

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NAOMI 0,1 mg/0,02 mg compresse rivestite.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita contiene 0,1 mg (100 microgrammi) di levonorgestrel e 0,02 mg (20 microgrammi) di etinilestradiolo.

Eccipiente(i) con effetto noto:

Ogni compressa rivestita contiene 30,17 mg di lattosio (come monoidrato) e 19,66 mg di saccarosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite.

Comprese rivestite rotonde, biconvesse, di colore bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione orale.

La decisione di prescrivere NAOMI deve prendere in considerazione i fattori di rischio attuali della singola donna, in particolare quelli relativi alle tromboembolie venose (TEV) e il confronto tra il rischio di TEV associato a NAOMI e quello associato ad altri contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Le compresse devono essere prese ogni giorno alla stessa ora circa, se necessario con del liquido, seguendo l'ordine indicato sul blister. Si deve prendere una compressa al giorno per 21 giorni consecutivi. Si deve iniziare a prendere le compresse dal blister successivo dopo una pausa di 7 giorni, durante la quale in genere si verificano perdite di sangue da sospensione. Queste perdite iniziano di solito 2-3 giorni dopo l'assunzione dell'ultima compressa e potrebbero perdurare fino all'inizio del blister successivo.

Inizio del trattamento con NAOMI

Senza alcun trattamento contraccettivo ormonale nel mese precedente

L'assunzione delle compresse deve iniziare il primo giorno del ciclo mestruale naturale (cioè il primo giorno della mestruazione). Se la somministrazione inizia tra il giorno 2 e il giorno 5, nel corso dei primi 7 giorni di trattamento è necessario ricorrere anche a un metodo contraccettivo non ormonale.

Passaggio da un altro contraccettivo ormonale di tipo combinato (contraccettivo orale combinato, anello vaginale, cerotto transdermico)

La prima compressa di NAOMI deve essere assunta il giorno dopo il consueto intervallo libero da contraccettivo (anello o cerotto) o dopo l'ultima compressa placebo del precedente contraccettivo ormonale.

Passaggio da un mono-preparato progestinico (minipillola, preparato per iniezione, impianto) o da un sistema intrauterino (IUS)

In caso di precedente uso di minipillola, il passaggio può essere effettuato in qualunque giorno. Il passaggio da un impianto o da un sistema intrauterino deve invece avvenire nel giorno della rimozione, mentre quello da un preparato per iniezione va effettuato nel momento in cui sarebbe stata prevista l'iniezione successiva. In ogni caso nel corso dei primi 7 giorni di trattamento con NAOMI è necessario ricorrere a una misura contraccettiva supplementare non ormonale (metodo di barriera).

Dopo un aborto al primo trimestre

NAOMI può essere iniziato immediatamente. In questo caso non sono necessarie misure anticoncezionali supplementari.

Dopo un parto o un aborto al secondo trimestre

Per quanto riguarda l'allattamento al seno, vedere paragrafo 4.6.

L'uso delle compresse deve iniziare da 21 a 28 giorni dopo il parto o l'aborto al secondo trimestre. Se si inizia più tardi, nel corso dei primi 7 giorni di trattamento con NAOMI è necessario ricorrere a un metodo di barriera supplementare. Se nel frattempo la donna avesse già avuto rapporti sessuali, prima di iniziare l'assunzione del contraccettivo orale combinato si deve escludere un'eventuale gravidanza o si deve attendere la comparsa del periodo mestruale successivo.

Procedura nel caso di una dose dimenticata

NAOMI contiene quantità molto limitate di entrambi gli ormoni e, di conseguenza, se si dimentica una dose il margine di efficacia del contraccettivo risulterebbe ridotto.

Se il ritardo nell'assunzione di una compressa qualsiasi è **inferiore alle 12 ore**, la protezione contraccettiva non risulta ridotta. La compressa dimenticata deve essere presa non appena ci si ricorda e la successiva secondo la normale posologia.

Se il ritardo nell'assunzione di una compressa qualsiasi è invece **superiore alle 12 ore**, la protezione contraccettiva non è più completamente assicurata: quanto più la dimenticanza è vicina in termini di tempo all'intervallo libero da compresse, tanto più aumenta la probabilità di una gravidanza.

Nel caso di una dimenticanza, si applicano i due principi descritti di seguito:

1. Il trattamento non deve essere interrotto per più di 7 giorni.
2. Per ottenere un'adeguata soppressione del sistema ipotalamico-pituitario-ovarico è necessario prendere le compresse per almeno 7 giorni.

Di conseguenza, si applicano le seguenti procedure.

Prima settimana

La donna deve prendere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Le altre compresse devono essere prese secondo la normale posologia. Inoltre, nei 7 giorni successivi deve essere impiegato un metodo di barriera, come un profilattico. Se durante la settimana precedente alla dimenticanza la donna ha avuto rapporti, si deve prendere in considerazione la possibilità di una gravidanza. Maggiore è il numero di compresse dimenticate e più vicino in termini di tempo è l'intervallo libero da pillola, maggiore è il rischio di gravidanza.

Seconda settimana

La donna deve prendere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Le altre compresse devono essere prese secondo la normale posologia. Non è necessario impiegare alcun metodo contraccettivo supplementare, a condizione che nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata le compresse siano state assunte in modo corretto. In caso contrario si raccomanda l'impiego di misure contraccettive supplementari per i 7 giorni successivi.

Terza settimana

A causa della prossimità in termini di tempo dell'intervallo di 7 giorni libero da pillola, il rischio di ridotta affidabilità contraccettiva è maggiore. Tuttavia è ancora possibile prevenire la riduzione della protezione contraccettiva, modificando il dosaggio. Adeguandosi alle istruzioni seguenti non è necessario ricorrere a metodi contraccettivi supplementari, purché nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata tutte le compresse siano state prese nel modo corretto. In caso contrario si raccomanda di osservare la prima delle due opzioni seguenti e di usare anche metodi contraccettivi supplementari nei successivi 7 giorni.

1. La donna deve prendere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Le altre compresse devono essere prese secondo la normale posologia. La confezione successiva deve essere iniziata subito dopo aver terminato la precedente, senza cioè rispettare alcun intervallo libero da pillola. In questo caso è improbabile che si verifichino perdite da sospensione prima della fine della seconda confezione; tuttavia, nei giorni di assunzione delle compresse potrebbero verificarsi sanguinamenti inattesi (spotting o emorragie da rottura).
2. È possibile anche sospendere l'assunzione delle compresse della confezione in corso. In questo caso è necessario rispettare un intervallo libero da pillola di 7 giorni, che deve comprendere i giorni nei quali sono state dimenticate le compresse, per poi proseguire con la confezione successiva.

Qualora sia stata dimenticata più di una compressa, deve essere usato un metodo contraccettivo non ormonale fino alla comparsa delle successive consuete perdite da sospensione.

Se dopo la dimenticanza le consuete perdite da sospensione non dovessero verificarsi, prima di iniziare la nuova confezione è necessario escludere la gravidanza.

Procedure in caso di vomito o diarrea

Se entro 3-4 ore dall'assunzione della compressa di NAOMI si verificano vomito o diarrea, l'assorbimento della sostanza potrebbe non essere completo ed è pertanto necessario ricorrere a misure contraccettive supplementari. La stessa procedura è raccomandata nel caso della dimenticanza di una compressa. Se non si desidera deviare dal normale ritmo di assunzione, è necessario prendere la compressa sostitutiva dal blister di un'altra confezione. In caso di disturbi gastrointestinali persistenti o ricorrenti, è necessario ricorrere a metodi anticoncezionali non ormonali.

Modificare il giorno d'inizio delle perdite da sospensione o ritardare le perdite da sospensione

Per ritardare l'inizio delle perdite da sospensione, la donna deve prendere immediatamente le compresse della confezione successiva di NAOMI, senza rispettare l'intervallo libero da compresse. L'inizio delle perdite da sospensione può essere ritardato a piacere fino alla fine del secondo blister: durante questo periodo di tempo potrebbero verificarsi con frequenza sempre maggiore spotting o emorragie da rottura. Dopo il regolare intervallo di 7 giorni libero da compresse, l'uso di NAOMI 0,02 mg/0,1 mg può essere continuato come al solito.

Se una donna vuole spostare l'inizio o la sospensione della mestruazione ad un altro giorno della settimana, si può consigliare alla donna di abbreviare il successivo intervallo libero da pillola di quanti giorni lei desidera. Più breve è questo intervallo, maggiore sarà il rischio di non avere sanguinamento da sospensione ma metrorragia o spotting durante l'assunzione delle compresse della confezione successiva (questo si verifica anche quando si ritarda la mestruazione).

Modo di somministrazione

Uso orale

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati nelle seguenti condizioni. 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.

- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)

- Tromboembolia venosa – TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o pregressa (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP])
- Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia venosa, come resistenza alla proteina C attivata (incluso fattore V di Leiden), carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S
- Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4)
- Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4)
- Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)
 - Tromboembolia arteriosa – tromboembolia arteriosa in corso o pregressa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris)
 - Malattia cerebrovascolare – ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio (transient ischaemic attack, TIA))
 - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante)
 - Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali
 - Rischio elevato di tromboembolia arteriosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4) o alla presenza di un fattore di rischio grave come:
 - diabete mellito con sintomi vascolari
 - ipertensione grave
 - dislipoproteinemia grave
- Gravi disturbi epatici esistenti o pregressi, finché la funzionalità del fegato non è tornata normale (anche sindromi di Dubin-Johnson e di Rotor);
- Tumori epatici esistenti o pregressi (benigni o maligni);
- Tumori maligni accertati o sospettati dipendenti da ormoni sessuali (per esempio degli organi genitali o del seno), se sono influenzati dagli ormoni sessuali;
- Emorragia vaginale non diagnosticata;
- Amenorrea non diagnosticata,
- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1

NAOMI è controindicato per l'uso concomitante con prodotti medicinali che contengono omeprazole/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, glecaprevir/pibrentasvir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

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

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

● *Disturbi vascolari*

Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) determina un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso. **La decisione di usare NAOMI deve essere presa solo dopo aver discusso con la donna per assicurarsi che essa comprenda il rischio di TEV associato a NAOMI, il modo in cui i suoi attuali fattori di rischio influenzano tale rischio e il fatto che il rischio che sviluppi una TEV è massimo nel primo anno di utilizzo. Vi sono anche alcune evidenze che il rischio aumenti quando l'assunzione di un COC viene ripresa dopo una pausa di 4 o più settimane.**

Circa 2 donne su 10.000 che non usano un COC e che non sono in gravidanza, svilupperanno una TEV in un periodo di un anno. In una singola donna, però, il rischio può essere molto superiore, a seconda dei suoi fattori di rischio sottostanti (vedere oltre).

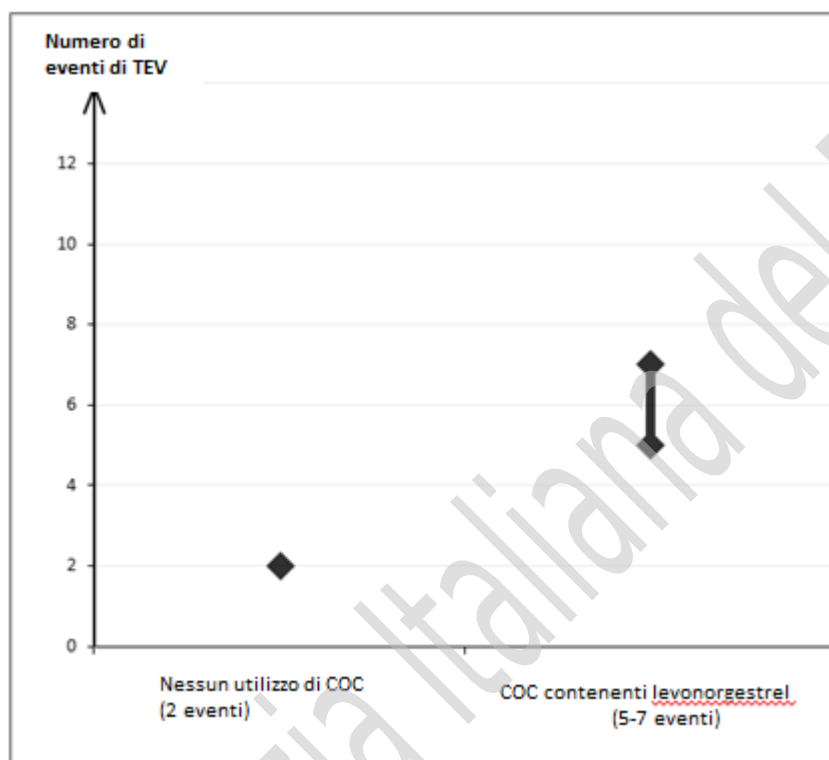
Si stima che su 10.000 donne che usano un COC che contiene levonorgestrel, circa 6¹ svilupperanno una TEV in un anno.

Il numero di TEV all'anno è inferiore al numero previsto in gravidanza o nel periodo post-parto.

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

¹ Valore mediano dell'intervallo 5-7 per 10.000 donne/anno, basato su un rischio relativo di circa 2,3-3,6 dei COC contenenti levonorgestrel rispetto al non uso

Numero di eventi di TEV per 10.000 donne in un anno



Molto raramente in donne che usano COC sono stati riportati casi di trombosi in altri vasi sanguigni, ad esempio vene e arterie epatiche, mesenteriche, renali, cerebrali o retiniche.

Fattori di rischio di TEV

Il rischio di complicanze tromboemboliche venose nelle donne che usano COC può aumentare sostanzialmente se sono presenti fattori di rischio aggiuntivi, specialmente se tali fattori di rischio sono più di uno (vedere la tabella).

NAOMI è controindicato se una donna presenta diversi fattori di rischio che aumentano il suo rischio di trombosi venosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna presenta più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in questo caso deve essere considerato il suo rischio totale di TEV. Se si ritiene che il rapporto rischi-benefici sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

Tabella: Fattori di rischio di TEV

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

Obesità (indice di massa corporea superiore a 30kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore. Nota: l'immobilizzazione temporanea, inclusi i viaggi in aereo di durata >4 ore, può anche essere un fattore di rischio di TEV, specialmente in donne con altri fattori di rischio.	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso della pillola (in caso di interventi elettivi almeno quattro settimane prima) e non riavviarlo fino a due settimane dopo la ripresa completa della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro metodo contraccettivo. Se NAOMI non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni)	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Altre condizioni mediche associate a TEV	Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni.

Non vi è accordo sul possibile ruolo delle vene varicose e della tromboflebite superficiale nell'esordio e nella progressione della trombosi venosa.

Il maggior rischio di tromboembolia in gravidanza, in particolare nel periodo di 6 settimane del puerperio, deve essere preso in considerazione (per informazioni su "Gravidanza e allattamento" vedere paragrafo 4.6).

Sintomi di TEV (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare)

Nel caso si presentassero sintomi di questo tipo, le donne devono rivolgersi immediatamente a un medico e informarlo che stanno assumendo un COC.

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

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

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere:

- comparsa improvvisa e inspiegata di mancanza di respiro e di respirazione accelerata;
- tosse improvvisa che può essere associata a emottisi;
- dolore acuto al torace;
- stordimento grave o capogiri;
- battito cardiaco accelerato o irregolare.

Alcuni di questi sintomi (come “mancanza di respiro” e “tosse”) sono aspecifici e possono essere interpretati erroneamente come eventi più comuni o meno gravi (ad es. infezioni delle vie respiratorie).

Altri segni di occlusione vascolare possono includere: dolore improvviso, gonfiore o colorazione blu pallida di un'estremità.

Se l'occlusione ha luogo nell'occhio i sintomi possono variare da offuscamento indolore della vista fino a perdita della vista. Talvolta la perdita della vista avviene quasi immediatamente.

Rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)

Studi epidemiologici hanno associato l'uso dei COC a un aumento del rischio di tromboembolie arteriose (infarto miocardico) o di incidenti cerebrovascolari (ad es. attacco ischemico transitorio, ictus). Gli eventi tromboembolici arteriosi possono essere fatali.

Fattori di rischio di TEA

Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un incidente cerebrovascolare nelle donne che utilizzano COC aumenta in presenza di fattori di rischio (vedere la tabella). NAOMI è controindicato se una donna presenta un fattore di rischio grave o più fattori di rischio di TEA che aumentano il suo rischio di trombosi arteriosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna presenta più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in questo caso deve essere considerato il suo rischio totale. Se si ritiene che il rapporto rischi-benefici sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

Tabella: Fattori di rischio di TEA

Fattore di rischio	Commento
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni
Fumo	Alle donne deve essere consigliato di non fumare se desiderano usare un COC. Alle donne di età superiore a 35 anni che continuano a fumare deve essere vivamente consigliato l'uso di un metodo contraccettivo diverso.
Iperensione	
Obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante nelle donne con altri fattori di rischio.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Emicrania	Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'uso di COC (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può rappresentare un motivo di interruzione immediata.
Altre condizioni mediche associate ad eventi vascolari avversi	Diabete mellito, iperomocisteinemia, valvulopatia e fibrillazione atriale, dislipoproteinemia e lupus eritematoso sistemico.

Sintomi di TEA

Nel caso si presentassero sintomi di questo tipo, le donne devono rivolgersi immediatamente a un operatore sanitario e informarlo che stanno assumendo un COC.

I sintomi di incidente cerebrovascolare possono includere:

- intorpidimento o debolezza improvvisa del viso, di un braccio o di una gamba, soprattutto su un lato del corpo;
- improvvisa difficoltà a camminare, capogiri, perdita dell'equilibrio o della coordinazione;
- improvvisa confusione, difficoltà di elocuzione o di comprensione;
- improvvisa difficoltà a vedere con uno o con entrambi gli occhi;
- improvvisa emicrania, grave o prolungata, senza causa nota;
- perdita di conoscenza o svenimento con o senza convulsioni.

Sintomi temporanei suggeriscono che si tratti di un attacco ischemico transitorio (TIA).

I sintomi di infarto miocardico (IM) possono includere:

- dolore, fastidio, pressione, pesantezza, sensazione di schiacciamento o di pienezza al torace, a un braccio o sotto lo sterno;
- fastidio che si irradia a schiena, mascella, gola, braccia, stomaco;
- sensazione di pienezza, indigestione o soffocamento;
- sudorazione, nausea, vomito o capogiri;
- estrema debolezza, ansia o mancanza di respiro;
- battiti cardiaci accelerati o irregolari.

La possibilità di una terapia anticoagulante deve altresì essere presa in considerazione. A causa della teratogenicità della terapia con anticoagulanti (cumarine), è necessario iniziare un adeguato trattamento anticoncezionale alternativo.

- *Tumori*

In alcuni studi epidemiologici è stato osservato un aumento del rischio di tumore cervicale nelle utilizzatrici a lungo termine di COC, tuttavia continua a non esservi consenso su quanto questo risultato sia imputabile a effetti devianti dovuti al comportamento sessuale e ad altri fattori quali il virus del papilloma umano (HPV). Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che usano attualmente contraccettivi orali combinati presentano un leggero aumento del rischio relativo (RR=1.24) di una diagnosi di cancro del seno e che l'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione del trattamento. Dal momento che nelle donne al di sotto dei 40 anni il cancro del seno è raro, il numero di casi in eccesso di cancro del seno diagnosticato nelle donne che assumono o hanno assunto di recente un contraccettivo orale combinato è basso rispetto al rischio di cancro del seno che si corre complessivamente durante la vita. Questi studi non forniscono alcuna prova di questo rapporto causale. Lo schema di aumento del rischio osservato può essere dovuto a una più precoce diagnosi di cancro del seno nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici degli stessi COC o a una combinazione di entrambi i fattori. Il cancro del seno diagnosticato nelle donne che utilizzano da sempre un contraccettivo orale tende a essere clinicamente meno avanzato rispetto a quello diagnosticato nelle donne che non lo hanno mai usato.

Tutte le donne, in particolare quelle oltre 35 anni, devono sottoporsi regolarmente all'esame del seno in corso di trattamento con la pillola.

In rari casi nelle utilizzatrici di COC sono stati segnalati tumori epatici benigni e, ancor più raramente, maligni. In casi isolati questi tumori hanno provocato la comparsa di emorragie intraaddominali, potenzialmente letali. Durante la diagnosi differenziale, qualora le pazienti che prendono COC manifestino gravi dolori alla parte superiore dell'addome, ingrossamento del fegato o segni di emorragia intra-addominale, è necessario considerare la possibilità di un tumore epatico.

- *Altre condizioni*

Le donne con ipertrigliceridemia, o con un'anamnesi familiare della stessa, possono presentare un maggior rischio di pancreatite quando si usano COC.

Sebbene in molte donne che assumono COC siano stati riportati piccoli incrementi della pressione sanguigna, gli aumenti clinicamente rilevanti sono rari. Solo in questi rari casi è giustificata l'immediata sospensione del COC. Non è stato stabilito alcun rapporto sistematico tra l'uso di COC e l'ipertensione

clinica. Se durante l'uso di un COC in presenza di ipertensione pre-esistente, i valori costantemente elevati di pressione arteriosa o l'aumento significativo della pressione arteriosa non rispondono adeguatamente al trattamento antipertensivo, il COC deve essere sospeso. Ove ritenuto opportuno, l'uso dei COC può essere ripreso se con la terapia antipertensiva si riescono a ottenere valori normali.

Durante la gravidanza e l'uso di COC è stato osservato l'insorgere o il peggiorare delle seguenti condizioni, anche se le prove di un'associazione con l'uso di COC non sono risolutive: ittero e/o prurito associato a colestasi, calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitico-uremica, corea di Sydenham, herpes gestazionale, perdita di udito dovuta a otosclerosi, umore depresso.

Estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi di un angioedema ereditario e acquisito.

In caso di compromissione acuta o cronica della funzionalità epatica, può essere necessaria la sospensione del trattamento con COC fino a quando i valori di funzionalità epatica sono tornati normali. La recidiva di ittero colestatico e/o di prurito associato a colestasi, verificatisi in precedenza durante la gravidanza o durante l'uso di steroidi sessuali, richiede l'interruzione del COC.

Sebbene i COC possano avere effetto sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio, non vi è alcuna prova della necessità di modificare il regime terapeutico nei pazienti diabetici utilizzando COC a bassi dosaggi. Tuttavia, le donne diabetiche devono essere attentamente monitorate, in particolare nella fase iniziale del trattamento con i COC.

Durante il trattamento con i COC sono stati riportati anche casi di peggioramento della depressione endogena, dell'epilessia, del morbo di Crohn e della colite ulcerosa.

L'umore depresso e la depressione sono effetti indesiderati ben noti dell'uso di contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.8). La depressione può essere grave ed è un fattore di rischio ben noto per il comportamento suicidario e il suicidio. Alle donne va consigliato di contattare il medico in caso di cambiamenti d'umore e sintomi depressivi, anche se insorti poco dopo l'inizio del trattamento.

Occasionalmente può verificarsi cloasma, soprattutto nelle donne con un'anamnesi di cloasma gravidarum. Durante il trattamento con i COC le donne che manifestano una tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette.

Questo prodotto medicinale contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale. Questo prodotto medicinale contiene anche saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucrali-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

Esami/consulti medici

Prima di iniziare o di ricominciare la somministrazione di NAOMI si deve raccogliere una anamnesi completa (inclusa l'anamnesi familiare) e si deve escludere una gravidanza. Si deve misurare la pressione arteriosa ed eseguire un esame fisico guidato dalle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dalle avvertenze (vedere paragrafo 4.4).

È importante attirare l'attenzione delle donne sulle informazioni relative alla trombosi venosa o arteriosa, incluso il rischio associato a NAOMI rispetto ad altri COC, i sintomi di TEV e TEA, i fattori di rischio noti e cosa fare in caso di sospetta trombosi.

La donna deve anche essere informata della necessità di leggere attentamente il foglio illustrativo e di seguirne i consigli. La frequenza e il tipo di esami devono basarsi sulle linee guida stabilite e devono adattarsi alla singola donna.

Le donne debbono essere avvisate che i contraccettivi ormonali non proteggono nei confronti dell'infezione da HIV (AIDS) né di altre malattie a trasmissione sessuale.

Aumenti di ALT

Durante gli studi clinici con pazienti trattati per infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con i medicinali contenenti ombitasvir / paritaprevir / ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, si è verificato un aumento delle transaminasi (ALT) più di 5 volte il limite massimo della norma (ULN) in modo significativamente più frequente nelle donne che usano medicinali contenenti etinilestradiolo come i contraccettivi ormonali combinati (COCs). Sono stati osservati aumenti dei livelli di ALT con prodotti medicinali anti-virali anti HCV contenenti glecaprevir/pibrentasvir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Riduzione dell'efficacia

L'efficacia dei contraccettivi orali combinati può diminuire in caso di dimenticanza di una o più compresse, in presenza di vomito o diarrea o in caso di assunzione contemporanea di altri medicinali.

Riduzione del controllo del ciclo

Con tutti i COC potrebbe verificarsi sanguinamento irregolare (spotting o emorragia da rottura), in particolare durante i primi mesi di utilizzo. Pertanto la valutazione di qualsiasi sanguinamento irregolare è significativa solo dopo un periodo di adattamento di circa tre cicli. Nelle utilizzatrici di NAOMI, qualsiasi sanguinamento (spotting e/o emorragia di rottura) è stato segnalato in oltre il 50% dei casi durante i primi 6 mesi di utilizzo.

Se i sanguinamenti irregolari persistono o si verificano dopo cicli in precedenza regolari, è necessario considerare anche cause non ormonali e intraprendere misure diagnostiche atte a escludere neoplasie maligne o gravidanze, tra le quali il raschiamento.

In alcune donne durante l'intervallo libero da pillola le perdite da sospensione potrebbero non presentarsi. Se il contraccettivo orale combinato è stato assunto secondo quanto descritto al paragrafo 4.2 è improbabile che la donna sia entrata in gravidanza. Tuttavia, se prima della prima mancata perdita da sospensione il contraccettivo orale combinato non era stato assunto correttamente o se le mancate perdite da sospensione sono due, prima di continuare a prendere il contraccettivo orale combinato si deve escludere una gravidanza.

Sospensione del trattamento con intenzione di gravidanza

Le donne che sospendono il trattamento con NAOMI perché desiderano entrare in gravidanza devono essere avvertite che la deficienza di acido folico può provocare difetti del tubo neurale del feto; si raccomanda pertanto l'integrazione periconcezionale di acido folico.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Effetti di altri medicinali su NAOMI

Ci possono essere interazioni con i medicinali che inducono gli enzimi microsomiali che possono determinare un aumento della clearance degli ormoni sessuali e che possono portare ad emorragie da rottura e/o insuccesso del metodo contraccettivo.

Gestione

L'induzione enzimatica può essere osservata già dopo pochi giorni di trattamento. La massima induzione enzimatica è generalmente osservata entro poche settimane. Dopo l'interruzione del trattamento con il medicinale, l'induzione enzimatica può essere mantenuta per circa 4 settimane.

Trattamento a breve termine

Le donne sottoposte a trattamenti con medicinali che inducono gli enzimi debbono temporaneamente adottare, oltre al contraccettivo orale combinato, un metodo di barriera o un altro metodo di contraccezione. Il metodo di barriera deve essere usato per tutto il tempo di assunzione concomitante del medicinale e nei 28 giorni successivi alla sospensione della terapia.

Se la somministrazione del medicinale concomitante prosegue anche dopo la fine di una confezione di contraccettivo orale combinato, la successiva confezione dello stesso dovrà essere iniziata senza osservare il consueto intervallo libero da pillola.

Trattamento a lungo termine

Nelle donne sottoposte a trattamenti a lungo termine con medicinali che inducono gli enzimi si raccomanda un altro metodo di contraccezione non ormonale.

Le seguenti interazioni sono riportate in letteratura:

Sostanze che aumentano la clearance dei contraccettivi orali combinati (efficacia diminuita dei contraccettivi orali combinati da parte di induttori enzimatici) quali

Barbiturici, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifampicina, ritonavir contro l'HIV, nevirapina e efavirenz e probabilmente anche felbamato, griseofulvina, ossicarbamazepina, topiramato e prodotti contenenti "Erba di S. Giovanni" (*Hypericum perforatum*).

Sostanze con effetto variabile sulla clearance dei contraccettivi orali combinati

Quando sono somministrati con contraccettivi orali combinati, alcuni inibitori delle proteasi HIV e inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici, incluse le combinazioni con gli inibitori HCV, possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di estrogeni e progestinici. Questi cambiamenti possono essere clinicamente rilevanti in alcuni casi.

Pertanto, le informazioni su medicinali concomitanti HIV/HCV devono essere consultate per identificare potenziali interazioni e ciascuna raccomandazione correlata. In caso di dubbi, un metodo di barriera aggiuntivo deve essere utilizzato da donne in terapia con inibitori delle proteasi o della trascrittasi inversa non nucleosidici.

Sostanze che inibiscono la clearance dei COC (enzimi inibitori)

Gli inibitori forti e moderati del CYP3A4 come antifungali azolici (per esempio itraconazolo, voriconazolo, fluconazolo) e verapamil, macrolidi (per esempio claritromicina, eritromicina), diltiazem e succo di pompelmo possono aumentare le concentrazioni plasmatiche dell'estrogeno o del progestinico o di entrambi.

Riduzione dell'assorbimento: medicinali che aumentano la motilità gastrointestinale, come la metoclopramide, potrebbero ridurre l'assorbimento dell'ormone.

È stato dimostrato che le dosi di etoricoxib da 60 a 120 mg/die aumentano la concentrazione plasmatica di etinilestradiolo da 1.4 a 1.6 volte, rispettivamente se assunte contemporaneamente ad un contraccettivo ormonale combinato contenente 35 µg di etinilestradiolo.

Effetti di NAOMI su altri medicinali

I contraccettivi orali possono interferire con il metabolismo di alcuni altri medicinali. È stato segnalato un aumento della concentrazione plasmatica di ciclosporina con la somministrazione concomitante di contraccettivi orali. I COC hanno dimostrato di indurre il metabolismo della lamotrigina risultante in concentrazioni plasmatiche sub-terapeutiche di lamotrigina.

Troleandomicina può aumentare il rischio di colestasi intraepatica durante la somministrazione concomitante di contraccettivi orali combinati.

In vitro, l'etinilestradiolo è un inibitore reversibile di CYP2C19, CYP1A1 e CYP1A2 nonché un inibitore basato sul meccanismo di CYP3A4/5, CYP2C8 e CYP2J2. Negli studi clinici, la somministrazione di un contraccettivo ormonale contenente etinilestradiolo non ha determinato alcun aumento o solo un lieve aumento delle concentrazioni plasmatiche dei substrati del CYP3A4 (ad esempio midazolam) mentre le concentrazioni plasmatiche dei substrati del CYP1A2 possono aumentare debolmente (es. teofillina) o moderatamente (ad es. melatonina e tizanidina).

Interazioni farmacodinamiche

L'uso concomitante di medicinali contenenti ombitasvir / paritaprevir / ritonavir, dasabuvir, con o senza ribavirina, glecaprevir/pibrentasvir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir può aumentare il rischio di innalzamento delle ALT (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Pertanto, le utilizzatrici di NAOMI devono passare ad un metodo contraccettivo alternativo (ad esempio, contraccezione solo con progesterone o metodi non-ormonali) prima di cominciare la terapia con questi regimi farmacologici. NAOMI può essere ricominciato 2 settimane dopo il completamento del trattamento con questi regimi farmacologici.

Per le potenziali interazioni con Levonorgestrel/etinilestradiolo, controllare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali prescritti.

- *Esami di laboratorio*

L'uso di steroidi contraccettivi può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio, ivi compresi i parametri biochimici usati per determinare le funzionalità epatica, tiroidea, surrenale e renale, i livelli plasmatici di proteine trasportatrici per esempio globulina legante i corticosteroidi, frazioni lipido/lipoproteine, i parametri del metabolismo dei carboidrati, i parametri della coagulazione del sangue e della fibrinolisi. Le variazioni generalmente rimangono entro il normale intervallo di laboratorio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

NAOMI non è indicato durante la gravidanza.

Prima dell'inizio del trattamento con NAOMI è necessario escludere la gravidanza. Se questa si verifica in corso di terapia con NAOMI, il prodotto medicinale deve essere immediatamente sospeso.

Tuttavia la maggior parte degli studi epidemiologici non ha rivelato né un aumento del rischio di difetti di nascita nei bambini nati da donne che prima della gravidanza usavano pillole contraccettive, né alcun effetto teratogeno causato dall'erronea assunzione delle pillole contraccettive durante le prime fasi della gravidanza.

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

Allattamento

L'allattamento al seno può essere influenzato dalle pillole contraccettive, in quanto queste potrebbero ridurre la quantità del latte materno e modificare la sua composizione. In generale l'uso di contraccettivi orali combinati non è pertanto raccomandato fino al termine dello svezzamento. Nel latte materno possono passare piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti, che potrebbero danneggiare la salute del bambino.

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

NAOMI non esercita alcuna influenza sulla capacità di guidare o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Gli effetti indesiderati più comuni (>10%) associati all'uso di Levonorgestrel/Etinilestradiolo sono cefalea (compresa emicrania), spotting ed emorragia mestruale interciclo.

Classificazione degli organi	Incidenza delle reazioni avverse			
	Comune (≥1/100, <	Non comune	Raro (≥1/10.000,	Molto raro

	1/10)	(≥1/1.000, <1/100)	<1/1.000)	(<1/10.000)
Infezioni e infestazioni	Vaginite, compresa candidosi			
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni allergiche, ipersensibilità	Angioedema, gravi reazioni anafilattiche con sintomi respiratori e circolatori
Metabolismo e nutrizione		Cambiamento dell'appetito (aumento o diminuzione), ritenzione di fluidi	Diminuita tolleranza al glucosio	
Disturbi psichiatrici	Depressione, alterazione dell'umore	Diminuzione della libido	Aumento della libido	
Patologie del sistema nervoso	Nervosismo; sonnolenza, vertigini, cefalea	Emicrania		
Patologie dell'occhio	Disopia		Intolleranza alle lenti a contatto	
Patologie vascolari			Tromboembolismo venoso (TEV), tromboembolismo arterioso (ATE)	
Patologie gastrointestinali	Nausea, dolore addominale	Diarrea, vomito, crampi addominali, flatulenza		
Patologie epatobiliari			Ittero colestatico	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Acne	Esantema, cloasma (melasma), possibilmente persistente, irsutismo, alopecia, eruzione cutanea, orticaria	Eritema nodoso, eritema multiforme	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolore al seno, tensione mammaria, dismenorrea, cambio del flusso mestruale, cambiamenti e secrezioni della zona di trasformazione della cervice, amenorrea	Ingrossamento del seno	Secrezione mammaria, perdite vaginali	
Esami diagnostici	Aumento di peso	Aumento della pressione sanguigna, alterazioni nei valori plasmatici dei lipidi, compresa ipertrigliceridemia	Diminuzione di peso, diminuzione dei livelli di acido folico nel sangue	

Descrizione di alcune reazioni avverse

Nelle donne che usano COC è stato osservato un maggior rischio di eventi trombotici e tromboembolici arteriosi e venosi, tra cui infarto miocardico, ictus, attacchi ischemici transitori, trombosi venosa ed embolia

polmonare, e tale rischio è discusso più dettagliatamente nel paragrafo 4.4.

I seguenti effetti avversi gravi, descritti al paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”, sono stati riportati in donne che utilizzano i COC:

- Disturbi tromboembolici venosi
- Disturbi tromboembolici arteriosi
- Ipertensione
- Tumori al fegato
- Cancro alla cervice
- Ittero colestatico.

Inoltre, durante l'uso di contraccettivi orali combinati sono state riportate le seguenti reazioni avverse, la frequenza delle quali non può essere calcolata sulle base delle segnalazioni:

- infiammazione del nervo ottico (che può portare alla parziale o completa perdita della vista);
- esacerbazione della varicosi;
- pancreatite in presenza di grave ipertrigliceridemia coesistente;
- disturbi della cistifellea, compresi calcoli biliari (i contraccettivi orali combinati possono provocare l'insorgenza o il peggioramento di un disturbo della cistifellea);
- sindrome emolitico-uremica;
- herpes gestazionale;
- otosclerosi;
- esacerbazione del lupus eritematoso sistemico;
- esacerbazione della porfiria;
- esacerbazione della corea di Sydenham;
- esacerbazione della depressione;
- esacerbazione delle malattie infiammatorie intestinali croniche (morbo di Crohn e colite ulcerosa)
- cloasma.

La frequenza di diagnosi di cancro al seno è leggermente aumentata tra coloro che utilizzano contraccettivi orali. Dal momento che il cancro al seno è raro nelle donne sotto i 40 anni di età il numero in eccesso è modesto in rapporto al rischio complessivo di cancro al seno. Il nesso di causalità con l'uso dei contraccettivi orali combinati non è noto. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

Estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi di un angioedema ereditario e acquisito

Interazioni

Emorragie da rottura e/o insuccesso del metodo contraccettivo possono essere il risultato dell'interazione di altri medicinali (induttori enzimatici) con i contraccettivi orali (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di effetti dannosi da sovradosaggio. I sintomi di sovradosaggio di contraccettivi orali negli adulti e nei bambini possono comprendere sintomi quali nausea, vomito, sensibilità mammaria, sopore, dolori addominali, sonnolenza/affaticamento; nelle donne e nelle ragazze potrebbe manifestarsi emorragia vaginale. Il sanguinamento da sospensione può verificarsi anche nelle ragazze prima del loro menarca, se accidentalmente prendono il medicinale. Non vi sono antidoti specifici; un eventuale trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: progestinici ed estrogeni, combinazione fissa
Codice ATC: G03AA07

NAOMI compresse rivestite è una combinazione di contraccettivi orali (COC) e contiene etinilestradiolo (EE) e levonorgestrel.

Etinilestradiolo

Meccanismo d'azione

Etinilestradiolo è un potente estrogeno orale sintetico. Come l'estradiolo naturale, etinilestradiolo esercita un'azione proliferativa sui tessuti epiteliali degli organi genitali femminili.

Effetti farmacodinamici

Stimola la produzione di muco cervicale, riduce la sua viscosità e aumenta la sua filamentosità. Etinilestradiolo supporta la crescita di condotti lattiferi e inibisce l'allattamento. Etinilestradiolo stimola la ritenzione di liquidi extracellulari. Etinilestradiolo influenza i livelli dei lipidi e il metabolismo dei carboidrati, l'emostasi, il sistema renina-angiotensina-aldosterone e il legame plasmatico delle proteine.

Levonorgestrel

Meccanismo d'azione

Levonorgestrel, come configurazione D biologicamente attiva di norgestrel, è dotato di una potenza gestagena elevatissima.

Effetti farmacodinamici

L'effetto progestativo maggiormente specifico è la conversione secretoria dell'endometrio. Levonorgestrel inibisce la secrezione di gonadotropina nel lobo anteriore della ghiandola pituitaria. La dose antiovulatoria è pari a 0,06 mg al giorno.

Oltre che per la sua efficacia gestagena, levonorgestrel possiede anche proprietà antiestrogeniche relativamente potenti e limitate proprietà androgene. La componente antiestrogenica si manifesta in una diminuzione significativa della filamentosità del muco cervicale e nella scomparsa di cristallizzazione felciforme.

Comparabile a progesterone, levonorgestrel ha un effetto termogenetico.

Sono stati condotti studi clinici su un totale di 2498 donne nella fascia di età compresa tra 18 e 40 anni. L'indice di Pearl calcolato sulla base di questi studi è stato di circa 0,69 (intervallo di confidenza del 95%: 0,30-1,36), sulla base di un totale di 15.026 cicli.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Levonorgestrel

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale levonorgestrel viene assorbito rapidamente e quasi completamente. Le concentrazioni sieriche di picco (pari a circa 2,3 ng/ml) vengono raggiunte approssimativamente 1,3 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità è quasi del 100%.

Distribuzione

Levonorgestrel è legato all'albumina sierica e alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). Solo l'1,1% delle concentrazioni sieriche totali del principio attivo è presente come steroide libero. Circa il 65% è legato specificamente alla SHBG e circa il 35% non specificamente all'albumina. L'aumento della SHBG indotto da etinilestradiolo influenza la distribuzione relativa di levonorgestrel in varie frazioni proteiche. L'induzione

delle proteine leganti porta a un aumento della frazione legata alla SHBG e a una diminuzione della frazione legata all'albumina. Il volume apparente di distribuzione di levonorgestrel dopo la somministrazione di una dose singola è di 129 litri.

Biotrasformazione

Levonorgestrel viene metabolizzato principalmente tramite riduzione del gruppo $\Delta 4$ -3-oxo, idrossilazione nelle posizioni 2α , 1β e 16β e successiva coniugazione. La maggioranza dei metaboliti circolanti nel sangue sono solfati di 3α , 5β -tetraidrolevonorgestrel, che vengono escreti principalmente sotto forma di glucuronidi. Una parte di levonorgestrel immodificato circola anche come 17β -solfato. La clearance metabolica può variare interindividualmente, circostanza che potrebbe in parte spiegare le elevate fluttuazioni delle concentrazioni di levonorgestrel osservate nelle utilizzatrici.

Eliminazione

I livelli sierici di levonorgestrel diminuiscono in due fasi: quella terminale è caratterizzata da un'emivita di circa 25 ore. Levonorgestrel e i suoi metaboliti vengono escreti principalmente nelle urine (40-68%) e nelle feci (16-48%).

Condizioni di steady-state

Nell'ambito di un uso continuo di NAOMI, il livello sierico di levonorgestrel aumenta di circa tre volte e raggiunge le condizioni di *steady-state* nella seconda metà del ciclo di trattamento. La farmacocinetica di levonorgestrel è influenzata dal livello sierico della SHBG, che durante la somministrazione di estradiolo aumenta di circa 1,5-1,6 volte. Per questo motivo, in condizioni di *steady-state*, il tasso di clearance sierica e il volume di distribuzione sono leggermente ridotti (rispettivamente 0,7 ml/min/kg e circa 100 l).

Etinilestradiolo

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale, etinilestradiolo viene assorbito rapidamente e completamente. Le concentrazioni sieriche di picco pari a circa 50 pg/ml vengono raggiunte approssimativamente entro 1-2 ore dalla somministrazione. Durante l'assorbimento e il primo passaggio attraverso il fegato, etinilestradiolo viene ampiamente metabolizzato, con una risultante biodisponibilità orale media di circa il 45% (a un intervallo di variazione individuale del 20-65% circa).

Distribuzione

Etinilestradiolo si lega principalmente (circa 98%), ma non specificatamente, all'albumina sierica e induce un aumento delle concentrazioni sieriche della SHBG. Il volume di distribuzione apparente di etinilestradiolo è pari a 2,8-8,6 l/kg.

Biotrasformazione

Etinilestradiolo subisce coniugazione presistemica sia nella mucosa del piccolo intestino sia nel fegato. Etinilestradiolo viene metabolizzato principalmente dall'idrossilazione aromatica, nel corso della quale si formano vari metaboliti idrossilati e metilati. Questi possono essere rilevati come metaboliti liberi e come glucuronidi e solfati coniugati nel siero. Etinilestradiolo è soggetto a circolazione enteroepatica.

Eliminazione

La diminuzione dei livelli sierici di etinilestradiolo avviene in due fasi, con un'emivita rispettivamente pari a circa un'ora e 10-20 ore.

Etinilestradiolo non viene escreti in forma immodificata. I metaboliti vengono escreti attraverso le urine e la bile secondo un rapporto 4:6.

Condizioni di steady-state

Nell'ambito di un uso continuo di NAOMI, la concentrazione sierica di etinilestradiolo aumenta di circa due volte. In considerazione della somministrazione giornaliera e della variabilità dell'emivita nella fase terminale della clearance sierica, le condizioni di *steady-state* vengono raggiunte dopo circa 1 settimana.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi non clinici con etinilestradiolo e levonorgestrel hanno rivelato gli effetti estrogenici e progestinici previsti.

I dati non clinici sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva non hanno rivelato alcun rischio rilevante per l'uomo. Tuttavia, va ricordato che gli steroidi sessuali possono favorire la crescita di alcuni tessuti ormoni-dipendenti e di tumori.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Magnesio stearato

Amido di mais

Povidone K 25

Talco

Rivestimento della compressa

Carbonato di calcio

Cera carnauba

Macrogol 6000

Povidone K 90

Saccarosio

Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperature non superiori a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse rivestite sono confezionate in blister in PVC/PVDC/Alluminio contenente 21 compresse rivestite e inserite in una scatola di cartone.

Confezioni:

Confezioni-calendario contenenti 1 x 21, 3 x 21, 6 x 21, 13 x 21 e 50 x 21 compresse rivestite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A, Largo U.Boccioni, 1 - 21040 – Origgio, VA

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

AIC n. 038308019 0,1 mg/0,02 mg compresse rivestite 1x21 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 038308021 0,1 mg/0,02 mg compresse rivestite 3x21 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 038308033 0,1 mg/0,02 mg compresse rivestite 6x21 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 038308045 0,1 mg/0,02 mg compresse rivestite 50x21 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 038308058 0,1 mg/0,02 mg compresse rivestite 13x21 compresse in blister PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 28 Ottobre 2008

Data dell'ultimo rinnovo: 11 Gennaio 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO