

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levonorgestrel e Etinilestradiolo Aurobindo Pharma Italia 0.10 mg / 0.02 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 0.10 mg di levonorgestrel e 0.02 mg di etinilestradiolo.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 89.38 mg di lattosio anidro.

Il rivestimento con film contiene rosso alluminio (E129) e lecitina di soia.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Le compresse sono rosa e rotonde, del diametro di 6 mm circa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione orale

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Come usare le compresse di Levonorgestrel e Etinilestradiolo Aurobindo Pharma Italia

Le compresse devono essere assunte ogni giorno approssimativamente alla stessa ora, se necessario con un po' di liquido, nell'ordine indicato sul blister. Deve essere assunta una compressa al giorno per 21 giorni consecutivi. Ogni confezione successiva va iniziata dopo un intervallo di 7 giorni senza compresse, durante il quale in genere si verifica un'emorragia da interruzione. L'emorragia inizia di solito entro 2-3 giorni dall'assunzione dell'ultima compressa e potrebbe non terminare prima dell'inizio della confezione successiva.

Come iniziare ad assumere le compresse di Levonorgestrel e Etinilestradiolo Aurobindo Pharma Italia

- *Nessun uso precedente di contraccettivi ormonali (nell'ultimo mese)*

L'assunzione delle compresse deve iniziare nel giorno 1 del ciclo naturale (ovvero il primo giorno del flusso mestruale).

È consentito l'inizio dal giorno 2 al giorno 5, ma in tal caso si raccomanda l'utilizzo di un metodo a barriera supplementare durante i primi 7 giorni del primo ciclo.

- *Passaggio da un contraccettivo ormonale combinato (contraccettivo orale combinato, anello vaginale o cerotto transdermico):*
Levonorgestrel e Etinilestradiolo Aurobindo Pharma Italia deve essere iniziato preferibilmente nel giorno successivo all'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente principi attivi) del contraccettivo orale combinato precedente, ma al più tardi nel giorno successivo all'intervallo abituale senza compresse o di assunzione di compresse contenenti placebo del contraccettivo orale combinato precedente. Nel caso in cui in precedenza venisse usato un anello vaginale o un cerotto transdermico, si deve iniziare a usare Levonorgestrel e Etinilestradiolo Aurobindo Pharma Italia preferibilmente nel giorno della rimozione, ma al più tardi nel giorno in cui sarebbe dovuta avvenire l'applicazione successiva.
- *Passaggio da un metodo contenente solo progestinico (pillola, iniezione, impianto contenente solo progestinico) o da un sistema intrauterino a rilascio di progestinico*
Si può passare in qualsiasi giorno dalla pillola contenente solo progestinico (da un impianto o un sistema intrauterino nel giorno della sua rimozione; da un contraccettivo iniettabile nel giorno in cui sarebbe programmata l'iniezione successiva), ma in tutti questi casi occorre informare della necessità di usare un metodo a barriera supplementare per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse.
- *Dopo un aborto nel primo trimestre di gravidanza*
Si può iniziare immediatamente. In tal caso, non si devono prendere misure contraccettive supplementari.
- *Dopo il parto o un aborto nel secondo trimestre di gravidanza*
Occorre avvisare di iniziare tra il 21° e il 28° giorno dopo il parto o l'aborto nel secondo trimestre di gravidanza. Se si inizia più tardi, occorre informare della necessità di utilizzare un metodo a barriera per i primi 7 giorni. Tuttavia, se ha già avuto luogo un rapporto sessuale, la gravidanza deve essere esclusa prima dell'effettivo inizio del contraccettivo orale combinato oppure si deve attendere il primo ciclo mestruale.

Per le donne che allattano al seno, vedere paragrafo 4.6. "Fertilità, gravidanza e allattamento".

Gestione delle compresse dimenticate

Levonorgestrel e Etinilestradiolo Aurobindo Pharma Italia contiene una dose bassissima di entrambi gli ormoni e di conseguenza, se si salta una compressa, il margine di efficacia contraccettiva è ridotto.

Se si assume qualsiasi compressa con **meno di 12 ore** di ritardo, la protezione contraccettiva non è ridotta. Si deve assumere la compressa dimenticata non appena la si ricordi e si devono assumere le compresse successive all'orario consueto.

Se si assume qualsiasi compressa con **più di 12 ore** di ritardo, la protezione contraccettiva potrebbe essere ridotta. La gestione delle compresse dimenticate può essere guidata dalle due seguenti regole di base:

1. L'assunzione delle compresse non deve essere mai 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 possono essere dati i seguenti suggerimenti:

Prima settimana

L'ultima compressa dimenticata deve essere assunta non appena la si ricordi, anche se significa assumere due compresse contemporaneamente. Successivamente, occorre continuare ad assumere le compresse all'orario consueto. Per i 7 giorni successivi deve essere inoltre utilizzato un metodo a barriera, ad esempio un preservativo. Se ha avuto luogo un rapporto sessuale nei 7 giorni precedenti, va presa in considerazione la possibilità di una gravidanza. Maggiore è il numero di compresse dimenticate e più vicine sono alla fase di intervallo senza compresse, maggiore è il rischio di gravidanza.

Seconda settimana

L'ultima compressa dimenticata deve essere assunta non appena la si ricordi, anche se significa assumere due compresse contemporaneamente. Successivamente, occorre continuare ad assumere le compresse all'orario consueto. Non è necessario impiegare alcun metodo contraccettivo supplementare, a condizione che, nei 7 giorni precedenti alla prima compressa dimenticata, le compresse siano state assunte correttamente. Tuttavia, se le compresse dimenticate sono più di una, si deve raccomandare l'impiego di precauzioni supplementari per 7 giorni.

Terza settimana

Il rischio di affidabilità ridotta è elevato a causa dell'imminente intervallo di sette giorni senza compresse. Tuttavia, regolando lo schema di assunzione delle compresse, è ancora possibile prevenire la riduzione della protezione contraccettiva. Adottando una delle due opzioni seguenti, non è pertanto necessario prendere misure contraccettive supplementari, purché nei 7 giorni precedenti alla prima compressa dimenticata tutte le compresse siano state assunte correttamente. In caso contrario, ci si dovrà attenere alla prima di queste due opzioni e prendere inoltre precauzioni supplementari per i 7 giorni successivi.

1. L'ultima compressa dimenticata deve essere assunta non appena la si ricordi, anche se significa assumere due compresse contemporaneamente. Successivamente, occorre continuare ad assumere le compresse all'orario consueto. Il blister successivo deve essere iniziato non appena venga terminato quello in corso, ovvero senza intervallo tra i blister. È improbabile che si manifesti l'emorragia da interruzione fino alla fine del secondo blister, ma potrebbero verificarsi perdite o metrorragia da interruzione nei giorni di assunzione delle compresse.
2. È possibile in alternativa raccomandare di interrompere l'assunzione delle compresse del blister in corso. In tal caso, si dovrà attendere un intervallo di 7 giorni senza compresse, compresi i giorni delle compresse dimenticate, quindi si dovrà proseguire con il blister successivo.

Se vengono dimenticate più compresse e successivamente non si manifesta emorragia da interruzione nel primo intervallo normale senza compresse, va presa in considerazione la possibilità di una gravidanza.

Raccomandazioni in caso di disturbi gastrointestinali

In caso di gravi disturbi gastrointestinali (ad esempio vomito o diarrea), l'assorbimento potrebbe non essere completo e devono essere adottate misure contraccettive supplementari. Se entro 3-4 ore dall'assunzione della compressa si verifica vomito, deve essere assunta una nuova compressa (sostitutiva) non appena possibile. La nuova compressa deve essere assunta entro 12 ore dall'orario consueto di assunzione delle compresse, se possibile. Se sono trascorse più di 12 ore, si applica la raccomandazione relativa alle compresse dimenticate, riportata al paragrafo 4.2 "Gestione delle compresse dimenticate". Se non si desidera modificare lo schema abituale di assunzione delle compresse, si dovranno assumere le compresse necessarie da un altro blister.

Come posticipare una emorragia da interruzione

Per posticipare un ciclo, si deve continuare con un altro blister di Levonorgestrel e Etinilestradiolo Aurobindo Pharma Italia, saltando l'intervallo senza compresse. L'assunzione delle compresse può essere prolungata per quanto desiderato fino alla fine della seconda confezione. Durante questo periodo di tempo, è possibile che si manifestino metrorragia da interruzione o perdite. Dopo il consueto intervallo di 7 giorni senza compresse, si riprende regolarmente l'assunzione di Levonorgestrel e Etinilestradiolo Aurobindo Pharma Italia. Per spostare il ciclo mestruale in modo che abbia inizio un giorno della settimana diverso da quello consueto, si può raccomandare di abbreviare il successivo intervallo senza compresse di quanti giorni si desidera. Più breve è l'intervallo, maggiore è il rischio che non si verifichi l'emorragia da interruzione e si manifestino poi metrorragia da interruzione e perdite durante l'uso della confezione successiva (come quando si posticipa un ciclo).

Metodo di somministrazione

Uso orale

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi orali combinati (COC) non devono essere utilizzati in presenza di una qualsiasi delle condizioni elencate di seguito. Se una qualsiasi di queste condizioni compare per la prima volta durante l'uso del contraccettivo orale combinato, il medicinale deve essere interrotto immediatamente.

- Anamnesi o episodio in atto di trombosi venosa (trombosi venosa profonda, embolia polmonare).
- Anamnesi o episodio in atto di trombosi arteriosa (ad es. infarto miocardico).
- Presenza o anamnesi di prodromi di una trombosi (ad es. attacco ischemico transitorio, angina pectoris).
- Anamnesi o episodio in atto di accidente cerebrovascolare.
- La presenza di un fattore di rischio grave o di più fattori di rischio per la trombosi venosa o arteriosa può costituire altresì una controindicazione (vedere paragrafo 4.4):
 - Diabete mellito con sintomi vascolari
 - Ipertensione grave
 - Dislipoproteinemia grave.
- Predisposizione ereditaria o acquisita per la trombosi venosa o arteriosa, quale resistenza alla proteina C attivata, deficit di antitrombina III, deficit di proteina C, deficit di proteina S, iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, anticoagulante lupoide).
- Pancreatite o anamnesi di pancreatite se associata a ipertrigliceridemia grave.
- Presenza o anamnesi di epatopatia grave, finché i valori di funzionalità epatica non sono tornati nella norma.
- Presenza o anamnesi di tumori epatici (benigni o maligni).
- Malignità accertate o sospette da ormoni sessuali steroidei (ad esempio degli organi genitali o della mammella).
- Sanguinamento vaginale non diagnosticato.
- Anamnesi di emicrania con sintomi neurologici focali.
- Amenorrea di causa sconosciuta.
- Ipersensibilità ai principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze

In presenza di una qualsiasi delle condizioni/fattori di rischio sotto citati, i benefici dell'uso del contraccettivo orale combinato devono essere valutati alla luce dei possibili rischi per ogni singola donna e discussi con lei prima che decida di iniziare a utilizzare il medicinale. In caso di aggravamento, esacerbazione o prima comparsa di una qualsiasi di queste condizioni o di questi fattori di rischio, la donna deve rivolgersi al proprio medico. Il medico deciderà se l'uso del contraccettivo orale combinato deve essere continuato.

Disturbi del sistema circolatorio

Studi epidemiologici hanno mostrato che l'incidenza di tromboembolia venosa (TEV) nelle donne che utilizzano contraccettivi orali a basso contenuto di estrogeno (<50 µg di etinilestradiolo) varia circa da 20 a 40 casi per 100.000 anni-persona, ma questa stima del rischio cambia a seconda del progestinico. Ciò rispetto a un'incidenza di 5 - 10 casi per 100,000 anni-persona per le non utilizzatrici. L'uso di qualsiasi contraccettivo orale combinato comporta un aumento del rischio di TEV rispetto al non utilizzo.

L'aumento del rischio di TEV è massimo durante il primo anno di utilizzo di un contraccettivo orale combinato. Questo rischio maggiore è inferiore al rischio di TEV associato alla gravidanza, per il quale si stimano 60 casi ogni 100,000 gravidanze. La TEV è letale nell'1-2% dei casi.

Il rischio assoluto globale (incidenza) di TEV per i contraccettivi orali combinati contenenti levonorgestrel con 30 µg di etinilestradiolo è di circa 20 casi per 100,000 anni-persona di utilizzo.

Studi epidemiologici hanno inoltre collegato l'uso dei contraccettivi orali combinati a un aumento del rischio di infarto miocardico, di attacco ischemico transitorio e di ictus.

Molto raramente è stata riferita trombosi in altri vasi sanguigni, ad es. vene e arterie epatiche, mesenteriche, renali o retiniche, nelle donne che fanno uso della pillola contraccettiva. Non vi è consenso in merito al fatto che la comparsa di questi eventi sia associata all'uso dei contraccettivi ormonali.

I sintomi di eventi trombotici/tromboembolici venosi o arteriosi o di accidenti cerebrovascolari possono comprendere:

- dolore e/o gonfiore insolito monolaterale di una gamba;
- grave dolore improvviso al torace, irradiato o meno al braccio sinistro;
- mancanza di respiro improvvisa;
- comparsa improvvisa di tosse;
- cefalea insolita, grave e prolungata;
- prima comparsa oppure peggioramento dell'emicrania;
- perdita improvvisa della vista, parziale o totale;
- diplopia;
- linguaggio indistinto o afasia;
- vertigini;
- collasso con o senza crisi convulsive focali;
- debolezza o intorpidimento molto pronunciato, che interessa improvvisamente un lato o una parte del corpo;
- disturbi motori;
- addome "acuto".

La comparsa di uno o più di questi sintomi potrebbe costituire motivo per l'immediata sospensione di Levonorgestrel e Etinilestradiolo Aurobindo Pharma Italia.

Il rischio di complicazioni tromboemboliche venose in chi utilizza contraccettivi orali combinati aumenta con:

- l'avanzare dell'età;
- anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o genitore, insorta a un'età relativamente giovane). Se si sospetta una predisposizione ereditaria, è necessario il consulto di uno specialista prima di decidere se usare qualsiasi contraccettivo orale combinato;
- immobilizzazione prolungata, intervento chirurgico maggiore, qualsiasi intervento chirurgico agli arti inferiori o trauma maggiore. In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso della pillola (in caso di intervento chirurgico di elezione almeno quattro settimane prima) e non riprenderlo fino a due settimane dopo la rimobilizzazione completa. Prendere in considerazione il trattamento antitrombotico nel caso in cui la pillola non sia stata preventivamente sospesa;
- obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m²);
- Non vi è consenso sul possibile ruolo delle vene varicose e della tromboflebite superficiale nell'insorgenza o nella progressione della trombosi venosa.

Il rischio di complicazioni tromboemboliche arteriose o di accidente cerebrovascolare con l'uso di contraccettivi orali combinati aumenta con:

- avanzare dell'età;
- fumo (alle donne di età superiore ai 35 anni deve essere caldamente consigliato di non fumare se desiderano utilizzare un contraccettivo orale combinato);
- dislipoproteinemia;
- ipertensione;
- emicrania, in particolare con sintomi neurologici focali;
- cardiopatia valvolare;
- fibrillazione atriale.

La presenza di un fattore di rischio serio o di più fattori di rischio per la malattia rispettivamente venosa o arteriosa può costituire anch'essa una controindicazione. Deve essere inoltre presa in considerazione la possibilità di una terapia anticoagulante. Le donne che fanno uso di contraccettivi orali combinati devono essere espressamente informate della necessità di rivolgersi al proprio medico in caso di possibili sintomi di trombosi. In caso di trombosi sospetta o accertata, l'uso del contraccettivo orale combinato deve essere interrotto. A causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarinici), deve essere iniziata una contraccettione alternativa adeguata.

Si deve tenere conto dell'aumento del rischio di tromboembolia nel puerperio (vedere paragrafo 4.6 "Fertilità, gravidanza e allattamento").

Altre condizioni mediche che sono state associate a eventi avversi di tipo vascolare comprendono diabete mellito, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremico-emolitica, malattia infiammatoria intestinale cronica (morbo di Crohn o colite ulcerosa) e anemia a cellule falciformi.

Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'utilizzo di un contraccettivo orale combinato (che potrebbe essere un prodromo di un evento cerebrovascolare) potrebbe costituire motivo per l'immediata sospensione del contraccettivo.

Tumori

In alcuni studi epidemiologici è stato riferito un aumento del rischio di carcinoma della cervice in chi utilizza a lungo termine contraccettivi orali combinati, ma continua a esserci controversia sulla misura in cui questi risultati siano attribuibili agli effetti di confondimento del comportamento sessuale e ad altri fattori quale il papilloma virus umano (HPV).

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha mostrato un lieve aumento del rischio relativo (RR=1.24) di carcinoma mammario tra le donne che stanno utilizzando contraccettivi orali combinati. Questo aumento del rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi

all'interruzione del contraccettivo orale combinato. Poiché il carcinoma mammario è raro tra le donne di età inferiore ai 40 anni, il maggior numero di diagnosi di carcinoma mammario tra chi sta utilizzando o ha utilizzato di recente contraccettivi orali combinati è esiguo rispetto al rischio globale di carcinoma mammario. Questi studi non forniscono evidenze per un rapporto causa-effetto.

Il pattern osservato di aumento del rischio potrebbe essere dovuto a una diagnosi più precoce di carcinoma mammario in chi fa uso di contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici dei contraccettivi orali combinati o a un insieme di entrambi i fattori. I carcinomi mammari diagnosticati in chi fa uso di contraccettivi orali combinati tendono a essere clinicamente meno avanzati rispetto a quelli diagnosticati in donne che non hanno mai utilizzato questi contraccettivi.

In casi rari, sono stati riferiti tumori benigni del fegato e, in casi ancora più rari, tumori maligni del fegato in chi fa uso di contraccettivi orali combinati. In casi isolati, questi tumori hanno causato emorragie intra-addominali potenzialmente letali. Se una donna che assume un contraccettivo orale combinato dovesse presentare grave dolore addominale nella parte alta dell'addome, ingrossamento epatico o segni indicativi di emorragia intra-addominale, nella diagnosi differenziale deve essere presa in considerazione la possibilità di un tumore epatico.

Altre condizioni

Le donne con ipertrigliceridemia, o anamnesi familiare di questo disturbo, possono essere a maggior rischio di pancreatite quando assumono contraccettivi orali combinati.

Sebbene siano stati riscontrati lievi aumenti della pressione arteriosa in molte donne che assumono contraccettivi orali combinati, gli aumenti clinicamente rilevanti sono rari. Solo in questi casi rari è giustificata un'interruzione immediata del contraccettivo orale combinato. Se, durante l'uso di un contraccettivo orale combinato in presenza di ipertensione pre-esistente, valori costantemente elevati della pressione arteriosa o un aumento significativo della pressione arteriosa non rispondono adeguatamente al trattamento antipertensivo, il contraccettivo orale combinato deve essere interrotto. Se considerato opportuno, l'uso del contraccettivo orale combinato può essere ripreso se la terapia antipertensiva permette di raggiungere valori di normotensione.

Durante la gravidanza e l'uso di contraccettivi orali combinati sono stati riferiti la comparsa o il peggioramento delle seguenti condizioni, ma l'evidenza di correlazione con i contraccettivi orali combinati non è conclusiva: ittero e/o prurito correlato a colestasi, calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitico-uremica, corea di Sydenham, herpes gestationis e perdita di udito correlata a otosclerosi.

Nelle donne con angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi di angioedema.

Disturbi acuti o cronici della funzionalità epatica potrebbero richiedere l'interruzione dell'uso del contraccettivo orale combinato fino a quando i marcatori di funzionalità epatica non rientrino nella norma. La ricomparsa di ittero colestatico e/o prurito correlato a colestasi, manifestatosi in precedenza durante la gravidanza o durante l'uso precedente di steroidi sessuali, richiede l'interruzione dei contraccettivi orali combinati.

Sebbene i contraccettivi orali combinati possano esercitare un effetto sull'insulino-resistenza periferica e sulla tolleranza al glucosio, non esiste evidenza della necessità di modificare il regime terapeutico nelle donne diabetiche che utilizzano contraccettivi orali combinati a basso dosaggio (contenenti < 0.05 mg di etinilestradiolo). Le donne diabetiche devono tuttavia essere attentamente tenute sotto osservazione, in particolare nelle fasi iniziali di utilizzo del contraccettivo orale combinato.

Durante l'uso di contraccettivi orali combinati è stato riferito il peggioramento della depressione endogena, dell'epilessia, del morbo di Crohn e della colite ulcerosa.

Può manifestarsi occasionalmente cloasma, specialmente nelle donne con anamnesi di cloasma gravidico. Durante l'assunzione di contraccettivi orali combinati, le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette.

Visite mediche/consulti

Prima dell'inizio o della ripresa di Levonorgestrel e Etinilestradiolo Aurobindo Pharma Italia occorre raccogliere un'anamnesi medica completa (compresa quella familiare) ed escludere lo stato di gravidanza. Deve essere misurata la pressione arteriosa e deve essere eseguito un esame obiettivo, guidato dalle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dalle avvertenze (vedere paragrafo 4.4.). È necessario inoltre istruire a leggere attentamente il foglio illustrativo e a seguire le raccomandazioni fornite. La frequenza e la natura delle visite mediche devono basarsi su linee guida consolidate e devono essere adattate ai singoli casi.

È necessario avvisare che i contraccettivi orali non proteggono nei confronti dell'infezione da HIV (AIDS), né di altre malattie a trasmissione sessuale.

Riduzione dell'efficacia

L'efficacia dei contraccettivi orali combinati può essere ridotta in caso, ad esempio, di dimenticanza di compresse attive (vedere paragrafo 4.2), di disturbi gastrointestinali durante l'assunzione di compresse attive (vedere paragrafo 4.2) o di assunzione concomitante di altri farmaci (vedere paragrafo 4.5).

Riduzione del controllo del ciclo mestruale

Con tutti i contraccettivi orali combinati può manifestarsi emorragia irregolare (perdite o metrorragia da interruzione), in particolare durante i primi mesi di utilizzo. La valutazione di qualsiasi emorragia irregolare è pertanto significativa solo dopo un intervallo di adattamento di circa tre cicli.

Se le irregolarità persistono o si manifestano dopo cicli precedentemente regolari, vanno prese in considerazione cause non ormonali e sono indicate misure diagnostiche adeguate per escludere la presenza di malignità o di uno stato di gravidanza. Queste misure possono comprendere il raschiamento.

In alcune donne, durante l'intervallo senza compresse potrebbe non manifestarsi l'emorragia da interruzione. Se il contraccettivo orale combinato è stato assunto rispettando le istruzioni riportate nel paragrafo 4.2, è improbabile che sia in corso una gravidanza. Tuttavia, se il contraccettivo orale combinato non è stato assunto rispettando queste istruzioni precedentemente alla prima mancata emorragia da interruzione o in caso in cui le emorragie da interruzione non verificatesi siano due, è necessario escludere lo stato di gravidanza prima di continuare l'assunzione del contraccettivo orale combinato.

Avvertenze sugli eccipienti

La compressa contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Il rivestimento in film contiene rosso alluminio (E129) e lecitina di soia che potrebbero causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nota: occorre consultare le informazioni di prescrizione dei medicinali concomitanti per individuare possibili interazioni.

Influenza di altri medicinali su Levonorgestrel e Etinilestradiolo Aurobindo Pharma Italia

Le interazioni tra i contraccettivi orali e altri medicinali possono indurre metrorragia da interruzione e/o fallimento della contraccezione. In letteratura sono state riferite le seguenti interazioni.

Le donne in trattamento con uno qualsiasi dei seguenti medicinali devono utilizzare temporaneamente un metodo a barriera o un altro metodo di contraccezione oltre al contraccettivo orale combinato. Con i farmaci induttori degli enzimi epatici, il metodo a barriera deve essere utilizzato durante l'intero periodo di somministrazione del farmaco concomitante e per 28 giorni dopo la sua interruzione.

Metabolismo epatico

Possono verificarsi interazioni con farmaci induttori degli enzimi epatici, che possono determinare aumento della clearance degli ormoni sessuali [ad es. fenitoina, barbiturici, primidone, carbamazepina, rifampicina, bosentan, nelfinavir ed eventualmente anche oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e prodotti contenenti erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)]. L'induzione enzimatica massima si osserva in genere dopo circa 10 giorni, ma successivamente può durare per almeno 4 settimane dopo l'interruzione della terapia farmacologica.

È stato segnalato che anche gli inibitori della proteasi dell'HIV (ad es. ritonavir) e gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (ad es. nevirapina), nonché la loro associazione, possono aumentare il metabolismo epatico.

I contraccettivi orali possono interferire con il metabolismo di determinati altri farmaci. Con la somministrazione concomitante con contraccettivi orali è stato riferito un aumento delle concentrazioni plasmatiche di ciclosporina. È stato dimostrato che i contraccettivi orali combinati inducono il metabolismo della lamotrigina, determinando concentrazioni plasmatiche sub-terapeutiche di quest'ultima.

Analisi di laboratorio

L'uso di contraccettivi steroidei può influenzare i risultati di determinate analisi di laboratorio, tra cui i parametri biochimici della funzionalità epatica, tiroidea, surrenale e renale, i livelli plasmatici di proteine (vettore), ad es. globulina legante i corticosteroidi e frazioni di lipidi/lipoproteine, parametri del metabolismo dei carboidrati e parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le alterazioni rimangono in genere entro l'intervallo normale di laboratorio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Levonorgestrel e Etinilestradiolo Aurobindo Pharma Italia non è indicato durante la gravidanza.

Se durante il trattamento con Levonorgestrel e Etinilestradiolo Aurobindo Pharma Italia si instaura una gravidanza, il medicinale deve essere immediatamente sospeso. Studi epidemiologici approfonditi non hanno rivelato né un aumento del rischio di difetti congeniti nei bambini nati da donne che hanno utilizzato contraccettivi orali combinati prima della gravidanza, né effetti teratogeni con l'assunzione non intenzionale di pillole contraccettive nelle fasi iniziali della gravidanza.

Allattamento

L'allattamento al seno può essere influenzato dai contraccettivi orali combinati in quanto possono ridurre la quantità del latte materno e modificarne la composizione. L'uso dei contraccettivi orali combinati deve pertanto essere sconsigliato fino al completo svezzamento del bambino. Piccole quantità di contraccettivi steroidei e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte materno durante l'uso dei contraccettivi orali combinati. Queste quantità possono causare effetti sul bambino.

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

Levonorgestrel e Etinilestradiolo Aurobindo Pharma Italia non altera, o altera in modo trascurabile, la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La reazione avversa al farmaco più comune è la cefalea (nel 17 – 24% delle utilizzatrici di Levonorgestrel e Etinilestradiolo Aurobindo Pharma Italia).

Durante l'uso di etinilestradiolo/levonorgestrel sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati:

Classificazione per sistemi e organi	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raro (>1/10000, 1/1000)
Disturbi del sistema immunitario			ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		ritenzione di liquidi	
Disturbi psichiatrici	umore depresso, alterazioni dell'umore	diminuzione della libido	aumento della libido
Patologie del sistema nervoso	cefalea	emicrania	
Patologie dell'occhio			intolleranza alle lenti a contatto
Patologie gastrointestinali	nausea, dolore addominale	vomito, diarrea	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		eruzione cutanea, orticaria	eritema nodoso, eritema multiforme
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	dolorabilità mammaria, dolore mammario	ingrossamento mammario	secrezione mammaria, secrezione vaginale
Esami diagnostici	aumento ponderale		calo ponderale

In donne che utilizzano contraccettivi orali combinati sono stati segnalati i seguenti eventi avversi seri, illustrati al paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”:

- Disturbi tromboembolici venosi;
- Disturbi tromboembolici arteriosi;
- Ipertensione;
- Tumori epatici;
- Morbo di Crohn, colite ulcerosa, epilessia, emicrania, endometriosi, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistemico, herpes gestationis, corea di Sydenham, sindrome emolitico-uremica, ittero colestatico.

La frequenza della diagnosi di carcinoma mammario è lievemente maggiore tra chi utilizza contraccettivi orali. Poiché il carcinoma mammario è raro tra le donne di età inferiore ai 40 anni, questo maggior numero è esiguo rispetto al rischio globale di carcinoma mammario. Il rapporto causa-effetto con l'uso di contraccettivi orali combinati non è noto. Per ulteriori informazioni, vedere i paragrafi 4.3 “Controindicazioni” e 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”.

Nelle donne con angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi di angioedema.

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 di segnalazione all’indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati effetti avversi seri a seguito di sovradosaggio. Sulla base dell’esperienza generale con i contraccettivi orali combinati, in questa circostanza potrebbero verificarsi i seguenti sintomi: nausea, vomito e, nelle ragazze giovani, lieve sanguinamento vaginale. Non vi sono antidoti e l’ulteriore trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: associazioni fisse di progestinici ed estrogeni.

Codice ATC: G03AA07

L’effetto contraccettivo dei contraccettivi orali combinati si basa sull’interazione di vari fattori. Tra questi, i più importanti sono l’inibizione dell’ovulazione e le alterazioni del muco cervicale.

Sono stati condotti studi clinici in 2498 donne di età compresa tra i 18 e i 40 anni. L’indice di Pearl globale calcolato sulla base di tali studi clinici è stato 0.69 (intervallo di confidenza al 95% 0.30-1.36) su 15.026 cicli di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Etinilestradiolo

Assorbimento

L’etinilestradiolo somministrato per via orale viene assorbito rapidamente e completamente. Il picco delle concentrazioni sieriche di circa 50 pg/ml viene raggiunto entro 1-2 ore

dall'assunzione di una compressa di Levonorgestrel e Etinilestradiolo Aurobindo Pharma Italia. Durante l'assorbimento e il metabolismo epatico di primo passaggio, l'etinilestradiolo subisce un intenso metabolismo, che determina una biodisponibilità orale media di circa il 45% (variabilità interindividuale 20-65% circa).

Distribuzione

L'etinilestradiolo si lega ampiamente (circa al 98%) ma in modo aspecifico all'albumina sierica e induce un aumento delle concentrazioni sieriche della globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). Il volume apparente di distribuzione dell'etinilestradiolo è 2.8-8.6 l/kg.

Biotrasformazione

L'etinilestradiolo è soggetto a coniugazione pre-sistemica nelle mucose dell'intestino tenue e nel fegato. L'etinilestradiolo viene metabolizzato principalmente per idrossilazione degli aromatici, che determina la formazione di vari metaboliti idrossilati e metilati presenti come metaboliti liberi oppure sotto forma di glucuronide o coniugati solforilati nel siero. La velocità di clearance metabolica dal siero è di 2.3-7 ml/min/kg.

Eliminazione

I livelli sierici di etinilestradiolo diminuiscono in due fasi caratterizzate da emivite rispettivamente di circa 1 ora e di circa 10-20 ore.

L'etinilestradiolo non viene escreto in forma immodificata. I suoi metaboliti vengono escreti con un rapporto urinario-biliare di 4:6 e l'emivita è di circa 1 giorno.

Condizioni allo stato stazionario

La concentrazione sierica di etinilestradiolo aumenta di circa due volte dopo l'uso continuato delle compresse di Levonorgestrel e Etinilestradiolo Aurobindo Pharma Italia. In considerazione dell'emivita variabile della fase terminale nella clearance sierica e della somministrazione giornaliera, le condizioni di stato stazionario vengono raggiunte entro una settimana circa.

Levonorgestrel

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il levonorgestrel viene assorbito rapidamente e completamente. Il picco delle concentrazioni sieriche di circa 2.3 ng/ml viene raggiunto entro 1.3 ore dall'assunzione di una compressa di Levonorgestrel e Etinilestradiolo Aurobindo Pharma Italia. La biodisponibilità assoluta è quasi del 100%.

Distribuzione

Il levonorgestrel si lega all'albumina sierica e alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). Solo l'1.1% delle concentrazioni sieriche totali di farmaco è presente come steroide libero, circa il 65% è legato specificamente alle SHBG e circa il 35% è legato aspecificamente all'albumina. L'aumento delle concentrazioni di SHBG indotto dall'etinilestradiolo influenza la distribuzione relativa del levonorgestrel in diverse frazioni di proteine. L'induzione della proteina legante causa un aumento della frazione legata alle SHBG e una diminuzione della frazione legata all'albumina. Il volume di distribuzione apparente di levonorgestrel è 129 l dopo una singola dose.

Biotrasformazione

Il levonorgestrel viene completamente metabolizzato dalle vie tipiche del metabolismo degli steroidi. La velocità di clearance metabolica dal siero è di circa 1.0 ml/min/kg.

Eliminazione

I livelli sierici di levonorgestrel diminuiscono in due fasi. La fase terminale è caratterizzata da un'emivita di circa 25 ore. Il levonorgestrel non viene escreto in forma immodificata. I suoi metaboliti vengono escreti a un rapporto urinario-biliare (feci) di circa 1:1. L'emivita di escrezione dei metaboliti è di circa 1 giorno.

Stato stazionario

Durante l'uso continuato delle compresse di Levonorgestrel e Etinilestradiolo Aurobindo Pharma Italia, i livelli sierici di levonorgestrel aumentano di circa tre volte, raggiungendo condizioni di stato stazionario durante la seconda metà del ciclo di trattamento. La farmacocinetica di levonorgestrel è influenzata dai livelli sierici di SHBG che, durante l'utilizzo di estradiolo, aumentano di 1.5-1.6 volte. Pertanto, allo stato stazionario, la velocità di clearance dal siero e il volume di distribuzione risultano lievemente ridotti (0.7 ml/min/kg e circa 100 l).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici (tossicità generale, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità per la riproduzione) non hanno mostrato altri effetti oltre a quelli che possono essere spiegati in base al profilo ormonale noto dell'etinilestradiolo e del levonorgestrel.

Occorre tuttavia tenere presente che gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di determinati tessuti e tumori dipendenti dagli ormoni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio anidro
Povidone K-30 (E1201)
Magnesio stearato (E572)
Sistema di rivestimento:
- Alcol polivinilico
- Talco (E553b)
- Titanio diossido (E171)
- Glicole polietilenico 3350
- Rosso alluminio (E129)
- Lecitina (E322)
- Ferro ossido rosso (E172)
Blu alluminio (E132).

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 della confezione

Blister di alluminio perforabile con pellicola in PVC/PVDC.

È disponibile in confezioni da 1, 3 e 6 confezioni (blister con calendario), ciascuno contenente 21 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
Via San Giuseppe n. 102,
21047 Saronno (VA)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042330011 - "0,10 mg/0,02 mg compresse rivestite con film" 1 x 21 compresse in blister PVC/PVDC/Al con calendario

042330023 - "0,10 mg/0,02 mg compresse rivestite con film" 3 x 21 compresse in blister PVC/PVDC/Al con calendario

042330035 - "0,10 mg/0,02 mg compresse rivestite con film" 6 x 21 compresse in blister PVC/PVDC/Al con calendario

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

14 Febbraio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO