

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NAVEEN 0,03 mg/2 mg compresse rivestite con film

1. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 0,03 mg di etinilestradiolo e 2 mg di clormadinone acetato.

Eccipienti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 65,37 mg di lattosio monoidrato.

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

2. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rosa, rotonda rivestita con film.

3. INFORMAZIONI CLINICHE

3.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccettivo ormonale.

La decisione di prescrivere NAVEEN 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 NAVEEN e quello associato ad altri contraccettivi ormonali combinati COC (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

3.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia delle compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film deve essere assunta ogni giorno alla stessa ora (preferibilmente alla sera) per 21 giorni consecutivi. La somministrazione deve essere sospesa per i successivi 7 giorni; un'emorragia simil mestruale dovrebbe iniziare da due a quattro giorni dopo l'assunzione dell'ultima compressa rivestita con film. La somministrazione deve riprendere dopo i 7 giorni di sospensione, utilizzando un nuovo blister di NAVEEN, sia che l'emorragia sia terminata o continui ancora.

Le compresse rivestite con film devono essere tolte dal blister e deglutite intere, se necessario con poca acqua, scegliendo quella contrassegnata dal corrispondente giorno della settimana. Le compresse rivestite con film devono essere assunte giornalmente seguendo la direzione della freccia.

Inizio della somministrazione delle compresse rivestite con film

Senza precedente assunzione di un altro contraccettivo ormonale (durante l'ultimo ciclo mestruale).

La prima compressa deve essere assunta il primo giorno della mestruazione, vale a dire il primo giorno del sanguinamento mestruale successivo. Se la prima compressa rivestita con film è assunta il primo giorno della mestruazione, l'efficacia della contraccezione inizia a partire dal primo giorno di terapia e continua anche durante i 7 giorni di sospensione del medicinale.

La prima compressa rivestita con film può anche essere assunta dal 2° al 5° giorno del periodo mestruale sia che l'emorragia sia terminata o no. In questo caso devono essere prese ulteriori misure contraccettive meccaniche nei primi 7 giorni di somministrazione.

Se le mestruazioni sono iniziate da più di 5 giorni, la donna deve essere informata di attendere il successivo periodo mestruale prima di iniziare la terapia con NAVEEN.

Passaggio da un altro contraccettivo ormonale a NAVEEN

Passaggio da un altro contraccettivo ormonale combinato

La donna deve iniziare a prendere NAVEEN il giorno successivo all'usuale intervallo in cui non si assume alcuna pillola oppure assume placebo previsto dal precedente contraccettivo orale combinato.

Passaggio da un contraccettivo solo progestinico ("POP")

La prima compressa rivestita con film di NAVEEN deve essere assunta il giorno dopo la sospensione del contraccettivo progestinico. Nei primi sette giorni devono essere utilizzate altre misure contraccettive meccaniche.

Passaggio da un contraccettivo ormonale iniettabile o ad impianto

La somministrazione di NAVEEN compresse rivestite con film può essere iniziata il giorno della rimozione dell'impianto o il giorno in cui era prevista l'iniezione. Nei primi sette giorni devono essere utilizzate altre misure contraccettive meccaniche.

Dopo un raschiamento o un aborto nel primo trimestre

Dopo raschiamento o aborto nel primo trimestre la somministrazione di NAVEEN può essere iniziata subito. In questo caso non sono necessarie ulteriori misure contraccettive.

Dopo il parto o dopo raschiamento o aborto nel secondo trimestre

Dopo il parto, le donne che non allattano possono iniziare la somministrazione dopo 21-28 giorni dal parto; in questo caso non sono necessarie ulteriori misure contraccettive.

Se la somministrazione inizia dopo oltre 28 giorni dal parto, sono necessarie ulteriori misure contraccettive per i primi 7 giorni di trattamento.

Se la donna ha già avuto rapporti sessuali, occorre escludere una possibile gravidanza o attendere il successivo periodo mestruale prima di iniziare la somministrazione.

Allattamento (vedi paragrafo 4.6)

Le donne che allattano non devono assumere NAVEEN.

Dopo l'interruzione di NAVEEN

Dopo l'interruzione di NAVEEN, il ciclo mestruale attuale potrebbe essere prolungato di circa 1 settimana.

Assunzione irregolare delle compresse

Se si dimentica una compressa, ma la si assume comunque **entro 12 ore**, non sono necessarie ulteriori misure contraccettive. Le successive compresse vanno assunte come di norma.

Se sono **passate più di 12 ore** dalla dimenticanza, l'effetto contraccettivo è ridotto. La gestione delle compresse dimenticate può basarsi sulle due seguenti regole di base:

1. L'assunzione delle compresse non deve mai essere sospesa per periodi superiori ai 7 giorni.
2. Servono 7 giorni di assunzione ininterrotta delle compresse per ottenere una sufficiente soppressione dell'asse ipotalamo-pituitario-gonadale.

L'ultima compressa dimenticata deve essere assunta immediatamente, anche se questo implica l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Le altre compresse devono essere assunte come di norma. Inoltre, nei successivi 7 giorni devono essere impiegate ulteriori misure contraccettive meccaniche, ad esempio il preservativo. Se le compresse sono state dimenticate durante la prima settimana del ciclo e si sono avuti rapporti sessuali nei sette giorni precedenti le compresse dimenticate (incluso l'intervallo in cui non si assume alcuna pillola), si deve prendere in considerazione la possibilità che si sia instaurata una gravidanza. Tante più compresse sono state dimenticate e tanto più ciò è avvenuto in prossimità del periodo in cui le compresse non sono state assunte, tanto maggiore è il rischio che si instauri una gravidanza.

Se la confezione in uso contiene meno di sette compresse, la confezione successiva di NAVEEN deve essere iniziata non appena la confezione in uso finisce, cioè non deve esserci alcun intervallo tra le confezioni. È improbabile che si manifesti la normale emorragia da sospensione fino a che non sia stata usata la seconda confezione; tuttavia, è possibile che si verifichi spotting o metrorragia durante la somministrazione delle compresse. Se non si verifica alcuna emorragia da sospensione dopo la seconda confezione, allora deve essere eseguito un test di gravidanza.

Istruzioni in caso di vomito o diarrea

In caso di vomito entro 4 ore dall'assunzione delle compresse o se si sviluppa diarrea grave, l'assorbimento può essere incompleto e quindi la contraccezione non può più essere garantita. In questo caso devono essere seguite le raccomandazioni illustrate al paragrafo "Assunzione irregolare delle compresse" (vedere sopra). La somministrazione di NAVEEN deve essere continuata.

Come posticipare un'emorragia da sospensione

Per ritardare la mestruazione, la donna deve continuare con un altro blister di NAVEEN senza periodo di sospensione. L'estensione può essere prolungata per tutto il tempo desiderato, fino al completamento della seconda confezione. Quando la mestruazione viene ritardata la donna può presentare sanguinamento da sospensione o spotting. L'assunzione regolare di NAVEEN deve essere ripresa dopo un normale intervallo di 7 giorni.

Per spostare la mestruazione ad un giorno nella settimana diverso rispetto a quello previsto con lo schema abituale, 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).

3.3 Controindicazioni

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati nelle seguenti condizioni. Se una delle seguenti condizioni dovesse verificarsi in corso di terapia, NAVEEN deve essere immediatamente sospeso:

- 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
- diabete mellito non controllato
- epatite, ittero, alterata funzionalità epatica fino a quando i valori di funzionalità epatica sono tornati normali
- prurito generalizzato, colestasi, specialmente durante una precedente gravidanza o terapia estrogenica
- sindrome di Dubin-Johnson, sindrome di Rotor, disturbi del flusso biliare
- anamnesi di tumore epatico pregresso o in atto
- dolore epigastrico grave, ingrossamento del fegato o sintomi di emorragia intraddominale (vedere paragrafo 4.8)
- insorgenza o recidiva di porfiria (tutte e 3 le forme, in particolare la porfiria acquisita)
- presenza o anamnesi di tumori maligni ormono-sensibili per es. della mammella o dell'utero
- pancreatite o anamnesi di pancreatite se associata con ipertrigliceridemia grave
- comparsa di emicrania o di attacchi più frequenti di cefalea di inusuale intensità
- disturbi sensoriali ad insorgenza acuta, es. disturbi della vista o dell'udito
- disturbi motori (in particolare paresi)
- aumento degli attacchi epilettici
- grave depressione

- otosclerosi aggravatasi durante precedenti gravidanze
- amenorrea da causa non accertata
- iperplasia endometriale
- sanguinamento genitale da causa non accertata
- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Un fattore di rischio grave o molteplici fattori di rischio per la trombosi venosa o arteriosa possono costituire una controindicazione (vedere paragrafo 4.4).

3.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

Il fumo aumenta il rischio di gravi effetti indesiderati cardiovascolari se associato all'impiego dei contraccettivi ormonali combinati (COC). Questo rischio aumenta con l'età e con l'aumento del consumo di sigarette ed è molto pronunciato nelle donne oltre i 35 anni di età. Le donne fumatrici oltre i 35 anni di età devono adottare altri metodi contraccettivi.

La somministrazione di COC è associata ad un aumento del rischio di malattie gravi, quali infarto miocardico, tromboembolia, ictus o tumori epatici. Altri fattori di rischio quali l'ipertensione, l'iperlipidemia, l'obesità e il diabete aumentano distintamente il rischio di morbilità e mortalità.

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

In caso di peggioramento o di 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 NAVEEN debba essere interrotto.

Tromboembolia e altre malattie 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. **I prodotti che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati a un rischio inferiore di TEV. Non è ancora noto in che modo il rischio associato a NAVEEN si confronti con questi prodotti a minor rischio. La decisione di usare un prodotto diverso da quelli associati a un rischio di TEV più basso deve essere presa solo dopo aver discusso con la donna per assicurarsi che essa comprenda il rischio di TEV associato ai COC, 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).

Gli studi epidemiologici su donne che usano contraccettivi ormonali combinati a basse dosi (<50 µg di etinilestradiolo) hanno riscontrato che su 10.000 donne, tra 6 e 12 svilupperanno una TEV in un anno.

Su 10.000 donne che usano un COC contenente levonorgestrel, circa 6¹ svilupperanno una TEV in un anno.

Non è ancora noto come il rischio associato a COC contenenti clormadinone si confronti con il rischio associato a COC contenenti levonorgestrel.

Il numero di TEV all'anno con i COC a basse dosi è inferiore al numero previsto nelle donne in gravidanza o nel periodo post-parto.

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

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 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).

NAVEEN 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 (IMC) superiore a 30 kg/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	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso del cerotto/della pillola/dell'anello (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.
Nota: l'immobilizzazione temporanea, inclusi i viaggi in aereo di durata >4 ore, può anche essere un fattore di rischio di TEV, specialmente in	Se NAVEEN non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.

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

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

Sintomi di TEA

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

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

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

I sintomi di infarto miocardico (IM) possono includere:

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

Tumori

Alcuni studi epidemiologici riportano che il trattamento a lungo termine con contraccettivi orali, è un fattore di rischio per lo sviluppo di cancro della cervice uterina nelle donne affette dal virus da papilloma umano (HPV). Tuttavia non è ancora chiaro in che misura questo risultato possa essere influenzato da altri fattori confondenti (ad esempio differenze nel numero dei partner sessuali o uso di contraccettivi a barriera) (vedere anche "Valutazione medica").

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che usano correntemente contraccettivi orali combinati hanno un rischio relativo leggermente superiore (RR = 1,24) di diagnosi di cancro della mammella. Nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione del trattamento con contraccettivi orali combinati l'aumento del rischio torna gradualmente al livello di rischio correlato all'età. Dal momento che il cancro della mammella è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni, il numero di casi in più di cancro alla mammella diagnosticati nelle pazienti che assumono o hanno assunto di recente un contraccettivo orale combinato_è limitato rispetto al rischio globale di cancro della mammella.

Nelle donne che assumono contraccettivi orali sono stati segnalati in rari casi tumori epatici benigni ed in casi ancora meno numerosi tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragie intra-addominali ad esito potenzialmente fatale. In caso di grave dolore addominale che non recede spontaneamente, epatomegalia oppure segni di emorragia intra-addominale si consideri la possibilità che si tratti di un tumore epatico, e NAVEEN deve essere interrotto.

Altre malattie

In molte pazienti che assumono contraccettivi orali è stato riscontrato un lieve innalzamento della pressione arteriosa sanguigna; tuttavia, un aumento clinicamente rilevante è raro. Fino ad ora non è stata confermata la correlazione tra la somministrazione di contraccettivi orali ed ipertensione clinicamente manifesta. Se, durante la somministrazione di NAVEEN si verifica un aumento clinicamente significativo della pressione sanguigna, il medicinale deve essere sospeso e l'ipertensione deve essere trattata. La terapia con NAVEEN può essere ripresa quando la terapia anti-ipertensiva ha riportato i valori pressori nella norma.

Nelle pazienti con anamnesi di herpes gestazionale può esservi recidiva durante l'assunzione di contraccettivi orali combinati.

Nelle pazienti con anamnesi personale o familiare di ipertrigliceridemia aumenta il rischio di pancreatite durante la somministrazione di un contraccettivo orale combinato. In caso di compromissione acuta o cronica della funzionalità epatica, può essere necessaria la sospensione del trattamento con contraccettivi orali combinati fino a quando i valori di funzionalità epatica sono tornati normali. Recidive di ittero colestatico che si sia manifestato durante la prima gravidanza o con l'uso di ormoni sessuali, richiedono l'interruzione del trattamento con contraccettivi orali combinati.

I contraccettivi orali combinati possono influenzare la resistenza periferica all'insulina o la tolleranza al glucosio. Pertanto, le pazienti diabetiche che utilizzano contraccettivi orali devono essere monitorate attentamente.

Non comunemente può comparire cloasma, in particolare nelle donne con anamnesi di cloasma gravidico. Le pazienti con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette durante l'uso di contraccettivi orali.

Le pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Precauzioni

La somministrazione di estrogeni o combinazioni di estrogeni/progestinici può avere effetti negativi su alcune condizioni o patologie. Si richiede un controllo medico particolarmente attento nel caso di:

- epilessia
- sclerosi multipla
- tetania
- emicrania (vedere anche paragrafo 4.3)
- asma
- insufficienza cardiaca o renale
- chorea minor
- diabete mellito (vedere anche paragrafo 4.3)
- malattie epatiche (vedere anche paragrafo 4.3)
- dislipoproteinemia (vedere anche paragrafo 4.3)
- malattie autoimmuni (incluso il lupus eritematoso sistemico)
- obesità
- ipertensione (vedere anche paragrafo 4.3)
- endometriosi
- varici
- flebiti (vedere anche paragrafo 4.3)
- disturbi della coagulazione del sangue (vedere anche paragrafo 4.3)
- mastopatia
- miomi uterini
- herpes gestazionale
- depressione (vedere anche paragrafo 4.3)
- malattie infiammatorie croniche intestinali (morbo di Crohn, colite ulcerosa, vedere anche paragrafo 4.8)

Esami/visite mediche

Prima di iniziare o riprendere l'uso di NAVEEN si deve raccogliere un'anamnesi completa (inclusa l'anamnesi familiare) e si deve escludere una gravidanza. Si deve misurare la pressione arteriosa ed eseguire un esame clinico, guidato dalle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dalle avvertenze (vedere paragrafo 4.4). È importante attirare l'attenzione della donna sulle informazioni relative alla trombosi venosa o arteriosa, incluso il rischio associato a NAVEEN 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.

Il controllo deve essere ripetuto almeno 1 volta l'anno durante l'uso di NAVEEN. Un controllo medico periodico è inoltre necessario poiché le controindicazioni (es. attacchi ischemici transitori) o i fattori di rischio (es. anamnesi familiare di trombosi venosa o arteriosa) possono verificarsi per la prima volta con la somministrazione di un contraccettivo orale. La visita medica deve includere il controllo della pressione arteriosa, l'esame delle mammelle, dell'addome, la visita ginecologica, uno striscio vaginale, nonché appropriati test di laboratorio.

Le donne devono essere informate che i contraccettivi ormonali non proteggono dalle infezioni da HIV (AIDS) e da altre malattie sessualmente trasmesse.

Riduzione dell'efficacia

L'efficacia contraccettiva può essere ridotta dalla dimenticanza di una compressa (vedi "Assunzione irregolare delle compresse"), dal vomito o malattie intestinali che comportano diarrea, dalla somministrazione contemporanea e prolungata di alcuni medicinali (vedere paragrafo 4.5) o, molto raramente, da disturbi metabolici.

Impatto sul controllo del ciclo

Spotting o emorragie intermestruali

Tutti i contraccettivi orali possono causare perdite ematiche irregolari (spotting o emorragie intermestruali), soprattutto nei primi cicli di trattamento. Pertanto una valutazione medica dell'irregolarità del ciclo deve essere fatta solo dopo un periodo di assestamento di circa tre cicli. Se durante la somministrazione di NAVEEN le emorragie intermestruali persistono o si verificano dopo precedenti cicli regolari, deve essere effettuato un controllo medico per escludere una gravidanza o una malattia organica. Dopo l'esclusione di gravidanza o di malattia organica la somministrazione di NAVEEN può essere continuata o si può passare all'impiego di un altro prodotto.

L'emorragia intermestruale può essere indice di un'insufficiente efficacia contraccettiva (vedere "Assunzione irregolare delle compresse", "Istruzioni in caso di vomito" e il paragrafo 4.5).

Assenza di emorragia da sospensione

Dopo 21 giorni di assunzione, normalmente si verifica un'emorragia da sospensione. Occasionalmente, e in particolare durante i primi mesi di terapia, l'emorragia da sospensione può non verificarsi. Tuttavia, questo fenomeno non deve però essere interpretato come ridotta efficacia contraccettiva. Se l'emorragia non si verifica dopo un ciclo in cui non è stata dimenticata alcuna compressa rivestita con film, non è stato prolungato l'intervallo di 7 giorni, non sono stati assunti altri medicinali in concomitanza e non si sono verificati episodi di vomito o diarrea, il concepimento è improbabile e la somministrazione di NAVEEN può essere continuata. Se NAVEEN non è stato assunto secondo le istruzioni prima della mancata emorragia da sospensione o se l'emorragia da sospensione non si verifica per due cicli consecutivi si deve escludere una gravidanza prima di continuare la somministrazione.

I medicinali a base di erbe contenenti Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) non devono essere usati in concomitanza della terapia con NAVEEN (vedere paragrafo 4.5).

3.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'interazione dell'etinilestradiolo, il componente estrogeno di NAVEEN, con altri farmaci può aumentare o ridurre le concentrazioni plasmatiche dell'etinilestradiolo. Se è necessario un trattamento a lungo termine con questi principi attivi, devono essere usati metodi contraccettivi non ormonali. Ridotte concentrazioni plasmatiche di etinilestradiolo possono aumentare le emorragie intermestruali e i disturbi del ciclo e compromettere l'efficacia contraccettiva di NAVEEN; elevati livelli sierici di etinilestradiolo possono aumentare l'incidenza e la gravità degli effetti indesiderati.

I seguenti prodotti medicinali/principi attivi possono ridurre la concentrazione sierica dell'etinilestradiolo:

- tutti i medicinali che aumentano la motilità gastrointestinale (ad es. metoclopramide) o riducono l'assorbimento (ad es. carbone attivo)
- principi attivi che inducono enzimi microsomiali epatici, come rifampicina, rifabutina, barbiturici, antiepilettici (come carbamazepina, fenitoina e topiramato), griseofulvina, barbexalone, primidone, modafinil, alcuni inibitori della proteasi (ad es. ritonavir) e l'Erba di San Giovanni (vedere paragrafo 4.4)
- alcuni antibiotici (ad es. ampicillina, tetraciclina) in alcune pazienti, probabilmente a causa della riduzione del circolo enteropatico da parte degli estrogeni.

Nel caso di trattamento concomitante a breve termine con questi medicinali o principi attivi e NAVEEN devono essere usati metodi contraccettivi meccanici aggiuntivi durante il trattamento e nei sette giorni successivi. Con i principi attivi che riducono la concentrazione sierica di etinilestradiolo per induzione degli enzimi microsomiali epatici, addizionali metodi contraccettivi meccanici devono essere usati fino a 28 giorni dopo la conclusione del trattamento.

Se la concomitante somministrazione del medicinale prosegue oltre la fine delle compresse nel blister del contraccettivo orale combinato, la successiva confezione di contraccettivo orale combinato deve essere iniziata senza il consueto intervallo libero da compressa.

I seguenti prodotti medicinali/principi attivi possono aumentare la concentrazione sierica dell'etinilestradiolo:

- sostanze attive che inibiscono la solfatazione di etinilestradiolo nella parete intestinale (ad es. l'acido ascorbico o il paracetamolo)
- atorvastatina (aumenta la AUC dell'etinilestradiolo del 20%)
- principi attivi che inibiscono gli enzimi microsomiali epatici, come gli antimicotici imidazolici (ad es. fluconazolo), indinavir o troleandomicina.

L'etinilestradiolo può modificare il metabolismo di altre sostanze:

- inibendo gli enzimi microsomiali epatici ed aumentando di conseguenza la concentrazione sierica di principi attivi come il diazepam (ed altre benzodiazepine metabolizzate per idrossilazione), la ciclosporina, la teofillina ed il prednisolone
- inducendo la glucuronidazione epatica e riducendo di conseguenza la concentrazione sierica per esempio di clofibrato, paracetamolo, morfina e lorazepam.

Il fabbisogno di insulina o di antidiabetici orali può essere modificato in conseguenza dell'effetto sulla tolleranza al glucosio (vedere paragrafo 4.4).

Questo può verificarsi anche per medicinali assunti di recente.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del medicinale prescritto deve essere letto attentamente per una possibile interazione con NAVEEN.

Test di laboratorio

Durante la somministrazione di un contraccettivo orale combinato i risultati di alcuni test di laboratorio possono risultare alterati, inclusi i test di funzionalità epatica, surrenalica e tiroidea, i livelli plasmatici delle proteine di trasporto (ad es. SHBG, lipoproteine) ed i parametri del metabolismo dei carboidrati, della coagulazione e della fibrinolisi. La natura e l'entità di queste modificazioni sono in parte dipendenti dalla natura e dalla dose dell'ormone impiegato.

3.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

NAVEEN non è indicato durante la gravidanza. La gravidanza deve essere esclusa prima di iniziare la somministrazione del medicinale. Se durante la terapia con NAVEEN dovesse verificarsi l'inizio di una gravidanza, il medicinale deve essere sospeso immediatamente. Estesi studi epidemiologici hanno escluso evidenze cliniche di effetti teratogeni o fetotossici quando gli estrogeni, in combinazione con altri progestinici sono stati accidentalmente assunti in gravidanza in dosaggi simili a quelli contenuti in NAVEEN. Anche se gli studi sugli animali hanno mostrato evidenze di tossicità sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3), i dati clinici su oltre 330 gravidanze di donne esposte al clormadinone acetato, non hanno evidenziato effetti embriotossici.

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

L'allattamento può essere influenzato dagli estrogeni in quanto questi possono modificare la quantità e la composizione del latte materno. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o i loro metaboliti possono essere escreti nel latte materno e possono avere effetti sul bambino. Pertanto NAVEEN non deve essere assunto durante l'allattamento.

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

Non sono noti effetti negativi dei contraccettivi orali combinati sulla capacità di guidare o di operare sui macchinari.

3.8 Effetti indesiderati

Studi clinici con NAVEEN hanno dimostrato che i più frequenti effetti indesiderati (> 20%) sono perdite di sangue intermestruali, spotting, cefalea e tensione mammaria. La perdita irregolare di sangue diminuisce in genere con la continuazione dell'assunzione di NAVEEN.

Dopo somministrazione di NAVEEN in uno studio clinico condotto su 1629 donne sono stati riferiti i seguenti effetti indesiderati.

Frequenza delle reazioni avverse /Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, <1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, <1/100)	Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)
Disturbi del sistema			Ipersensibilità al farmaco, incluse		

immunitario			reazioni cutanee allergiche		
Disturbi psichiatrici		Stato depressivo, nervosismo			
Patologie nervose		Vertigini, emicrania (e/o peggioramento dell'emicrania)			
Patologie oculari		Alterazioni della visione		Congiuntivite, intolleranza alle lenti a contatto	
Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare				Improvvisa perdita dell'udito, tinnito	
Patologie vascolari				Iperensione, ipotensione, collasso cardiocircolatorio, varici, trombosi venosa o arteriosa*	
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito	Dolore addominale, gonfiore addominale, diarrea		
Patologie cutanee e del tessuto sottocutaneo		Acne	Anomalie della pigmentazione, cloasma, alopecia, secchezza della cute	Orticaria, eczema, eritema, prurito, peggioramento della psoriasi, ipertricosi	Eritema nodoso
Patologie dell'apparato muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo		Sensazione di pesantezza	Lombalgia, disturbi muscolari		
Disturbi al sistema riproduttivo e alla mammella	Perdite vaginali, dismenorrea, amenorrea	Dolore pelvico	Galattorrea, mastopatia fibrocistica, candidosi vaginale	Ingrossamento del seno, vulvovaginite, menorragia, sindrome premestruale	
Patologie sistemiche e		Irritabilità, stanchezza,	Diminuzione della libido,	Aumento dell'appetito	

condizioni relative alla sede di somministrazione		edema, aumento del peso	iperidrosi		
Indagini		Aumento della pressione arteriosa	Alterazioni dei lipidi ematici, inclusa ipertrigliceridemia		

* vedere sezione c)

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 indesiderati sono inoltre stati osservati durante la somministrazione di contraccettivi orali combinati, inclusi 0.030 mg di etinilestradiolo e 2 mg di clormadinone acetato:

- un aumento del rischio di patologia delle vie biliari è stato riportato in alcuni studi sulla somministrazione a lungo termine di un contraccettivo orale combinato-
- in rari casi sono stati osservati tumori epatici benigni, e più raramente maligni, dopo somministrazione di contraccettivi ormonali, in casi isolati tali tumori hanno causato una grave emorragia intra-addominale potenzialmente fatale (vedere paragrafo 4.4).
- peggioramento di malattia infiammatoria cronica intestinale (morbo di Crohn, colite ulcerosa; vedere anche paragrafo 4.4)

Per altri effetti indesiderati gravi, quali il carcinoma della cervice o della mammella, 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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

3.9 Sovradosaggio

Non si hanno informazioni su gravi effetti tossici in caso di sovradosaggio. Potrebbero verificarsi i seguenti sintomi: nausea, vomito e, soprattutto nella ragazze giovani, un modesto sanguinamento vaginale. Non c'è antidoto; il trattamento deve essere puramente sintomatico. In casi rari potrebbe essere necessario il controllo del bilancio idro-elettrolitico e della funzionalità epatica.

4. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

4.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: progestinici e estrogeni, combinazioni fisse. Codice ATC: G03AA.

L'assunzione continua di NAVEEN per 21 giorni, inibisce la secrezione ipofisaria di FSH e LH e quindi l'ovulazione. L'endometrio prolifera con successiva trasformazione secretoria. La consistenza del muco cervicale si modifica. Questo previene la migrazione degli spermatozoi attraverso il canale cervicale e altera la loro motilità.

La dose giornaliera più bassa di clormadinone acetato per la completa inibizione dell'ovulazione è 1,7 mg. La dose complessiva per la completa trasformazione endometriale è di 25 mg per ciclo.

Il clormadinone acetato è un progestinico antiandrogenico. Il suo effetto è basato sulla sua capacità di spiazzare gli ormoni androgeni dai loro recettori.

Efficacia clinica

Negli studi clinici in cui è stata studiata la somministrazione di etilnilestradiolo/clormadinone fino a 2 anni di terapia in 1655 donne, e per più di 22.000 cicli mestruali, si sono verificate 12 gravidanze. In 7 donne, durante il periodo del concepimento si sono verificati errori di assunzione, insorgenza di malattie concomitanti con nausea o vomito, somministrazione contemporanea di medicinali noti per il loro effetto di riduzione dell'efficacia contraccettiva degli anticoncezionali ormonali.

Indice di Pearl	Numero di gravidanze	Indice di Pearl	intervallo di confidenza al 95%
Uso pratico	12	0.698	[0.389; 1.183]
Uso teorico	5	0.291	[0.115; 0.650]

1.1 Proprietà farmacocinetiche

Clormadinone acetato (CMA)

Assorbimento

Dopo somministrazione orale CMA viene rapidamente e quasi completamente assorbito. La biodisponibilità sistemica di CMA è elevata poiché non è soggetto a metabolismo di primo passaggio. Le massime concentrazioni plasmatiche si raggiungono dopo 1-2 ore.

Distribuzione

Il legame di CMA alle proteine plasmatiche, albumina principalmente, è superiore al 95%. CMA non ha affinità di legame per SHBG o CBG. CMA si accumula principalmente nel tessuto adiposo.

Metabolismo

I diversi processi di riduzione e ossidazione e la coniugazione a glucoronide e solfato determinano una serie di metaboliti. I principali metaboliti nel plasma umano sono 3 α e 3 β -idrossi-CMA, la cui emivita non differisce essenzialmente da quella di CMA non metabolizzato. I metaboliti 3-idrossidi mostrano di possedere un'attività antiandrogena simile a quella di CMA. Nelle urine i metaboliti di CMA sono prevalentemente coniugati. Dopo la scissione enzimatica, il principale metabolita risulta essere il 2 α -idrossi-CMA oltre ai 3-idrossi metaboliti e diidrossi metaboliti.

Eliminazione

CMA viene eliminato dal plasma con un'emivita di circa 34 ore (dopo dose singola) e di circa 36-39 ore (dopo dosi ripetute). CMA ed i suoi metaboliti, dopo somministrazione orale, sono escreti sia per via renale che fecale in analoga percentuale.

Etinilestradiolo (EE)

Assorbimento

EE viene rapidamente e quasi completamente assorbito dopo somministrazione orale e il picco plasmatico medio si raggiunge in 1,5 ore. A causa della coniugazione presistemica e del metabolismo di primo passaggio epatico, la biodisponibilità assoluta è di circa il 40% ed è soggetta a considerevoli variazioni interindividuali (20-65%).

Distribuzione

La concentrazione plasmatica di EE riportata in letteratura è caratterizzata da una marcata variabilità. Circa il 98% di EE si lega alle proteine plasmatiche, quasi esclusivamente all'albumina.

Metabolismo

Come gli estrogeni naturali, EE viene biotrasformato (attraverso il citocromo P450) mediante idrossilazione dell'anello aromatico. Il metabolita principale è 2-idrossi-EE che viene ulteriormente metabolizzato in metaboliti e coniugati. EE subisce una coniugazione presistemica sia nella mucosa dell'intestino tenue che nel fegato. Nelle urine sono presenti principalmente i glucuronidi, mentre nella bile e nel plasma si ritrovano principalmente solfati.

Eliminazione

L'emivita plasmatica media dell'EE è di circa 12-14 ore. EE viene escreto per via renale e fecale in un rapporto urine/feci di 2:3. L'EE solfato escreto nella bile dopo idrolisi da parte dei batteri intestinali è soggetto al circolo enteroepatico.

4.2 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta degli estrogeni è bassa. Tenendo conto della notevole differenza fra specie animali testate e in relazione con la specie umana, i risultati degli studi con estrogeni sugli animali hanno solo un limitato valore predittivo per l'uso nell'uomo. L'etinilestradiolo, un estrogeno di sintesi usato frequentemente nei contraccettivi orali, ha un effetto embriofetale negli animali da laboratorio anche a dosi relativamente basse; sono state osservate anomalie del tratto urogenitale e femminilizzazione dei feti maschi. Questi effetti sono considerati specie-specifici.

Il clormadinone acetato ha mostrato effetti embriofetali nei conigli, nei ratti e nei topi. Inoltre l'effetto teratogeno è stato osservato nei conigli alle dosi embriotossiche ed anche nei topi alle dosi più basse testate (1 mg/Kg/die). La significatività di tali dati in relazione alla somministrazione nell'uomo non è chiara.

I dati preclinici derivati dagli studi convenzionali di tossicità cronica, genotossicità e potenziale carcinogenetico, non hanno mostrato rischi particolari per l'uomo, a parte quelli descritti nelle altre sezioni di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

5. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

5.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Amido di mais
Povidone K 30
Magnesio stearato (Ph. Eur.) [di origine vegetale]

Rivestimento della compressa

Ipromellosa (E464)
Idrossipropilcellulosa (E463)
Talco (E553b)
Olio di semi di cotone (idrogenato)
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)

5.2 Incompatibilità

Non pertinente.

5.3 Periodo di validità

3 anni

5.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

5.5 Natura e contenuto della confezione

Confezioni blister in PVC/alluminio contenenti 1x21 compresse rivestite con film.
Confezioni blister in PVC/alluminio contenenti 3x21 compresse rivestite con film.
Confezioni blister in PVC/alluminio contenenti 6x21 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

5.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il prodotto non utilizzato o il materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con le disposizioni locali in materia.

6. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via D. Scarlatti, 31 - 20124 Milano

7. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

NAVEEN 0,03 mg / 2 mg compresse rivestite con film, 1x21 compresse in blister	AIC
n. 039879010	
NAVEEN 0,03 mg / 2 mg compresse rivestite con film, 3x21 compresse in blister	AIC
n. 039879022	
NAVEEN 0,03 mg / 2 mg compresse rivestite con film, 6x21 compresse in blister	AIC
n. 039879034	

8. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 Gennaio 2011

9. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dicembre 2010

Agenzia Italiana del Farmaco