

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Maexeni 0,02 mg/0,1 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 microgrammi di levonorgestrel e 20 microgrammi di etinilestradiolo.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni compressa contiene 58,38 mg di lattosio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Comprese rivestite con film, di colore rosa, rotonde, biconvesse, con impresso 'LE6' su un lato e lisce sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione orale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Come usare Maexeni

Le compresse devono essere assunte per via orale nell'ordine indicato sulla confezione del blister, all'incirca alla stessa ora ogni giorno, se necessario insieme ad una bevanda. Assumere ogni giorno una compressa per 21 giorni consecutivi. Ogni confezione successiva deve essere iniziata dopo un'interruzione di 7 giorni durante la quale, di solito, si verifica un'emorragia da sospensione.

Il sanguinamento inizia di solito entro 2-3 giorni dopo l'ultima compressa e potrebbe non essersi concluso prima che venga iniziata la confezione successiva.

Come iniziare l'assunzione di Maexeni

- Nessun trattamento contraccettivo ormonale precedente (nell'ultimo mese)
L'assunzione della compressa deve avvenire il 1° giorno del normale ciclo mestruale (ossia il primo giorno di sanguinamento mestruale). È possibile iniziare anche tra il 2° e 5° giorno del ciclo ma, in tal caso, si raccomanda di impiegare anche un metodo contraccettivo di barriera per i primi 7 giorni del primo ciclo.

- Passaggio da un altro contraccettivo ormonale di tipo combinato (contraccettivo orale combinato , anello vaginale, cerotto transdermico)
L'assunzione di Maexeni deve essere iniziata preferibilmente il giorno dopo l'ultima compressa attiva del precedente contraccettivo orale combinato (o dopo la rimozione dell'anello o del cerotto), tuttavia al più tardi il giorno dopo il consueto intervallo senza compressa (senza anello, senza cerotto) o l'ultima compressa di placebo del precedente contraccettivo ormonale.
- Passaggio da un contraccettivo contenente solo progestinico (pillola orale, iniezione, impianto) o da un sistema intrauterino (IUS)
Il passaggio dalle pillole di solo progestinico a Maexeni può avvenire in qualunque giorno (nel caso di un impianto o IUS, il passaggio deve essere effettuato nel giorno della sua rimozione; nel caso di un'iniezione, il passaggio deve essere effettuato alla data in cui si sarebbe praticata l'iniezione successiva) ma, in tutti questi casi, si consiglia di ricorrere ad un ulteriore metodo contraccettivo di barriera nei primi 7 giorni di assunzione delle compresse.
- Dopo un aborto al primo trimestre
L'assunzione delle compresse può iniziare immediatamente. In tal caso non sono necessarie ulteriori misure contraccettive.
- Dopo un parto o un aborto al secondo trimestre
Per l'allattamento vedere il paragrafo 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento.
L'assunzione delle compresse rivestite con film viene iniziata da 21 a 28 giorni dopo il parto o l'aborto al secondo trimestre. Se viene iniziata dopo, deve essere usato anche un metodo di barriera per i primi 7 giorni di assunzione della compressa. Se la donna ha già avuto rapporti sessuali, deve essere esclusa una gravidanza o si deve attendere la comparsa del successivo ciclo mestruale, prima di iniziare effettivamente l'assunzione del contraccettivo orale combinato.

Mancata assunzione delle compresse

Le seguenti raccomandazioni si applicano in caso di mancata assunzione delle compresse con principio attivo:

Maexeni contiene una dose molto bassa di entrambi gli ormoni e, di conseguenza, se non viene assunta una compressa, il margine di efficacia contraccettiva è basso. Se il ritardo nell'assunzione di una qualunque compressa rivestita con film è **inferiore alle 12 ore**, la protezione contraccettiva non risulta ridotta. La donna deve assumere la compressa appena se ne ricorda e continuare ad assumere le successive compresse alla solita ora.

Se il ritardo nell'assunzione di una qualunque compressa rivestita con film è **superiore alle 12 ore**, la protezione contraccettiva può risultare ridotta.

Le seguenti due regole di base si applicano quando in caso di mancata assunzione delle compresse:

1. L'assunzione delle compresse non deve mai essere interrotta per più di 7 giorni.
2. Una soppressione adeguata dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio richiede 7 giorni di assunzione ininterrotta delle compresse.

In base a ciò può essere consigliato quanto segue per la pratica giornaliera:

Prima settimana

La donna deve assumere l'ultima compressa rivestita con film dimenticata appena se ne ricorda, anche se questo significa dover prendere due compresse rivestite con film contemporaneamente. In seguito, dovrà continuare ad assumere le compresse rivestite con film all'ora consueta. Inoltre, nei successivi

7 giorni deve essere impiegato un metodo contraccettivo di barriera, ad esempio un profilattico. Se la donna ha avuto rapporti sessuali nei 7 giorni precedenti la mancata assunzione della compressa rivestita con film, deve essere considerata la possibilità di una gravidanza. Maggiore è il numero di compresse rivestite con film dimenticate e più vicine sono all'intervallo senza compressa, maggiore è il rischio di una gravidanza.

Seconda settimana

La donna deve assumere l'ultima compressa rivestita con film dimenticata appena se ne ricorda, anche se questo significa dover prendere due compresse rivestite con film contemporaneamente. In seguito, dovrà continuare ad assumere le compresse rivestite con film all'ora consueta. Non è necessario impiegare alcun metodo contraccettivo aggiuntivo, a condizione che, nei 7 giorni precedenti la prima compressa rivestita con film dimenticata, abbia assunto le compresse correttamente. Se non ha assunto le compresse rivestite con film in modo corretto, o se ha dimenticato più di una compressa, deve essere raccomandato l'impiego di precauzioni contraccettive aggiuntive per i successivi 7 giorni.

Terza settimana

Considerata l'imminenza dell'intervallo di 7 giorni senza compressa, il rischio di ridotta affidabilità contraccettiva è maggiore.

Tuttavia, modificando lo schema posologico si può ancora prevenire la riduzione della protezione contraccettiva. Adottando il seguente consiglio non vi è necessità di usare metodi contraccettivi aggiuntivi purché nei 7 giorni precedenti la prima compressa rivestita con film dimenticata tutte le compresse rivestite con film siano state prese correttamente. In caso contrario la donna deve seguire la prima delle due opzioni e deve usare anche precauzioni contraccettive aggiuntive nei successivi 7 giorni.

1. La donna deve assumere l'ultima compressa rivestita con film dimenticata appena se ne ricorda, anche se questo significa dover prendere due compresse rivestite con film contemporaneamente. In seguito, dovrà continuare ad assumere le compresse rivestite con film all'ora consueta. La confezione successiva deve essere iniziata subito dopo aver terminato la confezione in corso, cioè senza osservare l'intervallo senza compressa. È probabile che non si verifichi emorragia da sospensione fino alla fine della seconda confezione, tuttavia, durante l'assunzione delle compresse, possono presentarsi spotting o metrorragia da interruzione.

2. È anche possibile sospendere l'assunzione delle compresse rivestite con film della confezione in corso. La donna deve allora osservare un intervallo di 7 giorni senza compressa, compresi quelli nei quali sono state dimenticate compresse rivestite con film, e poi proseguire con una nuova confezione.

Qualora siano state dimenticate compresse rivestite con film e nel primo regolare intervallo senza compressa non si verifichi emorragia da sospensione, deve essere considerata l'eventualità di una gravidanza.

Raccomandazioni in caso di disturbi gastrointestinali

In caso di gravi sintomi gastrointestinali, l'assorbimento dei principi attivi potrebbe non essere completo e devono essere adottate misure contraccettive aggiuntive.

Se il vomito o la diarrea grave si verificano entro 3-4 ore dall'assunzione della compressa rivestita con film, la donna deve seguire la raccomandazione fornita in caso di mancata assunzione delle compresse rivestite con film. Se la donna non vuole cambiare il suo normale schema di assunzione delle compresse, deve prendere una compressa rivestita con film aggiuntiva da un'altra confezione.

Come modificare l'inizio di un ciclo mestruale o ritardarlo.

Per ritardare un ciclo mestruale la donna deve iniziare ad assumere una nuova confezione non appena finita la confezione corrente, senza interruzione.

I cicli possono essere ritardati per quanti giorni si desidera ma non più a lungo della fine della seconda confezione. In questo periodo la donna può avere metrorragia da interruzione o spotting. L'assunzione regolare di Maexeni è poi ripresa dopo il consueto intervallo libero da compresse di 7 giorni.

Se la donna vuole cambiare la data di inizio del suo ciclo mestruale con un altro giorno della settimana, le può essere consigliato di accorciare l'intervallo senza compresse di quanti giorni vuole. Tanto più corto è l'intervallo, tanto più alto è il rischio che non ci sia emorragia da interruzione e che la donna abbia metrorragia da interruzione o spotting durante l'assunzione della seconda confezione (come quando si ritarda un ciclo).

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi orali di tipo combinato non devono essere usati in presenza di una qualsiasi delle condizioni elencate di seguito. Se una delle seguenti situazioni si verifica per la prima volta durante l'uso del COC, il medicinale deve essere immediatamente interrotto.

Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)

- Tromboembolia venosa - TEV in atto (curata con anticoagulanti) o pregressa (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP])
 - Predisposizione nota ereditaria o acquisita alla tromboembolia venosa, come la resistenza all'APC (compreso il fattore V di Leiden), carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S
 - Intervento chirurgico importante con immobilità prolungata (vedere paragrafo 4.4)
 - Alto rischio di tromboembolia venosa a causa della presenza di fattori di rischio multipli (vedere paragrafo 4.4)
- Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)
 - Tromboembolia arteriosa - trombosi arteriosa in atto o pregressa, (ad esempio infarto miocardico) o sintomi prodromici (ad esempio angina pectoris)
 - Malattia cerebrovascolare - ictus in atto o pregresso o sintomi prodromici (ad esempio attacco ischemico transitorio, AIT)
 - Predisposizione nota ereditaria o acquisita alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, anticoagulante lupoide).
 - Anamnesi di emicrania con sintomi focali neurologici.
 - Alto rischio di tromboembolia arteriosa dovuta a fattori di rischio multipli (vedere paragrafo 4.4) o alla presenza di un fattore di rischio grave quale:
 - o diabete mellito con sintomi vascolari
 - o ipertensione grave
 - o dislipoproteinemia grave
 - Pancreatite o anamnesi di tale condizione, se associata a ipertrigliceridemia grave

- Malattia epatica grave, attuale o pregressa, se i valori della funzione epatica non sono tornati normali
- Presenza o anamnesi di tumore epatico (benigno o maligno)
- Patologie maligne steroideo-dipendenti accertate o sospette (ad esempio degli organi genitali o del seno)
- Sanguinamento vaginale di natura non accertata
- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze

In presenza di una delle condizioni o fattori di rischio sotto riportati, valutare con la donna l'idoneità all'uso di Maexeni.

In caso di peggioramento o insorgenza di una di queste condizioni o fattori di rischio, consigliare alla donna di contattare il medico per determinare se l'uso di Maexeni debba essere interrotto.

• *Disturbi circolatori*

Anche la presenza di un fattore di rischio grave o di fattori di rischio multipli, rispettivamente per la malattia venosa o arteriosa, può costituire una controindicazione. Deve anche essere presa in considerazione la possibilità di una terapia anticoagulante. Le utilizzatrici di contraccettivi orali combinati devono essere specificamente indirizzate a contattare il 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 degli effetti teratogeni della terapia anticoagulante (cumarine) deve essere iniziato un metodo contraccettivo alternativo.

Deve essere tenuto in considerazione l'aumentato rischio di tromboembolismo durante il puerperio (vedere paragrafo 4.6 Fertilità, Gravidanza e allattamento).

Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) porta ad un aumentato rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso. **I prodotti contenenti levonorgestrel, norgestimate o noretisterone sono associati al rischio più basso di TEV. La decisione di assumere Maexeni deve essere presa solo dopo una valutazione con la donna per assicurarsi che comprenda il rischio di TEV con Maexeni, come i propri fattori di rischio attuali influenzino questo rischio e che il rischio di TEV è maggiore nel primo anno di utilizzo. Vi è inoltre evidenza che il rischio aumenti quando un contraccettivo ormonale combinato viene iniziato nuovamente dopo un intervallo di 4 settimane o maggiore.**

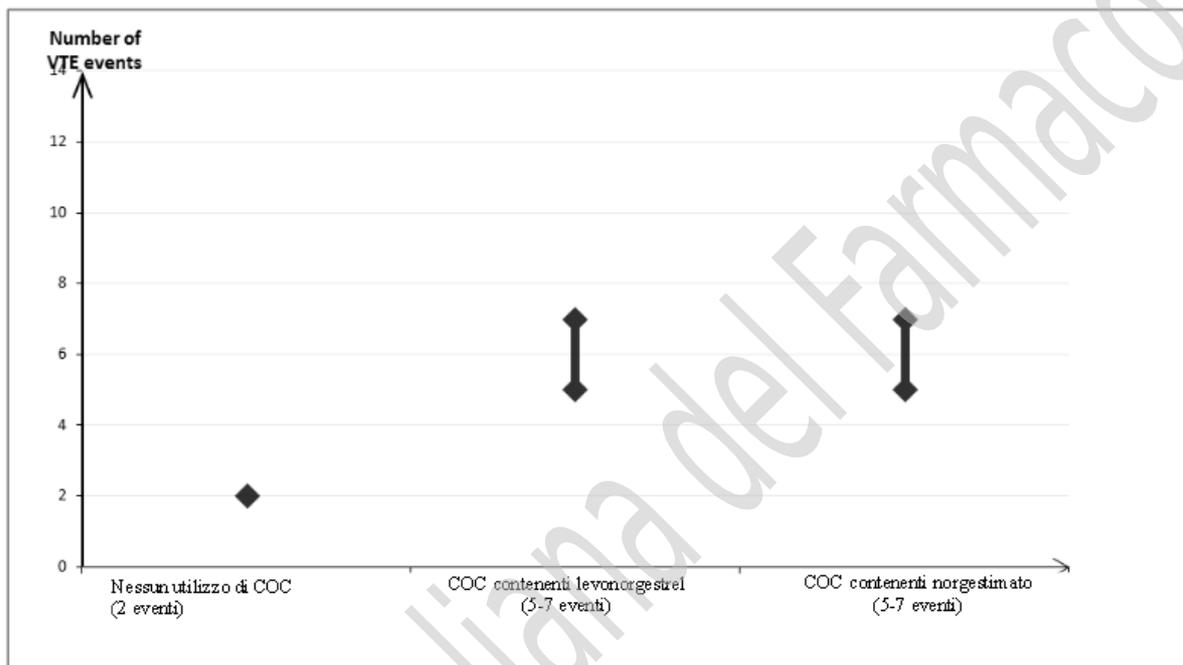
Nelle donne che non usano un contraccettivo ormonale combinato e che non sono in stato di gravidanza circa 2 su 10.000 svilupperanno un TEV nel corso di un anno. Tuttavia, il rischio individuale di ciascuna donna può essere molto maggiore in base ai fattori di rischio personali di base (vedere di seguito).

Si stima che su 10.000 donne che usano un contraccettivo ormonale combinato contenente levonorgestrel, circa ¹ svilupperanno TEV in un anno.

¹ Il punto medio dell'intervallo di 5-7 su 10.000 donne/anno in base al rischio relativo per i contraccettivi ormonali combinati contenenti levonorgestrel rispetto al non uso che è considerato

Questo numero di TEV per anno è inferiore al numero previsto nelle donne durante la gravidanza o nel periodo post-parto.
 La TEV può essere mortale nell'1-2% di casi.

Numero di eventi di TEV su 10.000 donne in un anno



Molto raramente nelle utilizzatrici dei contraccettivi ormonali combinati è stato riportato il verificarsi di trombosi in altri vasi sanguigni, ad esempio epatici, mesenterici, renali o nelle vene e arterie retiniche.

Fattori di rischio per la TEV

Il rischio di complicanze tromboemboliche venose nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati può aumentare considerevolmente in una donna con fattori di rischio aggiuntivi, in particolare se sono presenti fattori di rischio multipli (vedere tabella).

Maexeni è controindicato se una donna ha fattori di rischio multipli che la pongono ad alto rischio di trombosi venosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna ha più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei fattori individuali - in questo caso deve essere considerato il suo rischio totale di TEV. Se il bilancio tra benefici e rischi è considerato negativo, non deve essere prescritto un contraccettivo ormonale combinato (vedere paragrafo 4.3).

Fattori di rischio per la TEV

Fattore di rischio	Commento
--------------------	----------

essere 2,3-3,6.

Obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente con l'aumentare della BMI. È particolarmente importante considerare se siano presenti altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata, intervento chirurgico importante, qualunque operazione alle gambe o al bacino, neurochirurgia o grave trauma. Nota: anche l'immobilizzazione temporanea compreso un viaggio in aereo di più di 4 ore, può essere un fattore di rischio per la TEV, in particolare in donne con altri fattori di rischio.	In queste circostanze è raccomandabile sospendere l'assunzione del cerotto/pillola/anello (in caso di chirurgia elettiva, almeno 4 settimane prima dell'intervento) e non riprenderla fino a 2 settimane dalla rimobilizzazione completa. Per evitare gravidanze indesiderate deve essere usato un altro metodo contraccettivo. Se Maexeni non è stato sospeso in anticipo, deve essere preso in considerazione l'utilizzo di un trattamento antitrombotico.
Anamnesi familiare (qualunque episodio di tromboembolia venosa in un fratello/sorella o genitore soprattutto in età relativamente giovane ad esempio prima di 50 anni).	Se si sospetta la predisposizione ereditaria, la donna deve sottoporsi ad un consulto con uno specialista prima di decidere di usare un qualsiasi contraccettivo ormonale combinato.
Altre condizioni mediche associate alla TEV	Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitico-uremica, malattia intestinale infiammatoria cronica (morbo di Crohn oppure colite ulcerosa) e malattia a cellule falciformi.
Età	In particolare sopra i 35 anni.

Non vi è consenso sul possibile ruolo delle vene varicose e della tromboflebite superficiale nell'occorrenza e progressione della trombosi venosa.

Durante la gravidanza, e in particolare nel periodo di 6 settimane del puerperio, deve essere tenuto in considerazione l'aumentato rischio di tromboembolia (per informazioni su "Fertilità, gravidanza e allattamento" - vedere paragrafo 4.6).

Sintomi di TVP (trombosi venosa profonda e embolia polmonare)

In caso di sintomi, alla donna deve essere consigliato di ricorrere a cure mediche urgenti e di informare il personale sanitario che sta assumendo contraccettivo ormonale combinato.

I sintomi di trombosi venosa profonda (TVP) possono comprendere:

- gonfiore unilaterale ad una gamba e/ o piede o lungo una vena della gamba;
- dolore o sensibilità alla gamba che può essere percepito solo stando in piedi o camminando,
- aumento di calore nella gamba colpita; arrossamento o scolorimento della cute sulla gamba.

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono comprendere:

- improvvisa mancanza di respiro o respirazione accelerata;

- tosse improvvisa che può essere associata a emottisi;
- dolore acuto al torace;
- grave senso di vertigine e di capogiro;
- battito cardiaco veloce o irregolare.

Alcuni di questi sintomi (ad es. "mancanza di respiro", "tosse") sono non-specifici e possono essere fraintesi per eventi più comuni o meno gravi (ad es. infezioni del tratto respiratorio).

Altri segni di occlusione vascolare possono comprendere: dolore improvviso, gonfiore e scolorimento blastro di una estremità.

Se l'occlusione si verifica nell'occhio, i sintomi possono andare da visione offuscata senza dolore che può progredire fino a perdita della vista. A volte la perdita della vista può verificarsi quasi immediatamente.

Rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)

Gli studi epidemiologici hanno associato l'uso di COC con un aumentato rischio di tromboembolia arteriosa (infarto del miocardio) o di accidente cerebrovascolare (ad es. attacco ischemico transitorio, ictus). Gli eventi tromboembolici arteriosi possono essere mortali.

Fattori di rischio per la TEA

Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un accidente cerebrovascolare nelle utilizzatrici di contraccettivi ormonali combinati aumenta nelle donne che presentano fattori di rischio (vedere tabella). Maexeni è controindicato se una donna ha un fattore di rischio grave o ha molteplici fattori di rischio per la TEA che la mettono ad alto rischio di trombosi arteriosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna ha più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento di rischio sia maggiore della somma dei fattori individuali - in questo caso deve essere preso in considerazione il suo rischio totale. Se il bilancio tra benefici e rischi è considerato negativo, non deve essere prescritto un COC.

Fattori di rischio per la TEA

Fattore di rischio	Commento
Età	In particolare sopra i 35 anni.
Fumo	Alle donne deve essere consigliato di non fumare se intendono usare un contraccettivo ormonale combinato. Alle donne con più di 35 anni che continuano a fumare deve essere fortemente consigliato di utilizzare un diverso metodo contraccettivo.
Ipertensione	
Obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente con l'aumentare della BMI. Particolarmente importante in donne con fattori di rischio aggiuntivi.
Anamnesi familiare (qualsiasi episodio di tromboembolia arteriosa in un fratello/sorella o genitore soprattutto in età relativamente giovane ad esempio prima di 50 anni).	Se si sospetta la predisposizione ereditaria, la donna deve sottoporsi ad un consulto con uno specialista prima di decidere di usare un qualsiasi contraccettivo ormonale combinato.

Emicrania	Un aumento della frequenza e della gravità dell'emicrania durante l'uso del contraccettivo ormonale combinato (che può essere prodromico ad un evento cerebrovascolare) potrebbe essere motivo di immediata interruzione.
Altre condizioni mediche associate agli eventi avversi vascolari	Diabete mellito, iperomocisteinemia, malattia cardiaca valvolare e fibrillazione atriale, dislipoproteinemia e lupus eritematoso sistemico.

Sintomi di TEA

In caso di sintomi, alla donna deve essere consigliato di ricorrere a cure mediche urgenti e di informare il personale sanitario che sta assumendo contraccettivo ormonale combinato.

I sintomi di incidente cerebrovascolare possono comprendere:

- improvviso intorpidimento o debolezza del viso, braccia o gambe, soprattutto su un lato del corpo;
- improvvisa difficoltà a camminare, capogiro, perdita di equilibrio o di coordinazione;
- stato confusionale improvviso, difficoltà a parlare o a capire;
- difficoltà improvvisa a vedere da uno o da entrambi gli occhi;
- cefalea improvvisa, grave o prolungata con causa ignota;
- perdita di conoscenza o svenimento con o senza convulsioni.

I sintomi temporanei indicano che si tratti di un attacco ischemico transitorio.

I sintomi dell'infarto del miocardio (IM) possono comprendere:

- dolore, fastidio, pressione, pesantezza, sensazione di compressione o pienezza del torace, braccio, o sotto lo sterno;
- fastidio che si irradia alla schiena, mascella, gola, braccio e stomaco;
- sensazione di pienezza, indigestione o soffocamento;
- sudorazione, nausea, vomito o capogiro;
- forte debolezza, ansia o mancanza di respiro;
- battito cardiaco veloce o irregolare.

- *Tumori*

In alcuni studi epidemiologici è stato segnalato, nelle utilizzatrici a lungo termine di contraccettivi orali combinati, un aumentato rischio di cancro della cervice, tuttavia continua a non esservi consenso su quanto questo risultato sia attribuibile ad effetti confondenti dovuti al comportamento sessuale e ad altri fattori quali papilloma virus umano (HPV).

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che usano correntemente contraccettivi orali combinati hanno un rischio relativo (RR = 1,24) lievemente aumentato di diagnosi di cancro della mammella. Questo eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione del trattamento con contraccettivi orali combinati. Poiché nelle donne al di sotto dei 40 anni il cancro mammario è raro, il numero di casi in più di cancro mammario diagnosticati nelle donne che assumono e che hanno assunto di recente un contraccettivo orale combinato è basso rispetto al rischio complessivo di cancro mammario. Questi studi non forniscono alcuna prova di rapporto causale. La tendenza all'aumentato rischio che è stata osservata può essere dovuta ad una più precoce diagnosi di cancro mammario nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici degli stessi o ad una combinazione di entrambi i fattori. Il cancro mammario diagnosticato nelle utilizzatrici di contraccettivo orale tende ad essere clinicamente meno

avanzato rispetto a quello diagnosticato nelle donne che non hanno mai usato un contraccettivo orale combinato.

In rari casi, sono stati segnalati nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati tumori epatici benigni e, più raramente, anche tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragie intraddominali che hanno messo la paziente in pericolo di vita. Se una donna che assume i contraccettivi orali combinati dovesse presentare forte dolore nella parte alta dell'addome, ingrossamento epatico o segni indicativi di emorragia intraddominale, nella diagnosi differenziale deve essere presa in considerazione la possibilità che si tratti di un tumore epatico.

- *Altre condizioni*

Le donne con ipertrigliceridemia o con anamnesi familiare di tale malattia possono essere a maggior rischio di pancreatite quando usano contraccettivi orali combinati.

Sebbene lievi aumenti della pressione sanguigna siano stati segnalati in molte donne che assumono contraccettivi orali combinati, sono rari gli aumenti clinicamente rilevanti. Una interruzione del contraccettivo orale combinato è giustificata solo in questi rari casi.

Se durante l'uso di un contraccettivo orale combinato, in casi di ipertensione pre-esistente, i valori di pressione costantemente elevata o un aumento significativo della pressione non rispondono adeguatamente al trattamento con antipertensivi, il contraccettivo orale combinato deve essere sospeso.

Quando considerato appropriato, il contraccettivo orale combinato può essere ripreso se i valori normotensivi possono essere ottenuti con una terapia antiipertensiva.

È stata segnalata l'insorgenza o il peggioramento delle seguenti malattie sia durante la gravidanza che durante l'uso di contraccettivi orali combinati, ma l'evidenza di una associazione con l'uso di 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, perdita di udito correlata ad otosclerosi, stato depressivo.

In donne affette da angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi di angioedema.

Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono necessitare l'interruzione dei contraccettivi orali combinati fino a che i valori della funzione epatica siano tornati normali. La ricorrenza di ittero colestatico, ittero e/o prurito correlato a colestasi che si sia verificato precedentemente durante la gravidanza o durante l'uso precedente di steroidi sessuali necessita l'interruzione dei COC.

Sebbene i contraccettivi orali combinati possano avere un effetto sulla insulino-resistenza periferica e alla tolleranza al glucosio, non ci sono evidenze che indichino la necessità di alterare il regime terapeutico nelle pazienti diabetiche che usano basse dosi di contraccettivi orali combinati. Tuttavia, le donne diabetiche devono essere attentamente controllate, particolarmente nei primi periodi di utilizzo di contraccettivi orali combinati.

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

Occasionalmente si può verificare cloasma, soprattutto in donne con anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con la tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette mentre assumono contraccettivi orali combinati.

Esame medico/consulto

Prima di iniziare o di ricominciare l'assunzione di Maexeni si deve effettuare una completa anamnesi medica (compresa la storia familiare) e si deve escludere la presenza di una gravidanza. Deve essere misurata la pressione sanguigna ed eseguito un esame fisico, guidato dalle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dalle avvertenze (vedere paragrafo 4.4).

È importante fare notare alla donna le informazioni sulla trombosi venosa e arteriosa, compreso il rischio di Maexeni rispetto ad altri contraccettivi orali combinati, i sintomi della TEV e della TEA, i fattori di rischio noti e informarla su cosa fare in caso di sospetta trombosi.

La donna deve anche essere invitata a leggere attentamente il foglio illustrativo per l'utilizzatore e di aderire alle raccomandazioni fornite. La frequenza ed il tipo di queste valutazioni deve basarsi su linee guida di pratica clinica comprovate ed essere adattato individualmente alla paziente.

Le donne devono essere informate del fatto che i contraccettivi orali non proteggono nei confronti dell'infezione da HIV (AIDS) né da altre malattie a trasmissione sessuale.

Riduzione dell'efficacia

L'efficacia dei contraccettivi orali combinati può risultare ridotta in caso di mancata assunzione delle compresse, vomito o diarrea o di assunzione contemporanea di altri medicinali.

Ridotto controllo del ciclo

Durante l'assunzione di qualunque contraccettivo orale combinato possono verificarsi emorragie irregolari (spotting o metrorragia), soprattutto nei primi mesi di trattamento. Pertanto, la valutazione di una qualunque emorragia irregolare ha significato solo dopo una fase di assestamento di circa 3 cicli. Nelle utilizzatrici della combinazione levonorgestrel/etinilestradiolo 0,1 mg/0,02 mg, qualsiasi sanguinamento (spotting e/o metrorragia) è stato segnalato da più del 50% delle utilizzatrici durante i primi 6 mesi di utilizzo.

Se il sanguinamento irregolare persiste o si verifica dopo cicli regolari precedenti, devono essere prese in considerazione cause non ormonali e sono indicate misure diagnostiche adeguate per escludere la presenza di tumori maligni o la gravidanza. Queste misure possono comprendere il raschiamento.

In alcune donne, il sanguinamento da interruzione potrebbe non verificarsi durante l'intervallo senza compressa. Se il contraccettivo orale combinato è stato assunto secondo le raccomandazioni descritte nel paragrafo 4.2, è improbabile che la donna sia in stato di gravidanza. Tuttavia, se il contraccettivo orale combinato non è stato preso seguendo queste raccomandazioni nel periodo precedente la prima emorragia da interruzione mancata, o se non si verificano due emorragie da interruzione, deve essere esclusa la gravidanza prima di continuare ad usare il contraccettivo orale combinato.

Maexeni contiene lattosio. Pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

- Nota: per identificare potenziali interazioni, devono essere consultate le informazioni relative ad altri medicinali assunti contemporaneamente.
- Influenza di altri medicinali su Maexeni

Le interazioni tra i contraccettivi orali combinati e altri farmaci possono indebolire l'efficacia contraccettiva e/o portare a metrorragia e/o al fallimento della contraccezione. In letteratura sono state segnalate le seguenti interazioni.

Metabolismo epatico: si possono verificare interazioni con farmaci che inducono enzimi epatici microsomiali, portando ad un aumento della clearance degli ormoni sessuali (ad es. fenitoina, barbiturici, primidone, carbamazepina, rifampicina, e farmaci per l'HIV (ritonavir, nevirapina) e probabilmente anche oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina) e il medicinale erboristico Erba di San Giovanni (*hypericum perforatum*). L'induzione enzimatica massima si osserva generalmente dopo circa 10 giorni, tuttavia può durare per almeno 4 settimane dopo l'interruzione della terapia farmacologica.

Interferenza con la circolazione enteroepatica:

Il fallimento della contraccezione è stato anche riportato con antibiotici, come le penicilline e le tetracicline. Il meccanismo di questo effetto non è stato chiarito.

Trattamento

Le donne sottoposte a trattamenti a breve termine con farmaci appartenenti ad una qualunque delle summenzionate classi di medicinali o di principi attivi individuali (medicinali che inducono gli enzimi epatici) oltre alla rifampicina, devono temporaneamente adottare, in aggiunta al COC, un metodo contraccettivo di barriera, per tutta la durata di assunzione contemporanea del medicinale e nei 7 giorni successivi alla sua sospensione.

Nel caso di trattamento con rifampicina, insieme al contraccettivo orale combinato, deve essere usato un metodo di barriera per tutto il tempo di assunzione della rifampicina e nei 28 giorni successivi alla sua sospensione.

In caso di trattamento a lungo termine con principi attivi che inducono gli enzimi epatici, viene raccomandato l'impiego di un altro metodo contraccettivo affidabile non ormonale.

In caso di trattamento con antibiotici (a parte la rifampicina, vedere sopra) deve essere usato un metodo contraccettivo di barriera fino a 7 giorni dopo l'interruzione.

Se la somministrazione del medicinale concomitante va oltre la fine della compressa con principio attivo del blister corrente di contraccettivo orale combinato, le compresse di placebo devono essere gettate e deve essere immediatamente iniziata la confezione successiva di contraccettivo orale combinato.

- Influenza di Maexeni su altri medicinali

I contraccettivi orali possono interferire con il metabolismo di altri farmaci. Sono state segnalate aumentate concentrazioni plasmatiche di ciclosporina con la somministrazione contemporanea di contraccettivi orali combinati. È stato riscontrato che i contraccettivi orali combinati inducono il metabolismo della lamotrigina portando a concentrazioni plasmatiche sub-terapeutiche della stessa.

La troleandomicina può aumentare il rischio della colestasi intraepatica durante la somministrazione contemporanea di contraccettivi orali combinati.

- Esami di laboratorio

L'impiego di steroidi anticoncezionali può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio tra i quali i parametri biochimici della funzionalità epatica, tiroidea, surrenale e renale, i livelli plasmatici delle proteine di trasporto (per esempio della globulina legante i corticosteroidi e delle frazioni lipido/lipoproteiche), i parametri del metabolismo glucidico e i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni rientrano, in genere, nell'intervallo dei valori normali di laboratorio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Maexeni non è indicato durante la gravidanza.

In caso di gravidanza durante l'assunzione di Maexeni sospendere immediatamente il trattamento. Tuttavia, estesi studi epidemiologici non hanno rivelato né un aumentato rischio di malformazioni nei bambini nati da donne che assumevano la pillola anticoncezionale prima della gravidanza, né effetti teratogeni causati dall'assunzione non intenzionale della pillola anticoncezionale durante la gravidanza.

Deve essere tenuto in considerazione l'aumentato rischio di TEV durante il periodo post parto quando si riprende l'uso di Maexeni (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Allattamento

L'allattamento al seno può essere influenzato dalle pillole anticoncezionali, in quanto queste possono ridurre la quantità del latte materno e modificarne la composizione. L'uso dei contraccettivi orali combinati deve perciò essere generalmente sconsigliato fino al termine dell'allattamento. Piccole quantità di steroidi anticoncezionali e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte materno. Queste quantità possono danneggiare il bambino.

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

Maexeni 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 (17-24% delle utilizzatrici della composizione levonorgestrel/etinilestradiolo 0,1 mg/0,02 mg).

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati durante l'uso di levonorgestrel/etinilestradiolo:

Sistemi e organi	Comune ($\geq 1/100$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$),	Raro ($< 1/1.000$)
Patologie dell'occhio			intolleranza alle lenti a contatto

Patologie gastrointestinali	nausea, dolore addominale	vomito, diarrea	
Disturbi del sistema immunitario			ipersensibilità
Esami diagnostici	aumento ponderale		diminuzione ponderale
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		ritenzione di fluidi	
Patologie del sistema nervoso	cefalea	emicrania	
Disturbi psichiatrici	umore depresso, alterazione dell'umore	diminuzione della libido	aumento della libido
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	dolorabilità al seno, dolore al seno	ingrossamento del seno	secrezione del seno, secrezione vaginale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		eruzione cutanea, orticaria	eritema nodoso, eritema multiforme
Patologie vascolari			TEV TEA

Nelle donne che usano contraccettivi orali combinati è stato osservato un aumentato rischio di eventi trombotici e tromboembolici arteriosi e venosi, compreso infarto del miocardio, ictus, attacchi ischemici transitori, trombosi venosa e embolia polmonare, che sono discussi in maggiori dettagli nel paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.

Inoltre sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati gravi, discussi nella sezione 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, in donne che usavano i contraccettivi orali combinati:

- Ipertensione
- Tumori epatici;
- Malattia 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 di diagnosi di cancro mammario è leggermente aumentata tra le utilizzatrici di contraccettivi orali combinati. Poiché nelle donne al di sotto dei 40 anni il cancro mammario è raro, il numero di casi in eccesso è basso rispetto al rischio complessivo di cancro mammario. Per ulteriori informazioni vedere i paragrafi 4.3 Controindicazioni e 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.

In donne affette da 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 nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati effetti indesiderati gravi da sovradosaggio. I sintomi che possono essere causati dal sovradosaggio sono nausea, vomito e, nelle donne più giovani, una leggera emorragia vaginale. Non vi sono antidoti specifici ed il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Associazioni fisse estro-progestiniche
Codice ATC: G03 AA07

Gli effetti anticoncezionali dei contraccettivi orali combinati sono basati sull'interazione di vari fattori. I più importanti tra questi fattori sono l'inibizione dell'ovulazione e cambiamenti nel muco cervicale.

Sono stati condotti studi clinici su 2498 donne di età compresa tra 18 e 40 anni. L'indice di Pearl complessivo calcolato da questi studi era 0,69 (intervallo di confidenza 95% 0,30 - 1,36) sulla base di 15.026 cicli di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

- Levonorgestrel

Assorbimento

Levonorgestrel somministrato per via orale viene assorbito rapidamente e completamente. Il picco delle concentrazioni sieriche di circa 2,3 ng/mL viene raggiunto dopo circa 1,3 ore dall'assunzione della compressa di levonorgestrel ed etinilestradiolo. La biodisponibilità è quasi del 100%.

Distribuzione

Il levonorgestrel si lega all'albumina sierica e alle globuline che legano gli ormoni sessuali (SHBG). Soltanto l'1,1% della concentrazione totale sierica del farmaco è presente come steroide libero, circa il 65% è legato in modo specifico alle SHBG e circa il 35% è legato in modo aspecifico all'albumina. L'aumento delle concentrazioni di SHBG indotto dall'etinilestradiolo influenza la distribuzione relativa del levonorgestrel in diverse frazioni proteiche. L'induzione della proteina di legame provoca un aumento della frazione legata a SHBG ed una diminuzione della frazione legata all'albumina. Il volume apparente di distribuzione di levonorgestrel è 129 l dopo una singola dose.

Biotrasformazione

Il levonorgestrel è completamente metabolizzato dalle vie metaboliche steroidee tipiche. Il tasso di clearance metabolica dal siero è di circa 1,0 mL/min/kg.

Eliminazione

I livelli di levonorgestrel nel siero diminuiscono in due fasi. La fase terminale è caratterizzata da una emivita di circa 25 ore. Il levonorgestrel non è escreto come molecola base. I suoi metaboliti sono escreti con un rapporto urinario-biliare (feci) di circa 1:1. L'emivita di escrezione del metabolita è di circa 1 giorno.

Stato stazionario

Durante l'uso continuato della combinazione di levonorgestrel/etinilestradiolo 0,1 mg/0,02 mg, i livelli sierici di levonorgestrel aumentano di circa 3 volte raggiungendo le condizioni di stato stazionario durante la seconda metà del ciclo di trattamento. La farmacocinetica del levonorgestrel è influenzata dai livelli sierici di SHBG che aumentano di 1,5-1,6 volte con l'uso di estradiolo. Pertanto, il tasso di clearance sierica e il volume di distribuzione sono leggermente ridotti allo steady state (0,7 mL/min/kg e circa 100 l).

- 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 dopo circa 1-2 ore dall'assunzione della compressa di levonorgestrel ed etinilestradiolo. Durante l'assorbimento e il metabolismo epatico di primo passaggio, l'etinilestradiolo viene largamente metabolizzato, portando ad una biodisponibilità media orale di circa il 45% (variazione interindividuale di circa 20-65%).

Distribuzione

L'etinilestradiolo viene altamente (circa il 98%) ma non specificamente legato all'albumina sierica ed induce un aumento nelle concentrazioni sieriche di SHBG. Il volume apparente di distribuzione di etinilestradiolo è 2,8-8,6 L/kg.

Biotrasformazione

L'etinilestradiolo è soggetto a coniugazione presistemica sia nella mucosa dell'intestino tenue che nel fegato. L'etinilestradiolo viene metabolizzato principalmente mediante idrossilazione aromatica, formando vari metaboliti idrossilati e metilati che sono presenti nel siero come metaboliti liberi o come coniugati glucoronidati o solfati. Il tasso di clearance metabolica dal siero è di circa 2,3-7 mL/min/kg.

Eliminazione

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

L'etinilestradiolo non è escreto come molecola base. I suoi metaboliti sono escreti con un rapporto urinario-biliare di 4:6 e l'emivita è di circa 1 giorno.

Stato stazionario La concentrazione di etinilestradiolo nel siero aumenta di circa due volte dopo l'uso continuato della combinazione levonorgestrel/etinilestradiolo 0,1 mg/0,02 mg. A causa della emivita variabile della fase terminale della clearance sierica e a causa della somministrazione giornaliera, le condizioni di stato stazionario vengono raggiunte in circa una settimana.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi preclinici (di tossicità generale, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione) non hanno riscontrato altri effetti oltre a quelli spiegati sulla base del profilo ormonale noto dell'etinilestradiolo e del levonorgestrel.

Tuttavia, deve essere ricordato che gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di alcuni tessuti e tumori ormono-dipendenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio anidro
Cellulosa microcristallina
Povidone K30
Croscamellosa sodica
Magnesio stearato

Film di rivestimento:

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol 400
Polietilene glicole
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/Al chiaro trasparente contenente 21 compresse.

Blister in PVC/Al chiaro trasparente contenente 21 compresse, confezionato in un astuccio laminato di alluminio.

Blister in PVC/Aclar/Al chiaro trasparente contenente 21 compresse.

Blister in PVC/Aclar/Al chiaro trasparente contenente 21 compresse, confezionato in un astuccio laminato di alluminio.

Maexeni è disponibile in confezioni da 21(1x21), 63(3x21), 126 (6x21) and 273 (13x21) 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

Lupin (Europe) Ltd
Victoria Court, Bexton Road
Knutsford, Cheshire, WA16 0PF
Regno Unito

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

042464014 - "0,02 mg/0,1 mg compresse rivestite con film" 1 x 21 compresse in blister PVC/Al
042464026 - "0,02 mg/0,1 mg compresse rivestite con film" 3 x 21 compresse in blister PVC/Al
042464038 - "0,02 mg/0,1 mg compresse rivestite con film" 6 x 21 compresse in blister PVC/Al
042464040 - "0,02 mg/0,1 mg compresse rivestite con film" 13 x 21 compresse in blister PVC/Al
042464053 - "0,02 mg/0,1 mg compresse rivestite con film" 1 x 21 compresse in blister PVC/Aclar/Al
042464065 - "0,02 mg/0,1 mg compresse rivestite con film" 3 x 21 compresse in blister PVC/Aclar/Al
042464077 - "0,02 mg/0,1 mg compresse rivestite con film" 6 x 21 compresse in blister PVC/Aclar/Al
042464089 - "0,02 mg/0,1 mg compresse rivestite con film" 13 x 21 compresse in blister PVC/Aclar/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO