

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Estinette gestodene 75 microgrammi/etinilestradiolo 20 microgrammi
compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 75 microgrammi di gestodene e 20 microgrammi di etinilestradiolo.

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa contiene 35,3068 mg di lattosio (presente come Lattosio monoidrato), 19,6600 mg di saccarosio.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita.

Compresse di colore giallo pallido, rotonde, biconvesse e con rivestimento in zucchero, senza stampigliatura.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccezione.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Non iniziare o non continuare l'assunzione di ESTINETTE in caso di gravidanza nota o sospetta.

Posologia

Come prendere ESTINETTE?

Per le pazienti che usano la confezione da 21 compresse:

Le compresse da 1 a 21 contengono le sostanze attive (compresse attive).

Le compresse devono essere assunte nell'ordine indicato sulla confezione, ogni giorno e approssimativamente alla stessa ora. Deve essere presa una compressa attiva al giorno, per 21 giorni consecutivi, seguita da un periodo di 7 giorni in cui non si assumono compresse. Ciascuna confezione successiva va iniziata dopo un periodo in cui non si assumono compresse e durante il quale si ha sanguinamento da sospensione. Il sanguinamento

Estinette compresse rivestite

di norma inizia il 2° o il 3° giorno dopo l'assunzione dell'ultima compressa e potrebbe non terminare prima dell'inizio della successiva confezione di compresse.

Come iniziare l'assunzione di ESTINETTE

Nessun uso di contraccettivi ormonali nell'ultimo mese

L'assunzione delle compresse deve iniziare al 1° giorno del normale ciclo della donna (ossia il primo giorno delle mestruazioni). È possibile iniziare ad assumere le compresse anche fra il 2° e il 5° giorno, tuttavia durante il primo ciclo si raccomanda di associare un metodo contraccettivo non ormonale (ad es., profilattico o spermicida) nei primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

Se da un'altra pillola contraccettiva orale combinata si passa a ESTINETTE

La donna deve iniziare a prendere ESTINETTE il giorno successivo al consueto intervallo di non assunzione di compresse attive, o al periodo di assunzione di compresse di placebo, con il precedente contraccettivo orale combinato.

Se si passa a ESTINETTE da un metodo contraccettivo solo progestinico (mini-pillole, iniezione, impianto, dispositivo intrauterino)

La donna può passare dalle pillole di solo progestinico a ESTINETTE in qualunque giorno (in caso di un impianto o di un dispositivo intrauterino, ESTINETTE deve essere iniziato dal giorno in cui l'impianto o il dispositivo viene rimosso; nel caso del passaggio da iniezioni, ESTINETTE deve essere iniziato alla data in cui si sarebbe praticata la nuova iniezione). In qualunque caso, si consiglia di associare un metodo contraccettivo di barriera nei primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

Dopo aborto nel primo trimestre

La donna potrà iniziare immediatamente ad assumere le compresse. In questo caso, non sono necessarie misure contraccettive supplementari.

Dopo il parto, oppure dopo aborto nel secondo trimestre

Per le donne che allattano al seno, vedere paragrafo 4.6.

Si consiglia di iniziare a prendere le compresse fra il 21° e il 28° giorno dopo il parto, nel caso di donne che non allattano al seno, o a seguito di aborto nel secondo trimestre. Si consiglia di associare un metodo contraccettivo di barriera nei primi 7 giorni di assunzione delle compresse. Tuttavia, se la donna ha già avuto rapporti sessuali, bisogna escludere la gravidanza prima di iniziare a prendere le compresse oppure aspettare fino al primo ciclo mestruale.

Se la donna dimentica di assumere le compresse

L'efficacia del contraccettivo può essere ridotta se la donna dimentica di assumere una o più compresse, soprattutto se il ritardo prolunga l'intervallo in cui non si devono assumere compresse attive.

Se la donna dimentica di prendere una compressa per meno di 12 ore, la donna deve prendere la compressa non appena si ricorda, e poi continuare ad assumere le altre compresse all'orario consueto.

Se il ritardo supera 12 ore, l'efficacia contraccettiva potrebbe risultare ridotta.

La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se questo significa dover prendere 2 compresse contemporaneamente. In seguito, dovrà continuare a prendere le compresse all'ora consueta ogni giorno. La donna dovrà associare un metodo contraccettivo di barriera per i 7 giorni successivi.

Se nella confezione restano meno di 7 compresse, la donna deve continuare ad assumere le compresse nella confezione fino a esaurimento delle compresse della confezione, senza osservare l'intervallo di non assunzione di compresse. Questa modalità evita il prolungamento dell'intervallo in cui non si assumono compresse, condizione che accresce il rischio di ovulazione prematura. È improbabile che il sanguinamento da sospensione si verifichi fino alla fine della seconda confezione, ma la donna potrebbe manifestare spotting o sanguinamenti break-through nei giorni in cui sta assumendo le compresse.

