticoidi. Esso è privo di attività estrogenica, glucocorticoide e antiglicocorticoide. Questo conferisce al drospirenone un profilo farmacologico simile a quello del progesterone naturale.

Dai dati degli studi clinici sembra che le deboli proprietà antimineralcorticoidi di Yasmin si traducano in una debole attività antimineralcorticoide.

05.2 Proprietà farmacocinetiche -

Drospirenone

Assorbimento

Dopo somministrazione orale il drospirenone viene assorbito rapidamente e quasi completamente. Livelli serici massimi di 38 ng/ml vengono raggiunti 1-2 ore dopo singola assunzione. La biodisponibilità è compresa fra il 76 e l'85%.

La contemporanea ingestione di cibo non ha alcuna influenza sulla biodisponibilità del drospirenone.

Distribuzione

Dopo somministrazione orale, i livelli di drospirenone nel siero diminuiscono con un'emivita di 31 ore. Il drospirenone si lega all'albumina sierica, ma non alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) o alla globulina legante i corticoidi (CBG). Solamente il 3-5% delle concentrazioni totali del principio attivo nel siero sono presenti sotto forma di steroide libero. L'aumento della SHBG indotto dall'etinilestradiolo non influenza il legame del drospirenone con le proteine sieriche. Il volume apparente di distribuzione medio del drospirenone è di $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolismo

Dopo somministrazione orale il drospirenone viene completamente metabolizzato. I principali metaboliti nel plasma sono la forma acida del drospirenone, prodotto dall'apertura dell'anello lattonico, e il 4,5-diidro-drospirenone-3-solfato, entrambi prodotti senza coinvolgimento del sistema del P450. Il drospirenone viene metabolizzato in minor misura dal citocromo P450 3A4 e si è dimostrato in grado di inibire questo enzima ed i citocromi P450 1A1, P450 2C9 e P450 2C19 in vitro.

Eliminazione

La clearance metabolica del drospirenone nel siero è di $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Il drospirenone viene eliminato in forma immodificata solamente in tracce. I metaboliti del drospirenone vengono eliminati con le feci e con le 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 di steady-state

Durante un ciclo di trattamento, concentrazioni sieriche massime allo steady-state di drospirenone di circa 70 ng/ml vengono raggiunte dopo circa 8 giorni di trattamento. Si verifica un accumulo di un fattore pari a circa 3, come conseguenza del rapporto tra l'emivita e l'intervallo tra le somministrazioni.

Popolazioni particolari di pazienti

Effetto della compromissione della funzionalità renale

I livelli sierici di drospirenone allo steady-state nelle donne con lieve compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina CL_{Cr}, 50-80 mL/min) sono paragonabili a quelli delle donne con funzionalità renale normale. I livelli sierici di drospirenone sono in media del 37% più alti nelle donne con compromissione della funzionalità renale moderata (CL_{Cr}, 30-50 mL/min) rispetto a quelli delle donne con funzionalità renale normale. Il trattamento con drospirenone risulta anche ben tollerato dalle donne con funzionalità renale lievemente e moderatamente compromessa. Il trattamento con drospirenone non mostra nessun effetto clinicamente significativo sulla concentrazione sierica di potassio.

Effetto della compromissione della funzionalità epatica

In uno studio per dose singola in volontarie con moderata compromissione della funzionalità epatica la clearance orale (CL/F) era diminuita di circa il 50% rispetto a quella delle pazienti con funzionalità epatica normale. La riduzione della clearance osservata nelle volontarie con moderata compromissione della funzionalità epatica non ha dato luogo ad evidenti differenze in termini di concentrazioni sieriche di potassio. Anche in presenza di diabete e trattamento concomitante con spironolattone (due fattori che possono predisporre ad iperkalemia) non è stato osservato un

aumento del potassio sierico al di sopra del limite superiore di normalità. Si può concludere che il drospirenone è ben tollerato nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve o moderata (Child-Pugh B).

Gruppi etnici

Non sono state osservate differenze rilevanti nella farmacocinetica del drospirenone o dell'etinilestradiolo tra le donne giapponesi e caucasiche.

Etinilestradiolo

Assorbimento

Dopo l'ingestione, l'etinilestradiolo viene assorbito rapidamente e completamente. Dopo la somministrazione di 30 mcg, concentrazioni plasmatiche di picco di 100 pg/ml si raggiungono 1-2 ore dopo l'ingestione. L'etinilestradiolo subisce un marcato effetto di primo passaggio che mostra una grande variabilità inter-individuale. La biodisponibilità assoluta è di circa il 45%.

Distribuzione

L'etinilestradiolo ha un volume apparente di distribuzione di 5 l/kg ed un legame alle proteine plasmatiche di circa il 98%. L'etinilestradiolo induce la sintesi epatica della SHBG e della CBG. Durante il trattamento con 30 µg di etinilestradiolo, la concentrazione plasmatica della SHBG aumenta da 70 a circa 350 nmol/l.

L'etinilestradiolo passa in piccole quantità nel latte materno (0,02% della dose).

Metabolismo

L'etinilestradiolo viene metabolizzato completamente (clearance metabolica plasmatica 5 ml/min/kg).

Eliminazione

L'etinilestradiolo non viene eliminato in forma immodificata in misura significativa. I metaboliti dell'etinilestradiolo vengono eliminati secondo un rapporto urina/bile di 4:6. L'emivita di escrezione dei metaboliti è di circa 1 giorno. L'emivita di eliminazione è di 20 ore.

Condizioni in Steady-State

Le condizioni di steady-state si raggiungono durante la seconda metà di un ciclo di trattamento ed i livelli di etinilestradiolo nel siero si accumulano secondo un fattore compreso approssimativamente tra 1,4 e 2,1.

05.3 Dati preclinici di sicurezza -

Negli animali di laboratorio gli effetti del drospirenone e dell'etinilestradiolo sono limitati a quelli associati alla loro riconosciuta attività farmacologica. In particolare, gli studi di tossicità riproduttiva hanno rivelato negli animali effetti embriotossici e fetotossici che sono considerati specie-specifici. Ad esposizioni superiori a quelle che si verificano nelle utilizzatrici di Yasmin, si sono osservati effetti sulla differenziazione sessuale nei feti di ratto, ma non nella scimmia.

06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE -

06.1 Eccipienti -

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato, amido di mais, amido pregelatinizzato, povidone K25, magnesio stearato.

Rivestimento della compressa:

ipromellosa, macrogol 6.000, talco, titanio diossido (E171), ferro ossido giallo (E172).

06.2 Incompatibilità -

Non pertinente.

06.3 Periodo di validità -

3 anni.

06.4 Speciali precauzioni per la conservazione -

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale.

06.5 Natura e contenuto della confezione -

Blister in PVC/alluminio.

Confezioni da:

21 compresse.

3x21 compresse.

6x21 compresse.

13x21 compresse.

Ã possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione -

Nessuna istruzione particolare.

07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO -

Bayer S.p.A - Viale Certosa, 130 - 20156 Milano (MI)

08.0 NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO -

1x21 compresse rivestite con film AIC n. 035023011/M

3x21 compresse rivestite con film AIC n. 035023023/M

6x21 compresse rivestite con film AIC n. 035023035/M

13x21 compresse rivestite con film AIC n. 035023047/M

09.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE -

15.11.2000/07 marzo 2005

10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO -

novembre 2009