Se non si verifica alcun sanguinamento dopo aver terminato l'assunzione della seconda confezione, il rischio di gravidanza deve essere escluso prima che la donna inizi una nuova confezione.

Consigli in caso di vomito/diarrea

Se il vomito si verifica entro 3-4 ore dall'assunzione di una compressa, quest'ultima potrebbe non essere stata totalmente assorbita. In questo caso, attenersi alle precauzioni di cui sopra riguardo alle compresse dimenticate, descritte nel paragrafo "Se la donna dimentica di assumere le compresse". La donna dovrà prendere la necessaria compressa (o le necessarie compresse) da un'altra confezione.

In caso di sintomi gastrointestinali gravi o di lunga durata, la donna deve utilizzare un altro metodo contraccettivo, e/o contattare il proprio medico.

Come ritardare o spostare il sanguinamento da sospensione

Per ritardare un sanguinamento da sospensione, la donna deve continuare ad assumere le compresse dalla confezione successiva di ESTINETTE senza l'intervallo di non assunzione delle compresse. Il prolungamento dell'assunzione può durare fino a quando desiderato fino al termine della seconda confezione. Durante il prolungamento dell'assunzione, la donna può manifestare sanguinamento break-through o spotting. L'assunzione regolare di ESTINETTE viene ripresa dopo l'abituale intervallo di 7 giorni in cui non si assumono compresse.

Per spostare la mestruazione in un giorno della settimana diverso da quello in cui la donna è solita averla secondo lo schema di assunzione di ESTINETTE corrente, la donna può ridurre la durata dell'intervallo di

assunzione di tanti giorni quanti ne desidera. Più breve è la pausa, maggiore è il rischio che la donna non abbia la mestruazione durante tale pausa, ma avrà invece un sanguinamento da sospensione mentre sta prendendo la confezione successiva (ciò accade anche quando la mestruazione è ritardata).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia dei contraccettivi orali combinati sono state documentate in donne potenzialmente fertili. Non ci sono indicazioni all'uso di ESTINETTE prima del menarca.

Anziani

I contraccettivi orali combinati non sono indicati nelle donne in post-menopausa.

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi orali combinati non devono essere usati nelle condizioni di seguito elencate. Se uno di questi disturbi insorge per la prima volta mentre si prende un contraccettivo orale combinato, interrompere immediatamente la sua assunzione:

- 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 o *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
- Pancreatite in atto o pregressa associata a grave ipertrigliceridemia
- Patologie epatiche gravi o recenti, finché i test di funzionalità epatica non si sono normalizzati
- Note o sospette condizioni maligne sensibili agli steroidi sessuali, ad es. a carico della mammella o degli organi genitali
- Neoplasie epatiche benigne o maligne, in corso o pregresse
- Sanguinamento vaginale non diagnosticato
- Ipersensibilità ai principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti, elencati nel paragrafo 6.1.

L'associazione di Estinette con prodotti medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir è controindicata (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Esami/visite mediche

Prima di iniziare o riprendere l'uso di ESTINETTE 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 ESTINETTE 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 devono essere informate che i contraccettivi ormonali non proteggono dalle infezioni da HIV (AIDS) e da altre malattie sessualmente trasmesse.

Avvertenze

Nel caso in cui fosse presente una delle condizioni o uno dei fattori di rischio menzionati sotto, l'idoneità di ESTINETTE 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 ESTINETTE debba essere interrotto.

Disturbi circolatori

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. Il rischio**

associato agli altri prodotti come ESTINETTE può essere anche doppio. 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 a ESTINETTE, 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.

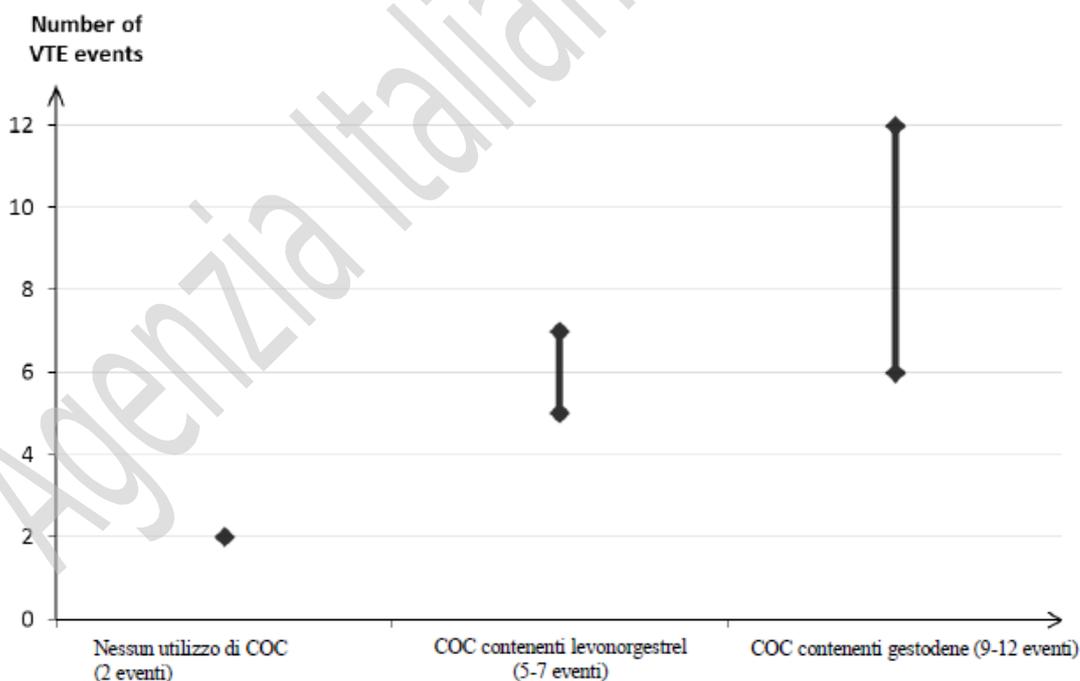
Circa 2 donne su 10.000 che non usano un COC e che non sono in gravidanza, svilupperanno una TEV in un periodo di un anno. In una singola donna, però, il rischio può essere molto superiore, a seconda dei suoi fattori di rischio sottostanti (vedere oltre).

Si stima¹ che su 10.000 donne che usano un COC contenente gestodene, tra 9 e 12 svilupperanno una TEV in un anno; questo dato si confronta con circa 6² donne che usano un COC contenente levonorgestrel.

In entrambi i casi, 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.

Numero di eventi di TEV per 10.000 donne in un anno



¹ Queste incidenze sono state stimate dalla totalità dei dati di studi epidemiologici, usando i rischi relativi dei diversi prodotti rispetto ai COC contenenti levonorgestrel.

² Valore medio dell'intervallo 5-7 per 10.000 anni-donna, basato su un rischio relativo di circa 2,3-3,6 dei COC contenenti levonorgestrel rispetto al non uso.

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 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).

ESTINETTE 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 benefici-rischi sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

Tabella: Fattori di rischio 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 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.
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	Se ESTINETTE non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.
Anamnesi familiare positiva	Se si sospetta una predisposizione

(tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	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 "Fertilità, 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 accidente cerebrovascolare nelle donne che utilizzano COC aumenta in presenza di fattori di rischio (vedere la tabella). ESTINETTE 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 benefici-rischi 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	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere

giovane, cioè prima dei 50 anni).	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

Le donne devono essere avvisate di rivolgersi immediatamente a un operatore sanitario nel caso si presentassero sintomi di questo tipo, e di informarlo che stanno assumendo un COC.

I sintomi di accidente 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 coscienza o svenimento con o senza convulsioni.

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

I sintomi di infarto miocardico 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.

I parametri biochimici che indicano una predisposizione ereditaria o acquisita alla trombosi venosa o arteriosa, includono la resistenza alla proteina C attivata (APCR), l'iperomocisteinemia, il deficit di antitrombina

III, il deficit di proteina C, il deficit di proteina S e gli anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante).

Nella valutazione del rapporto vantaggi/svantaggi, il medico deve considerare che il trattamento adeguato di una determinate condizione clinica può ridurre il rischio associato alla trombosi e che il rischio di sviluppare trombosi durante la gravidanza è maggiore che con l'uso di contraccettivo orale combinato a basso dosaggio (<50 microgrammi di etinilestradiolo).

Tumori:

Cancro cervicale

Il più importante fattore di rischio per il cancro cervicale è l'infezione da HPV persistente. Alcuni studi epidemiologici hanno riportato che l'uso a lungo termine dei contraccettivi orali combinati può ulteriormente contribuire a questo rischio aumentato, ma è controverso il ruolo di fattori confondenti in questa valutazione, ad es. lo screening cervicale e il comportamento sessuale incluso l'uso di contraccettivi di barriera.

Cancro mammario

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici riporta che c'è un rischio relativo leggermente aumentato di avere una diagnosi di tumore della mammella (RR=1,24) nelle donne che al momento assumono contraccettivi orali combinati. Questo eccesso di rischio si riduce gradualmente nei 10 anni successivi alla sospensione dei contraccettivi orali combinati. Poiché il tumore della mammella insorge raramente nelle donne di età inferiore a 40 anni, l'aumento dei casi diagnosticati di questa neoplasia nelle donne che usano attualmente i contraccettivi orali combinati o che li hanno usati di recente, è basso rispetto al rischio di tumore della mammella nell'arco dell'intera vita. Il rischio aumentato può essere dovuto a una diagnosi più precoce di tumore mammario nelle donne che usano contraccettivi orali combinati, ad effetti biologici dei contraccettivi orali combinati o a una combinazione di entrambi questi meccanismi. I tumori mammari addizionali diagnosticati nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati o che assumevano contraccettivi orali combinati negli ultimi dieci anni tendono ad essere localizzati nella mammella più dei tumori documentati in donne che non hanno mai usato contraccettivi orali combinati.

Con l'uso di dosi più elevate di contraccettivi orali combinati (50 microgrammi di etinilestradiolo) il rischio di cancro endometriale ed ovarico è ridotto. Non è confermato se ciò è vero anche per dosaggi più bassi di contraccettivi orali combinati.

Cancro epatico e patologie epatiche

In rari casi, sono state segnalate neoplasie epatiche benigne e, in casi ancora più rari, maligne. In casi isolati queste neoplasie hanno portato a emorragia intraddominale con esito potenzialmente fatale. Considerare la possibilità di neoplasia epatica come diagnosi differenziale in presenza di

forte dolore addominale superiore, in caso di epatomegalia o dinanzi a segni di emorragia intra-addominale nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati.

Alterazioni acute o croniche della funzionalità epatica possono richiedere la sospensione dell'uso di contraccettivi orali combinati finché gli indicatori della funzionalità epatica non si normalizzano.

Altri disturbi

Le donne con ipertrigliceridemia o anamnesi familiare per questo disturbo potrebbero essere a maggiore rischio di pancreatite se assumono un contraccettivo orale combinato.

Malgrado siano stati segnalati lievi innalzamenti della pressione arteriosa in molte donne che prendono contraccettivi orali combinati, gli aumenti importanti dal punto di vista clinico sono rari. Se insorge ipertensione persistente durante l'assunzione dei contraccettivi orali combinati, sospenderli e curare lo stato ipertensivo. Dove pertinente sarà possibile riprendere l'uso dei contraccettivi orali combinati una volta ottenuti valori normotesi con la terapia anti-ipertensiva.

È stato segnalato che le seguenti condizioni possono verificarsi, o peggiorare, sia durante la gravidanza sia durante l'uso dei contraccettivi orali combinati, benché non si abbiano prove definitive di un rapporto causale: ittero e/o prurito legato a colestasi, formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitico-uremica, corea di Sydenham, herpes gestazionale, perdita di udito a causa di otosclerosi.

Alterazioni acute o croniche della funzionalità epatica possono richiedere la sospensione dell'uso di contraccettivi orali combinati finché gli indicatori della funzionalità epatica non si normalizzano. In caso di ricomparsa di un ittero colestatico incorso in precedenza durante la gravidanza o durante un precedente uso di ormoni sessuali, l'uso di contraccettivi orali combinati deve essere interrotto.

Sono stati documentati danni epatici in donne che usano COC. La diagnosi precoce di danno epatico causato da farmaci può ridurre la gravità della tossicità epatica quando il farmaco viene sospeso. Se il danno epatico è diagnosticato, la paziente deve sospendere l'uso di contraccettivi orali, usare la contraccezione non ormonale e rivolgersi al suo medico.

Anche se i contraccettivi orali combinati possono avere un effetto sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio, non c'è evidenza a favore della necessità di modificare il regime terapeutico nelle donne diabetiche che assumono contraccettivi orali combinati a basso dosaggio (<50 microgrammi di etinilestradiolo). Tuttavia, le donne diabetiche devono essere attentamente seguite, soprattutto quando iniziano l'uso di contraccettivi orali combinati.

Il morbo di Crohn e la colite ulcerosa sono stati associati all'impiego dei contraccettivi orali combinati.

Può insorgere cloasma, particolarmente fra le donne con anamnesi di cloasma durante la gravidanza. Le donne predisposte al cloasma devono evitare l'esposizione alla luce solare o alla radiazione ultravioletta mentre assumono i contraccettivi orali combinati.

Emicrania/cefalea

Le donne con emicrania (soprattutto emicrania con aura) e che usano COC sono a maggior rischio di avere un ictus.

Sistema immunitario

Angioedema

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

Non prendere preparati erboristici contenenti *Hypericum perforatum* (erba di S. Giovanni) durante l'assunzione di ESTINETTE, a causa del rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche e ridotti effetti clinici di ESTINETTE (vedere paragrafo 4.5).

Riduzione dell'efficacia

L'efficacia dei contraccettivi orali potrebbe ridursi se ci si dimentica di assumere le compresse oppure in caso di patologie gastro-intestinali (vedere paragrafo 4.2) o con l'uso concomitante di altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Riduzione del controllo del ciclo

Con l'assunzione di qualunque contraccettivo orale combinato è possibile un sanguinamento irregolare (spotting o metrorragia), particolarmente nei primi mesi d'uso. Pertanto è opportuno procedere alla valutazione di eventuale sanguinamento irregolare solo dopo un periodo di adattamento di circa 3 cicli.

Se il sanguinamento irregolare si manifesta dopo precedenti cicli regolari, va considerata una causa non ormonale e vanno adottate appropriate misure diagnostiche per escludere una neoplasia maligna o una gravidanza. Queste misure possono includere il curettage. Se vengono escluse cause non ormonali, si può valutare l'uso di contraccettivi orali combinati a più elevato contenuto ormonale.

In alcune donne, non si ha sanguinamento da sospensione nell'intervallo di non assunzione delle compresse. Se le compresse sono state assunte in base alle istruzioni di cui al paragrafo 4.2, è improbabile che la donna sia incinta. Se invece l'assunzione delle compresse non è avvenuta in base alle istruzioni prima dell'assenza di sanguinamento da sospensione, oppure se si saltano due sanguinamenti consecutivi da sospensione, deve

essere esclusa la possibilità di gravidanza prima di continuare a prendere il contraccettivi orali combinati.

Aumento delle ALT

Nel corso di studi clinici con pazienti trattate per epatite C (da HCV) con farmaci contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir (con o senza ribavirina), incrementi delle transaminasi (ALT) oltre 5 volte il limite superiore di normalità si sono verificati con una frequenza significativamente superiore nelle donne che assumevano medicinali contenenti etinilestradiolo, quali i contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

ESTINETTE contiene 35,3068 mg di lattosio monoidrato per compressa. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

ESTINETTE contiene 19,66 mg di saccarosio per compressa. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento del glucosio-galattosio o insufficienza di saccarasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nota: per identificare potenziali interazioni si devono sempre consultare le informazioni sulla prescrizione dei medicinali assunti in concomitanza.

Interazioni farmacodinamiche

L'impiego concomitante di farmaci contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir (con o senza ribavirina) può aumentare il rischio di incremento delle ALT (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Pertanto, le utilizzatrici di ESTINETTE devono passare ad un metodo contraccettivo alternativo (ad es. contraccezione con soli progestinici, o con metodi non ormonali) prima di cominciare la terapia con tali farmaci antivirali. ESTINETTE può essere ripreso a partire da 2 settimane dopo la conclusione del trattamento con tali antivirali.

Interazioni farmacocinetiche

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali su ESTINETTE

Possono verificarsi interazioni con farmaci che inducono gli enzimi microsomiali. Queste interazioni possono indurre un'aumentata clearance degli ormoni sessuali e possono determinare la comparsa di sanguinamenti da rottura e/o il fallimento del contraccettivo.

Gestione

L'induzione enzimatica può essere osservata già dopo pochi giorni di trattamento e raggiunge livelli massimali generalmente entro poche settimane. Dopo l'interruzione della terapia, l'induzione enzimatica può protrarsi per circa 4 settimane.

Trattamento di breve termine

Le donne che assumono farmaci induttori enzimatici devono usare temporaneamente un metodo di barriera o un altro metodo contraccettivo in aggiunta al contraccettivo orale combinato. Il metodo di barriera deve essere usato durante il periodo di somministrazione della terapia farmacologica concomitante e per 28 giorni dopo la sua sospensione. Se la somministrazione della terapia farmacologica concomitante si estende oltre il termine delle compresse contenute nella confezione di contraccettivo orale combinato, si deve iniziare la successiva confezione di contraccettivi orali combinati senza praticare il normale intervallo senza compresse.

Trattamento a lungo termine

Nelle donne che assumono per lunghi periodi principi attivi che inducono gli enzimi epatici, si raccomanda l'uso di un altro metodo contraccettivo non ormonale affidabile.

In letteratura sono state riportate le seguenti interazioni.

Sostanze che aumentano la clearance dei contraccettivi orali combinati (diminuzione dell'efficacia dei contraccettivi orali combinati a causa dell'induzione enzimatica), ad es. barbiturici, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifabutina, farmaci per l'HIV ritonavir, nevirapina ed efavirenz, e probabilmente anche felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato, e prodotti contenenti il rimedio erboristico Erba di San Giovanni (*hypericum perforatum*).

Sostanze con effetti variabili sulla clearance dei contraccettivi orali combinati:

Quando somministrate insieme ai contraccettivi orali combinati, molte associazioni di farmaci inibitori della proteasi e di inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa impiegati per l'HIV, incluse quelle con inibitori del virus HCV, possono aumentare o ridurre la concentrazione plasmatica di estrogeni o progestinici. Il risultato netto di questi effetti può avere rilevanza clinica in alcuni casi.

Pertanto, i riassunti delle caratteristiche dei prodotti per l'HIV e/o l'HCV assunti come terapia concomitante devono essere consultati al fine di identificare potenziali interazioni e ogni ulteriore raccomandazione. Nei casi dubbi, le donne che assumono un inibitore della proteasi o un inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa devono associare un metodo contraccettivo di barriera.

Sostanze che diminuiscono la clearance dei contraccettivi orali combinati (inibitori enzimatici)

La rilevanza clinica delle interazioni potenziali con gli inibitori enzimatici è sconosciuta.

La somministrazione concomitante di potenti inibitori del citocromo CYP3A4 può aumentare la concentrazione plasmatica degli estrogeni, dei progestinici o di entrambi.

L'etoricoxib a dosi da 60 a 120 mg/die ha dimostrato di aumentare le concentrazioni plasmatiche di etinilestradiolo da 1,4 a 1,6 volte, rispettivamente, se assunto in concomitanza con un contraccettivo ormonale combinato contenente 0,035 mg di etinilestradiolo.

Effetti di ESTINETTE su altri medicinali

I contraccettivi orali combinati possono influenzare il metabolismo di alcuni altri principi attivi. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono aumentare (ad es. ciclosporina) o ridursi (ad es. lamotrigina).

Dati clinici suggeriscono che l'etinilestradiolo, inibendo la clearance dei substrati del citocromo CYP1A2 determina un lieve (ad es. per la teofillina) o moderato (ad es. per la tizanidina) aumento della loro concentrazione plasmatica.

Analisi di laboratorio

L'uso di steroidi contraccettivi può influenzare i risultati di alcune analisi di laboratorio, tra cui parametri biochimici relativi a funzionalità epatica, tiroidea, surrenale e renale, livelli plasmatici di proteine, ad es. la globulina legante i corticosteroidi e le frazioni lipidiche/lipoproteiche, parametri del metabolismo dei carboidrati e parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni solitamente rientrano nell'intervallo normale di laboratorio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

ESTINETTE non è indicato in gravidanza. In caso di gravidanza durante l'assunzione di

ESTINETTE, sospendere immediatamente il trattamento.

Non ci sono evidenze certe che gli estrogeni e i progestinici possano determinare danni al feto se il concepimento avviene inavvertitamente durante l'uso dei contraccettivi orali combinati.

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

Allattamento

Non usare ESTINETTE durante l'allattamento.

L'uso dei contraccettivi orali combinati può influire sull'allattamento poiché essi potrebbero ridurre il volume e alterare la composizione del latte materno. Pertanto, in generale non si consiglia l'uso di contraccettivi orali fino allo svezzamento completo del bambino. È possibile l'escrezione di piccole aliquote di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti nel latte materno, ma non vi sono indicazioni di alcun effetto deleterio sulla salute del bambino.

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

ESTINETTE non influenza o influenza in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

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.

Sono stati segnalati eventi avversi gravi, elencati di seguito nelle donne che assumono

contraccettivi orali combinati - vedere i paragrafi 4.3 e 4.4.

- Tumore benigno del fegato (ad es. iperplasia nodulare focale, adenoma del fegato)
- Neoplasia intraepiteliale della cervice e cancro della cervice
- Cancro della mammella

All'inizio del periodo di trattamento una larga parte delle donne (10-13%) può manifestare eventi avversi, quali mal di testa, tensione mammaria, malessere e lievi perdite vaginali di sangue. Questi eventi avversi sono generalmente temporanei e scompaiono dopo 2-4 mesi.

I seguenti eventi avversi sono stati segnalati dalle utilizzatrici dei contraccettivi orali combinati ma la correlazione con l'uso di contraccettivi orali combinati non può essere né esclusa, né confermata:

Infezioni ed Infestazioni Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Vaginite, inclusa candidiasi
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi)	Carcinoma epatocellulare

compresi) Molto raro (<1/10.000, incluso casi isolati)	
Patologie del sistema emolinfopoietico Molto raro (<1/10.000, incluso casi isolati)	Esacerbazione di vene varicose
Disturbi del sistema immunitario Raro ($\geq 1/10.000$, <1/1.000) Raro - molto raro (<1/1.000)	Reazione anafilattica/anafilattoide inclusi casi molto rari di orticaria, angioedema e reazioni gravi con sintomi circolatori e respiratori Malattia generale del sistema immunitario, ipersensibilità, esacerbazione di lupus eritematoso sistemico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Non comune ($\geq 1/1.000$, <1/100) Raro ($\geq 1/10.000$, <1/1.000) Molto raro (<1/10.000, incluso casi isolati)	Ritenzione di liquidi Modifiche dell'appetito (aumentato o ridotto) Tolleranza al glucosio ridotta Esacerbazione di porfiria
Disturbi psichiatrici Comune ($\geq 1/100$, <1/10) Non comune ($\geq 1/1.000$, <1/100) Raro - molto raro (<1/1.000)	Depressione, sbalzi di umore Libido diminuita Libido aumentata
Patologie del sistema nervoso Molto comune ($\geq 1/100$ <1/10) Non comune ($\geq 1/1.000$, <1/100)	Cefalea Emicrania

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Nervosismo, capogiro
Molto raro ($< 1/10.000$, incluso casi isolati)	Esacerbazione di corea
Patologie dell'occhio	
Raro - molto raro ($< 1/1.000$)	Irritazione oculare durante l'utilizzo di lenti a contatto
Molto raro ($< 1/10.000$, incluso casi isolati)	Neurite ottica, trombosi vascolare retinica
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Raro - molto raro ($< 1/1.000$)	Malattia generale dell'orecchio e del labirinto
Patologie vascolari	
Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Ipertensione
Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Tromboembolismo arterioso o venoso
Patologie gastrointestinali	
Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Nausea, dolore addominale
Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Vomito, diarrea
Raro - molto raro ($< 1/1.000$)	Altre malattie del tratto gastrointestinale
Molto raro ($< 1/10.000$, incluso casi isolati)	Pancreatite, colite ischemica, patologie intestinali di carattere infiammatorio (Malattia di Crohns, colite ulcerosa)
Patologie epatobiliari	
Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Ittero
Molto raro ($< 1/10.000$, incluso casi isolati)	Malattia della colecisti, inclusi calcoli biliari

Non nota	Danno epatico (epatite, funzione epatica anormale)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) Raro - molto raro ($< 1/1.000$)	Acne Eruzione cutanea, orticaria, cloasma (melasma) che può essere permanente, irsutismo, alopecia Varie patologie della pelle (eritema multiforme, eridema nodoso)
Patologie renali e urinarie Molto raro ($< 1/10.000$, incluso casi isolati)	Sindrome uremica emolitica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Molto comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Lievi perdite vaginali di sangue, metrorragia da interruzione (di contraccettivo) Tensione mammaria, dolore, gonfiore e secrezione. Dismenorrea, modifiche della secrezione vaginale, amenorrea
Esami diagnostici Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) Raro - molto raro ($< 1/1.000$)	Aumento ponderale Modifiche dei valori lipidici del plasma, inclusa ipertrigliceridemia Riduzione dei livelli di folati nel sangue Calo ponderale

I seguenti eventi avversi gravi sono stati riportati in donne che usano contraccettivi orali combinati, vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

- Tromboembolia venosa, cioè trombosi venosa profonda della gamba o pelvica ed embolia polmonare
- disturbi tromboembolici arteriosi
- cancro della cervice
- tumori del fegato
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: cloasma, eritema nodoso.

Fra le donne che assumono contraccettivi orali combinati la frequenza di diagnosi di tumori mammari è leggermente aumentata. Poiché questi tumori sono rari nelle donne con meno di 40 anni, tale incremento è modesto, in rapporto al rischio complessivo di sviluppare un tumore mammario. Non è noto il rapporto causale con i contraccettivi orali combinati. Per maggiori informazioni, vedere i paragrafi 4.3 e 4.4.

Interazioni

La metrorragia da interruzione (di contraccettivo) e/o il fallimento contraccettivo possono derivare da interazioni di altri farmaci (induttori enzimatici) con i contraccettivi orali (vedere paragrafo 4.5).

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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati effetti nocivi gravi dopo sovradosaggio.

Sintomi:

Nausea, vomito e nelle pazienti più giovani un lieve sanguinamento vaginale.

Trattamento:

Non vi è alcun antidoto e l'ulteriore trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale; Progestinici ed estrogeni, associazioni fisse.

Codice ATC: G03 AA10

L'effetto contraccettivo delle pillole anticoncezionali si basa sull'interazione fra vari fattori, di cui i più importanti sono l'inibizione dell'ovulazione e le alterazioni delle secrezioni cervicali. Oltre a proteggere dalla gravidanza, i contraccettivi orali possiedono numerose qualità benefiche che, se soppesate rispetto agli aspetti negativi, è utile conoscere al momento di decidere quale metodo anticoncezionale utilizzare. Le pillole contraccettive regolarizzano il ciclo mestruale, che spesso diventa meno doloroso, e riducono l'intensità del flusso. Quest'ultimo attributo può contribuire a minori carenze di ferro. Si è poi dimostrato che l'assunzione di pillole contraccettive ad alto dosaggio (50 µg etinilestradiolo) riduce il rischio di neoplasie mammarie fibrocistiche, cisti ovariche, annessiti, gravidanze ectopiche e neoplasie di endometrio e ovaie. Non è stato ancora possibile confermare se questi benefici siano ottenibili anche con pillole contraccettive a basso dosaggio.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Gestodene

Assorbimento

L'assorbimento di gestodene assunto per via orale avviene in modo rapido e completo. A seguito di una dose singola si raggiunge entro un'ora circa la massima concentrazione sierica di 4 ng/ml. La biodisponibilità è circa il 99%.

Distribuzione

Il gestodene si lega alla sieralbumina e alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). Solo l'1-2% del volume totale nel siero è rappresentato da steroide libero, mentre il 50-70% è legato specificamente alla SHBG. L'aumento della SHBG causato dall'etinilestradiolo influenza la distribuzione delle proteine sieriche, con conseguente aumento della frazione legata alla SHBG e calo della frazione legata alla sieralbumina. Il volume apparente di distribuzione di gestodene è 0,7 l/kg.

Biotrasformazione

Gestodene è metabolizzato in modo completo tramite i consueti meccanismi per il metabolismo degli steroidi. Il tasso di clearance metabolica dal siero è 0,8 ml/min/kg. Non si hanno interazioni con l'assunzione concomitante di gestodene ed etinilestradiolo.

Eliminazione

Il livello di gestodene nel siero si riduce in base a 2 diverse velocità, la seconda caratterizzata da un'emivita di 12-15 ore. Il gestodene non è soggetto ad escrezione. I suoi metaboliti sono escreti con un rapporto di 6:4 nelle urine e nella bile.

L'emivita dell'escrezione dei metaboliti è di circa 1 giorno circa.

Stato-stazionario

Le proprietà farmacocinetiche di gestodene sono influenzate dai livelli di SHBG presente nel siero, che triplicano con l'assunzione di etinilestradiolo. Con l'assunzione giornaliera il livello sierico di gestodene risulta circa il quadruplo rispetto al valore per l'assunzione della singola dose e raggiunge lo *stato stazionario* nella seconda metà del ciclo di trattamento.

Etinilestradiolo

Assorbimento

L'etinilestradiolo assunto per via orale è assorbito in modo rapido e completo. La concentrazione sierica massima, ossia circa 80 pg/ml si raggiunge entro 1-2 ore. La biodisponibilità completa, possibile con la coniugazione presistemica e con il metabolismo di primo passaggio, è di circa 60%.

Distribuzione

L'etinilestradiolo si lega prevalentemente all'albumina (circa 98,5) in modo non specifico e porta all'aumento delle concentrazioni di SHBG nel siero. Il volume apparente di distribuzione è circa 5 l/kg.

Biotrasformazione

L'etinilestradiolo è soggetto a coniugazione presistemica sia nella mucosa dell'intestino tenue, sia nel fegato. Il suo metabolismo avviene per lo più tramite idrossilazione aromatica, tuttavia si ha la formazione di svariati tipi di metaboliti idrossilati e metilati, riscontrati come metaboliti liberi e come coniugati di glucuronide e solfato. Il tasso di clearance metabolica è circa 5 ml/min/kg.

Eliminazione

Il livello di etinilestradiolo nel siero si riduce in base a 2 diverse velocità, la seconda caratterizzata da un'emivita di 24 ore. L'etinilestradiolo non è soggetto ad escrezione. I suoi metaboliti sono tuttavia escreti con un rapporto di 4:6 nelle urine e nella bile. L'emivita dell'escrezione dei metaboliti è di 1 giorno circa.

Stato stazionario

Lo stato stazionario è raggiunto dopo 3-4 giorni, con livelli sierici di etinilestradiolo maggiori del 30-40% rispetto alla dose singola.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Per valutare il rischio nell'uomo sono stati condotti studi della tossicità su animali da laboratorio per entrambi i principi attivi etinilestradiolo e gestodene, usati separatamente o in associazione.

Gli studi sulla tolleranza sistemica rivelano assenza di qualunque effetto indesiderati in grado di indicare rischi inattesi per l'uomo a seguito dell'assunzione ripetuta.

Studi più lunghi sulla tossicità con somministrazioni ripetute, condotti per studiare il rischio di attività cancerogena, rivelano assenza di rischi di rilievo per l'uomo. Tuttavia, occorre sottolineare che gli ormoni sessuali

possono promuovere la crescita di taluni tessuti e tumori ormono-dipendenti.

Gli studi sulla embriotossicità e sul potenziale teratogeno dell'etinilestradiolo, e la valutazione degli effetti dell'associazione sulla fertilità degli animali adulti trattati, sullo sviluppo del feto, sull'allattamento e sulla capacità riproduttiva, rivelano assenza di rischi di effetti indesiderati per l'uomo con l'uso del preparato come raccomandato. Studi *in vitro* e *in vivo* non indicano rischio di mutagenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresa:

Sodio calcio edetato
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra
Povidone K-30
Amido di mais
Lattosio monoidrato

Rivestimento:

Giallo chinolina (E104)
Povidone K-90
Titanio diossido (E171)
Macrogol 6000
Talco
Calcio carbonato (E170)
Saccarosio

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Conservare nella confezione originale al fine di proteggere da luce ed umidità.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister: PVC/PVDC/alluminio.

Blister: PVC/PVDC/alluminio in sacca PETP/AL/PE.

Formati di vendita: 1 x 21 compresse; 3 x 21 compresse; 6 x 21 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Effik Italia S.p.A.

Via Lincoln 7/A,

20092 Cinisello Balsamo (MI)

Italia

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

037136013

037136025

037136037

037136049

037136052

037136064

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

25/04/2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO