

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ETINILESTRADIOLO gastroresistenti	IBSA	Farmaceutici	Italia	10	microgrammi	compresse
ETINILESTRADIOLO gastroresistenti	IBSA	Farmaceutici	Italia	50	microgrammi	compresse
ETINILESTRADIOLO gastroresistenti	IBSA	Farmaceutici	Italia	100	microgrammi	compresse
ETINILESTRADIOLO gastroresistenti	IBSA	Farmaceutici	Italia	1000	microgrammi	compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa da 10 microgrammi contiene:

- principio attivo: etinilestradiolo 10 microgrammi;
- eccipienti con effetti noti: lattosio, E110.

Ogni compressa da 50 microgrammi contiene:

- principio attivo: etinilestradiolo 50 microgrammi;
- eccipienti con effetti noti: lattosio.

Ogni compressa da 100 microgrammi contiene:

- principio attivo: etinilestradiolo 100 microgrammi;
- eccipienti con effetti noti: lattosio.

Ogni compressa da 1000 microgrammi contiene:

- principio attivo: etinilestradiolo 1000 microgrammi (1 mg);
- eccipienti con effetti noti: lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse gastroresistenti.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Amenorrea di accertata natura non gravidica.

Ipomenorrea.

Oligomenorrea.

Prevenzione della montata latte.

Disturbi prostatici.

Terapia ormonale sostitutiva (TOS) dei sintomi derivanti da deficienza estrogenica in donne in postmenopausa (da almeno 6 mesi).

Terapia di seconda scelta per la prevenzione dell'osteoporosi in donne in postmenopausa, ad alto rischio di future fratture che presentano intolleranze o controindicazioni specifiche ad altri farmaci autorizzati per la prevenzione dell'osteoporosi (vedere paragrafo 4.4).

L'esperienza in donne al di sopra dei 65 anni di età è limitata.  
ETINILESTRADIOLO IBSA Farmaceutici Italia è indicato sia nelle donne isterectomizzate sia nelle donne non isterectomizzate.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

#### *Patologia della mestruazione (amenorrea, ipomenorrea, oligomenorrea)*

La somministrazione deve essere ciclica (nei primi 12-15 giorni del mese nell'amenorrea; nei primi 12-15 giorni dell'intervallo intermestruale nella oligo e nella ipomenorrea) a dosi giornaliere varie e, secondo i casi, di 50-150 µg al giorno (1-3 compresse da 50 µg) ed è opportuno sia seguita dal trattamento progestinico.

#### *Menopausa (TOS)*

Il trattamento viene normalmente iniziato con una compressa da 10 µg al giorno. Il dosaggio dovrà essere adattato individualmente durante il trattamento. La modalità di somministrazione dell'etinilestradiolo potrà essere continua o ciclica.

Trattamento continuo: somministrazione ininterrotta di etinilestradiolo.

Trattamento ciclico: tre settimane di terapia seguite da un intervallo di una settimana senza terapia.

**La TOS con ETINILESTRADIOLO IBSA Farmaceutici Italia può essere effettuata sia in donne isterectomizzate sia in donne non isterectomizzate.**

**In donne con utero intatto si raccomanda di associare la terapia con estrogeni ad una terapia sequenziale con progestinici secondo il seguente schema:**

- nel caso di somministrazione continua di etinilestradiolo, si consiglia la prescrizione di un progestinico (ad es. medrossiprogesterone acetato [MAP] 10 mg, noretisterone 5 mg, noretisterone acetato 2-5 mg o diidrogesterone 20 mg al giorno) per 12-14 giorni ogni mese.
- in caso di somministrazione ciclica di etinilestradiolo, il progestinico verrà somministrato negli ultimi 12 giorni di ogni periodo di 3 settimane di trattamento affinché durante la 4<sup>a</sup> settimana non venga somministrato alcun ormone.

In entrambi i casi alla fine di ogni ciclo di 12 giorni di terapia con progestinici si potrà avere un sanguinamento vaginale.

L'aggiunta di un progestinico durante la somministrazione dell'estrogeno riduce il rischio di iperplasia e carcinoma dell'endometrio, che sono stati associati con l'uso dei soli estrogeni.

Per dosi di etinilestradiolo > 20 µg la sicurezza endometriale dell'aggiunta di progestinici non è stata studiata.

A meno che non vi sia una precedente diagnosi di endometriosi, l'aggiunta di un progestinico non è raccomandata in donne senza utero.

La mancata assunzione di una o più dosi può aumentare la probabilità che si verifichino sanguinamenti da rottura e spotting.

Se si è dimenticato di assumere la compressa all'ora consueta, questa va assunta al più presto, possibilmente entro le successive 12 ore, ciò allo scopo di evitare la comparsa di sanguinamenti intermestruali.

#### *Prevenzione della montata latte*

Si somministrino 2 compresse da 100 µg nella 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> giornata; 2 compresse da 50 µg nella 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> giornata ed 1 compressa da 50 µg nella 5<sup>a</sup> e 6<sup>a</sup> giornata.

### *Disturbi prostatici*

Dosi di attacco di 3 mg al giorno (3 compresse da 1000 µg) per 2-3 giorni; di 2 mg nei 2 giorni successivi e di 1 mg al giorno sino al 10° giorno di trattamento. Successivamente, in base al miglioramento clinico, ridurre le dosi a 150-200 µg (3-4 compresse da 50 µg) al giorno.

Dose di mantenimento (anche per mesi) di 100 µg al giorno.

### Modo di somministrazione

Uso orale.

## **4.3 Controindicazioni**

ETINILESTRADIOLO IBSA Farmaceutici Italia è controindicato nei seguenti casi:

- carcinoma mammario pregresso, sospetto o accertato;
- tumori maligni estrogeno-dipendenti (es. carcinoma endometriale) sospetti o accertati;
- sanguinamento genitale non diagnosticato;
- iperplasia endometriale non trattata;
- tromboembolismo venoso in atto o pregresso (es. trombosi venosa profonda, embolia polmonare);
- malattia tromboembolica arteriosa attiva o recente (es. ictus, angina pectoris, infarto miocardico);
- disturbi trombofilici conosciuti (per esempio carenza della proteina C, della proteina S o di antitrombina, vedere paragrafo 4.4)
- epatopatia acuta o storia di epatopatia finché gli esami di funzionalità epatica non siano tornati nella norma;
- ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- porfiria;
- pazienti con mastite cronica ricorrente o mammografia anormale, salvo che il medico non giudichi indispensabile la cura;
- gravidanza e allattamento.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Valgono per il medicinale, in quanto estrogeno da utilizzarsi preferenzialmente in associazione con progestinici, tutte le precauzioni d'impiego sia degli estrogeni, sia delle associazioni estroprogestiniche.

Prima di iniziare il trattamento è necessario escludere la gravidanza.

La TOS è stata associata ad un aumentato rischio di alcuni tipi di cancro e di patologie cardiovascolari. La TOS non deve essere iniziata o continuata per prevenire la patologia cardiaca coronarica.

Nel trattamento dei sintomi postmenopausali, la TOS dovrebbe essere iniziata solo se la sintomatologia influisce negativamente sulla qualità della vita. In tutti i casi il rapporto rischio/ beneficio relativo all'utilizzo della TOS deve essere sempre soppesato attentamente tenendo anche in considerazione l'insorgenza di rischi ulteriori con il procedere della terapia, e rivalutato almeno annualmente. La terapia dovrebbe essere proseguita solo fino a che i benefici superino i rischi.

In particolare, quando viene preso in considerazione l'uso della TOS in donne che non presentino i sintomi della menopausa, o nel caso di un uso a lungo

termine, devono essere prese in considerazione terapie alternative. L'evidenza sui rischi associati con la TOS nel trattamento della menopausa precoce è limitata. Tuttavia, nelle donne più giovani, a causa del basso livello di rischio assoluto, il rapporto rischio/beneficio può essere più favorevole rispetto che in donne più anziane.

### **Esame medico e controlli successivi**

Prima di iniziare o riprendere una TOS, devono essere eseguite da parte del medico un'anamnesi familiare e personale complete. Devono inoltre essere eseguite una visita generale e ginecologica (incluso l'esame di pelvi, seno e mammelle), che tenga in considerazione la storia clinica e le controindicazioni e le avvertenze per l'uso.

Durante il trattamento con ETINILESTRADIOLO IBSA Farmaceutici Italia sono raccomandati controlli clinici periodici di natura e frequenza adeguate al singolo caso. Le donne devono essere consigliate di riferire al proprio medico ogni cambiamento avvenuto nel loro seno (vedere qui di seguito la sezione "Tumore della mammella").

Indagini cliniche, inclusi adeguati strumenti di imaging come, ad es. la mammografia, devono essere eseguite in linea con i protocolli clinici correntemente adottati e le necessità cliniche del singolo caso. Un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici deve essere eseguita periodicamente.

### **Condizioni che richiedono un particolare controllo**

Nel caso una delle seguenti condizioni sia presente, o sia stata presente in passato, e/o sia stata aggravata dalla gravidanza o da un precedente trattamento ormonale, la paziente deve essere seguita strettamente.

Si tenga in considerazione che queste condizioni possono ripresentarsi od aggravarsi durante il trattamento con ETINILESTRADIOLO IBSA Farmaceutici Italia:

- leiomioma (fibroidi uterini) o endometriosi;
- anamnesi o fattori di rischio per malattie tromboemboliche (vedere di seguito);
- fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti (es. eredità di primo grado per carcinoma mammario);
- ipertensione;
- epatopatie (es. adenoma epatico);
- diabete mellito con o senza coinvolgimento vascolare;
- colelitiasi;
- emicrania o cefalea grave;
- lupus eritematoso sistemico;
- anamnesi d'iperplasia endometriale (vedere di seguito);
- epilessia;
- asma bronchiale;
- otosclerosi;
- ipertrigliceridemia;
- insufficienza cardiaca o renale.

### **Indicazioni per un'immediata sospensione del trattamento**

Il trattamento deve essere immediatamente sospeso nel caso venga evidenziata l'esistenza di una controindicazione e nei seguenti casi:

- ittero o deterioramento della funzione epatica;
- aumento significativo della pressione arteriosa;
- insorgenza di cefalea di tipo emicranico;

- improvvisi disturbi della vista o dell'udito o altri disturbi della percezione;
- segni e sintomi di tromboembolia arteriosa o venosa;
- gravidanza.

### **Iperplasia e carcinoma endometriale**

Nelle donne con utero intatto il rischio d'iperplasia e di carcinoma endometriale aumenta in seguito alla somministrazione di estrogeni da soli per periodi prolungati. L'incremento riportato di rischio di carcinoma endometriale nelle donne trattate con soli estrogeni aumenta circa dalle 2 alle 12 volte rispetto alle donne non trattate, e ciò sembra dipendere dalla durata del trattamento e dalla dose di estrogeni (vedere paragrafo 4.8). Dopo l'interruzione del trattamento tale rischio può rimanere elevato per almeno 10 anni.

L'aggiunta di un progestinico assunto ciclicamente per almeno 12 giorni al mese/ciclo di 28 giorni o la terapia continua combinata estrogeni-progestinici nelle donne non isterectomizzate previene l'eccesso di rischio di iperplasia e di carcinoma endometriale associato alla TOS con soli estrogeni.

Per dosi orali di estradiolo >2 mg, di estrogeni equini coniugati >0.625 mg e cerotti transdermici >50 µg/die non è stata dimostrata la sicurezza dell'aggiunta di un progestinico a livello endometriale.

Sanguinamenti da rottura e spotting possono verificarsi durante i primi mesi di trattamento. Se tali episodi compaiono dopo qualche tempo dall'inizio della terapia, o continuano dopo la sospensione del trattamento, le cause di tali fenomeni devono essere investigate, anche mediante biopsia endometriale per escludere un tumore maligno dell'endometrio.

L'iperplasia adenomatosa atipica dell'endometrio deve essere trattata prima di avviare la terapia estrogenica.

Una stimolazione estrogenica non bilanciata può portare alla trasformazione premaligna o maligna di foci residui di endometriosi. L'aggiunta di progestinici alla TOS con soli estrogeni è pertanto raccomandata nelle donne sottoposte ad intervento chirurgico per endometriosi, specialmente in caso di endometriosi residua.

### **Tumore della mammella**

L'evidenza complessiva dimostra un aumentato rischio di tumore mammario in donne che assumono combinazioni estro-progestiniche o anche soli estrogeni come TOS, che dipende dalla durata della terapia.

Nel caso della terapia combinata estro-progestinica

- lo studio randomizzato-controllato verso placebo Womens's Health Initiative (WHI) e una metanalisi di studi epidemiologici prospettici hanno evidenziato un rischio aumentato di tumore mammario in donne che hanno ricevuto combinazioni estro-progestiniche come TOS, rischio che diventa evidente dopo circa una media di 3 (1-4) anni di utilizzo (vedere paragrafo 4.8).

Nel caso della terapia con soli estrogeni

- lo studio WHI non ha evidenziato un aumento di rischio di tumore mammario in donne isterectomizzate sottoposte a TOS con soli estrogeni. Studi osservazionali hanno soprattutto riportato un piccolo incremento del rischio che venga diagnosticato un carcinoma mammario, che è minore di quello riscontrato nelle pazienti trattate con combinazioni estro-progestiniche (vedere paragrafo 4.8).

I risultati derivanti da un'ampia metanalisi hanno dimostrato che, dopo l'interruzione del trattamento, il rischio aggiuntivo diminuirà con il tempo, e il tempo necessario per tornare al basale dipende dalla durata del precedente utilizzo della TOS. Qualora la TOS fosse stata assunta per un periodo superiore a 5 anni, il rischio può persistere per 10 anni o più a lungo.

Nello studio epidemiologico Million Women Study (MWS) il rischio relativo di sviluppare un carcinoma mammario con estrogeni equini coniugati (CEE) o estradiolo era maggiore se veniva aggiunto un progestinico sia in modo sequenziale, sia continuo, e indipendentemente dal tipo di progestinico utilizzato. Non si sono evidenziate differenze nel rischio tra le diverse vie di somministrazione.

Nel WHI l'utilizzo di una terapia continua combinata con estrogeni equini coniugati (CEE) e medrossiprogesterone acetato (MPA) risultava associata ad un tipo di carcinoma mammario di dimensioni leggermente più grandi e con metastasi linfonodali più frequenti rispetto al placebo.

Dagli studi epidemiologici emerge che i tumori mammari insorti in donne che hanno fatto o fanno uso di TOS sembrano di natura meno invasiva di quelli insorti in donne non sottoposte a TOS. Le donne i cui tumori mammari si sviluppano dopo TOS tendono ad avere tumori che sembrano essere meno aggressivi rispetto a quelli sviluppati nelle donne che non hanno ricevuto TOS. L'aumento del rischio viene riscontrato principalmente nelle donne di costituzione corporea magra o normale. Sebbene le donne obese siano a maggior rischio di sviluppare un tumore della mammella, la TOS non aumenta ulteriormente questo rischio.

La TOS, specialmente se effettuata con un trattamento estro-progestinico determina un aumento della densità delle immagini mammografiche. Ciò può rendere più difficile il riconoscimento radiologico del carcinoma mammario.

### **Cancro dell'ovaio**

Il cancro dell'ovaio è molto più raro del cancro della mammella. L'evidenza epidemiologica derivata da una vasta meta-analisi indica un leggero aumento del rischio nelle donne che assumono una terapia a base di soli estrogeni o di estrogeni più progestinici; tale rischio è maggiore entro 5 anni di utilizzo della terapia e si riduce col tempo dopo l'interruzione di essa.

Alcuni altri studi, incluso il WHI, suggeriscono che l'uso di una TOS combinata può essere associato a un rischio simile o leggermente inferiore (vedere paragrafo 4.8).

### **Tromboembolismo venoso**

Prima di prescrivere estroprogestinici è necessario effettuare una ricerca sistematica sulla presenza di fattori di rischio di malattia tromboembolica arteriosa e venosa e prendere in considerazione le controindicazioni e le precauzioni d'uso. La terapia deve essere interrotta se si presentano sintomi premonitori di imminenti complicazioni: cefalee intense insolite, disturbi visivi, pressione arteriosa elevata, segni clinici di flebite ed embolia polmonare.

La TOS è associata ad un aumento del rischio di sviluppare tromboembolismo venoso, cioè trombosi venosa profonda o embolia polmonare, pari a 1.3-3 volte. Il verificarsi di tale eventi è più probabile nel primo anno di TOS che in seguito (vedere paragrafo 4.8).

Uno studio clinico randomizzato controllato ed alcuni studi epidemiologici evidenziano, in donne sottoposte a TOS, un aumento del rischio di 2-3 volte rispetto alle donne non utilizzatrici di TOS. In quest'ultime si stima che il numero di casi di tromboembolismo venoso che si verificheranno in un periodo di 5 anni sia di circa 3 per 1000 donne di età compresa tra 50 e 59 anni, e di 8

per 1000 donne di età compresa tra 60 e 69 anni. Si stima che in donne sane che facciano uso di TOS per 5 anni il numero di casi addizionali di tromboembolismo venoso su un periodo di 5 anni sia di 2-6 casi (migliore stima = 4) per 1000 donne di età 50-59 anni e 5-15 casi (migliore stima = 9) per 1000 donne di età 60-69 anni. Il verificarsi di tali eventi è più probabile nel primo anno di TOS che negli anni successivi.

Fattori di rischio di tromboembolismo venoso generalmente riconosciuti includono:

- l'uso di estrogeni;
- l'età avanzata;
- storia familiare o personale di tromboembolismo venoso;
- l'obesità grave ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ );
- periodo gravidanza/postparto;
- l'ipertensione;
- l'iperlipemia;
- l'abitudine al fumo; il fumo di sigaretta aumenta il rischio relativo di trombosi arteriosa (ictus, infarto del miocardio). Tale rischio aumenta con l'età e con il numero di sigarette fumate. Per questa ragione, le donne di età superiore ai 35 anni che usano estroprogestinici in associazione devono essere fermamente avvertite di non fumare;
- immobilizzazione prolungata, grave trauma o interventi chirurgici maggiori;
- lupus eritematoso sistemico (LES);
- cancro;
- anemia falciforme;
- diabete mellito.

Non c'è consenso sul possibile ruolo delle vene varicose nel tromboembolismo venoso.

Il rischio di tromboembolismo venoso può essere temporaneamente aumentato in caso di prolungata immobilizzazione, traumi o chirurgia maggiore. Come in tutti i pazienti in fase post-operatoria, si deve porre una scrupolosa attenzione all'applicazione di misure di profilassi atte a prevenire gli episodi di tromboembolismo venoso conseguente ad intervento chirurgico. Quando si prevede un'immobilizzazione prolungata a seguito di interventi di chirurgia elettiva, particolarmente di chirurgia addominale e di chirurgia ortopedica degli arti inferiori, si dovrebbe considerare la sospensione temporanea della TOS se possibile 4-6 settimane prima dell'intervento. La TOS non dovrebbe riprendere se non dopo la completa mobilizzazione della donna.

Pazienti con una storia di tromboembolismo venoso, o stati trombofilici accertati, hanno un maggior rischio di tromboembolismo venoso. La TOS può aumentare questo rischio. La TOS è pertanto controindicata in questi pazienti.

In donne che non hanno un'anamnesi personale di tromboembolismo ma che hanno un parente di primo grado con una storia di trombosi in giovane età, o di aborto spontaneo ricorrente devono essere sottoposte a screening per escludere una predisposizione alla trombosi, tenendo in debita considerazione i limiti di tale screening (solo una parte dei difetti trombofilici possono essere identificati mediante screening).

Finché non sia stata effettuata una valutazione completa dei fattori trombofilici, o iniziato un trattamento anticoagulante, l'uso di TOS in tali pazienti deve essere considerato come controindicato (vedere paragrafo 4.3). Se viene identificato un difetto trombofilico all'interno dei membri familiari o se il difetto è "grave" (es. carenze di antitrombina, proteina S o proteina C o combinazioni), la TOS è controindicata.

Le donne già in trattamento con anticoagulanti richiedono un'accurata valutazione del rapporto beneficio-rischio della TOS.

Se si sviluppa una tromboembolia venosa dopo l'inizio della terapia il farmaco deve essere sospeso. Le pazienti dovrebbero essere avvertite di mettersi in contatto col proprio medico immediatamente in caso di sintomi potenzialmente dovuti a tromboembolismo venoso (es. arto inferiore gonfio e dolente, improvviso dolore toracico, dispnea).

### **Patologia cardiaca coronarica (CAD)**

Gli studi randomizzati controllati non hanno evidenziato alcun beneficio cardiovascolare o in termini di protezione nei confronti dell'infarto del miocardio nelle donne, con o senza CAD esistente, che hanno ricevuto TOS combinata estro-progestinica o TOS con soli estrogeni. Studi clinici di grandi dimensioni mostrano un possibile aumento del rischio di morbilità cardiovascolare nel primo anno di terapia e nessun beneficio successivamente.

#### Terapia combinata estrogeni-progestinici

Nella TOS combinata con estrogeni e progestinici il rischio relativo di CAD è leggermente aumentato. Poiché il rischio assoluto di CAD è fortemente dipendente dall'età, il numero di nuovi casi di CAD dovuti all'uso combinato di estrogeni e progestinici è molto basso nelle donne in buona salute prossime alla menopausa, ma aumenta con l'età più avanzata.

#### TOS con soli estrogeni

Dati ottenuti da studi controllati randomizzati non hanno rivelato nessun aumento del rischio di CAD in donne isterectomizzate in terapia con soli estrogeni.

Per altri tipi di medicinali utilizzati nella TOS, i dati da studi randomizzati controllati riguardanti l'eventuale beneficio su morbilità e mortalità cardiovascolare sono limitati. È pertanto da accertare se questi dati si possano estendere anche a TOS con altri medicinali.

### **Ictus ischemico**

La terapia combinata estro-progestinica e quella con soli estrogeni sono associate ad un incremento di rischio di ictus ischemico fino a 1.5 volte. Il rischio relativo non cambia con l'età o con la durata del periodo dall'inizio della menopausa. Tuttavia, poiché il rischio di ictus è strettamente correlato all'età, il rischio complessivo di ictus nelle donne che fanno uso di terapia ormonale sostitutiva aumenta con l'età (vedere paragrafo 4.8).

Uno studio clinico randomizzato controllato di grandi dimensioni (WHI-trial) mostra, come risultato secondario, un aumentato rischio di ictus in donne sane durante trattamento con estrogeni coniugati combinati con MPA. Per le donne che non usano TOS si stima che il numero di casi di ictus che si verificheranno in un periodo di 5 anni sia di circa 3 per 1000 donne di età compresa tra 50 e 59 anni e di 11 per 1000 donne di età compresa tra 60 e 69 anni. Si stima che per donne che usano estrogeni coniugati e MPA per 5 anni, il numero di casi addizionali sia di 0-3 (migliore stima = 1) per 1000 donne di 50-59 anni, e di 1-9 (migliore stima = 4) per 1000 donne di 60-69 anni. Non è noto se tale aumento di rischio si estenda anche a TOS con altri medicinali.

### **Altre condizioni**

È stata riportata trombosi della retina in pazienti che assumevano estrogeni. Se si verifica un'improvvisa parziale o completa perdita della vista o un'improvvisa manifestazione di proptosi, diplopia o emicrania o se un esame rivela papilledema o lesioni vascolari della retina, interrompere immediatamente la terapia, in attesa della diagnosi.



Un aumento della pressione arteriosa è stato segnalato in donne che assumevano estroprogestinici. Tali valori elevati normalmente si regolarizzano dopo la sospensione del trattamento.

Gli estrogeni/progestinici possono essere scarsamente metabolizzati in pazienti con danno della funzionalità epatica. In caso di anamnesi di ittero colestatico associato a gravidanza o ad un precedente trattamento con estrogeni è necessario un attento controllo medico e, in caso di ricomparsa, la terapia va sospesa.

Alcuni studi hanno evidenziato un aumento del rischio di malattia della cistifellea, confermata chirurgicamente nelle donne che utilizzano estroprogestinici orali. Tuttavia, studi più recenti dimostrano che il rischio di insorgenza di malattia della colecisti dovrebbe essere minimo.

Con l'uso di estroprogestinici è stata segnalata in alcune pazienti l'insorgenza di depressione grave. In queste circostanze è necessario interrompere il trattamento. Donne con storia di depressione devono essere tenute sotto stretto controllo medico e il trattamento deve essere sospeso se si presenta una depressione di grado serio.

Poiché il trattamento cronico con estrogeni può influenzare il metabolismo del calcio e del fosforo, ETINILESTRADIOLO IBSA Farmaceutici Italia deve essere somministrato con cautela in pazienti con malattie metaboliche delle ossa associate ad ipercalcemia.

Una pre-esistente fibromatosi uterina può aggravarsi durante la terapia estrogena, perciò le pazienti devono essere esaminate ad intervalli regolari.

Poiché alcuni test di funzionalità epatica ed endocrina possono essere influenzati dalla terapia estrogena, ove ciò avvenga, i test stessi devono essere ripetuti dopo che la somministrazione di estrogeno è stata sospesa per un ciclo.

Il trattamento con estroprogestinici andrà segnalato nel caso si rendesse necessaria l'effettuazione di esami istologici.

Gli estrogeni possono causare ritenzione idrica, e pertanto pazienti con disfunzione renale o cardiaca devono essere accuratamente valutate. Pazienti con insufficienza renale terminale devono essere strettamente osservate poiché i livelli circolanti di principio attivo si prevedono aumentati.

Donne con preesistente ipertrigliceridemia devono essere seguite strettamente durante terapia estrogenica o TOS poiché in questa condizione sono stati riportati rari casi di importanti aumenti dei trigliceridi plasmatici e conseguente pancreatite a seguito di terapia estrogenica.

Gli estrogeni aumentano i livelli di TBG, la globulina che lega l'ormone tiroideo, con conseguente aumento dei livelli di ormone tiroideo totale circolante misurato tramite la quantificazione dello iodio (sierico) legato alle proteine (PBI test), i livelli di T4 (metodo su colonna o RIA) o di T3 (metodo RIA). La captazione di T3 è ridotta, a riflettere l'aumento di TBG. Le frazioni libere di T3 e T4 non sono modificate. Altre proteine leganti, come la corticoglobulina (CBG) e la globulina che lega gli ormoni sessuali (SHBG), possono essere aumentate e determinare un aumento rispettivamente dei livelli circolanti di corticosteroidi e

steroidi sessuali. Le frazioni ormonali libere o biologicamente attive rimangono inalterate. Altre proteine plasmatiche possono essere aumentate (substrato angiotensinogeno/renina, alfa I antitripsina, ceruloplasmina).

L'uso di TOS non migliora la funzione cognitiva. C'è qualche evidenza di un aumentato rischio di probabile demenza senile in donne che iniziano un trattamento continuo di TOS con terapia combinata o con soli estrogeni dopo i 65 anni.

**Non è noto se queste evidenze siano applicabili a donne in postmenopausa più giovani o ad altri prodotti utilizzati per la TOS.**

#### **Avvertenze relative ad alcuni eccipienti**

**ETINILESTRADIOLO IBSA Farmaceutici Italia 10 microgrammi compresse gastroresistenti contiene:**

- **lattosio.** Pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale.
- **E110.** Può causare reazioni allergiche.

**ETINILESTRADIOLO IBSA Farmaceutici Italia 50 - 100 - 1000 microgrammi compresse gastroresistenti contiene:**

- **lattosio.** Pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Il metabolismo degli estrogeni (e dei progestinici) può essere aumentato dall'uso concomitante di sostanze note per il loro effetto di induzione degli enzimi che metabolizzano i farmaci, particolarmente il citocromo P450, come i barbiturici e anticonvulsivanti (es. fenobarbital, fenitoina, carbamazepina), e gli antifettivi (rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz, griseofulvina).

Il ritonavir e il nelfinavir, sebbene siano noti come forti inibitori, presentano al contrario proprietà inducenti quando usati in concomitanza con ormoni steroidei.

Anche l'ampicillina ed altri antibiotici possono ridurre l'efficacia di ETINILESTRADIOLO IBSA Farmaceutici Italia, probabilmente a causa dell'alterazione della flora intestinale.

Un aumentato metabolismo di estrogeni (e progestinici) può determinare effetti clinici ridotti e variazioni nel profilo del sanguinamento uterino.

Preparati a base di erbe come l'*Hypericum perforatum* possono indurre il metabolismo degli estrogeni (e dei progestinici). Un aumentato metabolismo di estrogeni e progestinici può determinare effetti clinici ridotti e variazioni nel profilo dei sanguinamenti uterini.

Il fabbisogno di antidiabetici orali o di insulina può modificarsi in conseguenza dell'effetto sulla tolleranza al glucosio.

L'uso di ETINILESTRADIOLO IBSA Farmaceutici Italia può influenzare il risultato di alcuni test di laboratorio come i parametri biochimici di fegato, tiroide, funzionalità surrenalica e renale, i livelli plasmatici delle proteine di trasporto e delle frazioni lipidiche/lipoproteiche, i parametri del metabolismo dei carboidrati e quelli della coagulazione e della fibrinolisi.

Il personale di laboratorio dovrà essere informato dell'uso di ETINILESTRADIOLO

IBSA Farmaceutici Italia quando vengono richiesti dei test di laboratorio.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

ETINILESTRADIOLO IBSA Farmaceutici Italia non è indicato durante la gravidanza accertata o presunta o durante l'allattamento.

In caso di gravidanza durante il trattamento con ETINILESTRADIOLO IBSA Farmaceutici Italia, il trattamento deve essere interrotto immediatamente. I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici disponibili indicano che l'esposizione accidentale del feto agli estrogeni non determina effetti teratogeni o fetotossici.

##### Allattamento

ETINILESTRADIOLO IBSA Farmaceutici Italia non è indicato durante l'allattamento.

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

ETINILESTRADIOLO IBSA Farmaceutici Italia non influisce sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

L'utilizzo a lungo termine della TOS è associato ad un aumento del rischio di cancro mammario e di sviluppare altre neoplasie estrogeno-dipendenti benigne e maligne (es. neoplasie ovariche).

Altri effetti indesiderati sono stati riportati con l'uso di estroprogestinici, quali infarto miocardico ed ictus, probabile demenza. Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 4.3 e 4.4.

Per quanto riguarda la stima della percentuale complessiva dei soggetti trattati dai quali ci si attende almeno una reazione avversa, e l'elenco delle reazioni avverse che possono comparire in almeno il 10% dei soggetti trattati, si fa riferimento ai dati in letteratura relativi agli estrogeni coniugati. Durante il primo anno del Women's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen Study (HOPE), un totale di 2805 donne in postmenopausa sono state assegnate casualmente ad uno degli 8 bracci del trattamento, 348 pazienti erano nel braccio con 0,625 mg estrogeni coniugati. Gli eventi avversi più frequentemente riferiti, verificatisi in oltre il 10 % dei pazienti durante lo studio clinico di fase III, sono stati cefalea, dolore addominale e sanguinamento irregolare. Nel primo anno dello studio HOPE, un totale di 2805 donne in postmenopausa sono state assegnate casualmente ad uno degli 8 bracci, 338 pazienti erano nel braccio con 0,45 mg estrogeni coniugati. Gli eventi avversi più frequentemente riferiti, verificatisi in oltre il 10 % dei pazienti durante lo studio clinico di fase III sono stati cefalea, dolore addominale e nausea.

I seguenti effetti indesiderati, inseriti utilizzando la Classificazione per Sistemi ed Organi, utilizzando la terminologia MedDRA (inserendo il PT o, dove più opportuno, il LLT), sono stati riportati con ETINILESTRADIOLO IBSA Farmaceutici Italia o sono effetti indesiderati associati agli estrogeni. Non è possibile calcolare la frequenza di questi eventi in base ai dati di vendita per la determinazione dell'esposizione dei pazienti. Nella tabella seguente sono riportate, tali percentuali estrapolate dai dati in letteratura per l'utilizzo di associazioni estroprogestiniche nella TOS secondo la seguente frequenza:

- molto comuni ( $\geq 1/10$ );
- comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );
- non comuni ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ );
- rari ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ );
- molto rari ( $< 1/10000$ ), inclusi i casi isolati;
- non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazi one organo- sistema</b>	<b>Molto comu ne &gt;1/1 0</b>	<b>Comune &gt;1/100 e &lt;1/10</b>	<b>Non comune &gt;1/1000 &lt; 1/100</b>	<b>Raro &gt;1/10.000 e &lt; 1/1.000</b>	<b>Molto raro &lt;1/10.0 00</b>	<b>Frequenza non nota</b>
<b>Disturbi del sistema immunitari o</b>				Reazione anafilattica/ anafilattoid e.		
<b>Disturbi del metabolis mo e della nutrizione</b>		Fluttuazio ni del peso (aumento e calo ponderal e).	Anoressia	Tolleranza al glucosio alterata	Porfiria aggrava ta, ipocalce mia.	Ritenzione di liquidi.
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Disturbo dell'umor e; depressio ne.	Libido diminuita; perdita della libido.	Irritabilità.		
<b>Patologie del sistema nervoso</b>			Capogiro; cefalea; emicrania;	Accidente cerebrovasc olare; ictus; epilessia aggravata.	Corea aggrava ta.	Demenza
<b>Patologie dell'occhio</b>			Intolleranza a lenti a contatto.		Trombos i vascolar e retinica.	
<b>Patologie vascolari</b>			Evento tromboemb olico (es. trombosi venosa profonda degli arti inferiori e pelvica).			
<b>Patologie respiratori e, toraciche e mediastinic he</b>			Embolia polmonare.	Asma aggravata.		
<b>Patologie</b>			Patologia	Vomito;		

<b>gastrointestinali</b>			gastrica; nausea; dolore addominale; crampi addominali.	pancreatite.		
<b>Patologie epatobiliari</b>			Patologia della colecisti (colecistopatia);		Ittero colestatico.	Modifiche della funzionalità epatica.
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Melasma o cloasma; alopecia.	Eruzione cutanea; rash; prurito; irsutismo.	Dermatite allergica; orticaria; angioedema	Eritema multiforme; eritema nodoso; porpora vascolare.	
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		Artralgia; spasmi muscolari				
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Tensione mammaria.	Emorragia da sospensione; emorragia vaginale.	Disturbo mestruale;	Dismenorrea; galattorrea; negli uomini ginecomastia; in casi isolati iperplasia endometriale; cambiamenti fibrocistici del seno.		Lattazione diminuita; aumento del volume mammario; aggravamento di endometriosi; sindrome simil-premenstruale.
<b>Esami diagnostici</b>			Trigliceridi ematici aumentati.			
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Edema				
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			Vertigine			
<b>Esami diagnostici</b>			Aumento della			

			pressione arteriosa.			
<b>Patologie cardiache</b>				Infarto miocardico; malattia coronarica.		
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</b>			Cancro della mammella.	Aumento di dimensioni di mioma; leiomioma uterino ingrandito; ingrossamento dell'emangioma del fegato.	Cancro dell'endometrio; cancro dell'ovairo; cancro di colon e retto.	
<b>Infezioni ed infestazioni</b>		Vaginite compresa candida vaginale.				

L'utilizzo a lungo termine della TOS è associato ad un aumento del **rischio di cancro mammario** e di sviluppare altre **neoplasie estrogeno-dipendenti** benigne e maligne (es. **neoplasie ovariche**).

- **Rischio di carcinoma mammario**

È stato riportato un incremento fino a 2 volte maggiore del rischio di diagnosi di tumore della mammella nelle donne che utilizzano terapia estro-progestinica combinata per più di 5 anni.

L'incremento di rischio nelle pazienti in terapia con soli estrogeni è più basso di quello osservato nelle utilizzatrici di terapia combinata estro-progestinica. Il livello di rischio è dipendente dalla durata di utilizzo. (vedere paragrafo 4.4).

Le stime del rischio assoluto sulla base dei risultati del più grande trial randomizzato placebo-controllato (studio WHI) e della più ampia metanalisi di studi epidemiologici prospettici sono presentati di seguito:

**La più ampia metanalisi di studi - epidemiologici prospettici**

**Rischio addizionale stimato di tumore della mammella dopo 5 anni di utilizzo nelle donne con indice di massa corporea di 27 (kg/m<sup>2</sup>).**

Età all'inizio della TOS (anni)	Incidenza su 1000 utilizzatrici di TOS nel periodo di 5 anni <b>(50-54 anni di età)*</b>	Rapporto di Rischio	Casi addizionali su 1000 utilizzatrici di TOS dopo 5 anni
<b>TOS con soli estrogeni</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Terapia combinata estrogeni-progestinici</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\*Tratto dai tassi di incidenza al basale in Inghilterra nel 2015 tra le donne con indice di massa corporea 27 (kg/m<sup>2</sup>)  
 Nota: dal momento che l'incidenza naturale di cancro al seno differisce per Paese dell'UE, anche il numero di casi addizionali di cancro al seno cambierà proporzionalmente.

**Rischio addizionale stimato di tumore mammario dopo 10 anni di utilizzo nelle donne con indice di massa corporea di 27 (kg/m<sup>2</sup>).**

Età della TOS (anni)	Incidenza su 1000 utilizzatrici di TOS in un periodo di 10 anni (50-59 anni di età) *	Rapporto di Rischio	Casi addizionali su 1000 utilizzatrici di TOS dopo 10 anni
<b>TOS con soli estrogeni</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Terapia combinata estrogeni-progestinici</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\*Tratto dai tassi di incidenza al basale in Inghilterra nel 2015 tra le donne con indice di massa corporea 27 (kg/m<sup>2</sup>)  
 Nota: poiché l'incidenza attesa del cancro della mammella è diversa nei vari paesi dell'UE, anche il numero di casi supplementari di tale tipo di cancro varierà proporzionalmente.

• **Rischio di carcinoma endometriale**  
**Donne in post menopausa con utero intatto**

Il rischio di carcinoma endometriale è di circa 5 donne ogni 1000 che non utilizzano la TOS con utero intatto. Nelle donne con utero integro, l'uso di TOS con soli estrogeni non è raccomandato perché incrementa il rischio di cancro endometriale, rischio che incrementa in modo proporzionale con la durata del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

A seconda della durata del trattamento con soli estrogeni e del dosaggio di estrogeno somministrato, l'aumento del rischio di sviluppare un carcinoma endometriale negli studi epidemiologici variava dai 5 ai 55 casi in più diagnosticati ogni 1000 donne di età compresa tra 50 e 65 anni. Il rischio di sviluppare un carcinoma endometriale è maggiore da 2 a 12 volte nelle donne che fanno uso di estrogeni senza aggiunta di progestinico, se confrontato con quello di donne non in trattamento.

L'aggiunta di un progestinico alla terapia con soli estrogeni per almeno 12 giorni per ciclo può prevenire questo incremento di rischio, ma determina una emorragia da sospensione simil-mestruale a partire dagli ultimi giorni di somministrazione del progestinico. L'utilizzo continuo di progesterone ed estrogeno evita la comparsa dell'emorragia da sospensione simil-mestruale, ma può determinare sanguinamenti intermittenti, specialmente all'inizio della terapia, o se usati nei 12 mesi seguenti l'ultima mestruazione. Nello studio Million Women l'uso per 5 anni di TOS combinata (trattamento sequenziale o continuo) non ha aumentato il rischio di carcinoma endometriale (RR: 1.0 (0.8-1.2)).

• **Cancro dell'ovaio**

L'uso di una TOS a base di soli estrogeni o di estro-progestinici è stato

associato a un lieve aumento del rischio di una diagnosi di cancro dell'ovaio (vedere paragrafo 4.4).

Una meta-analisi di 52 studi epidemiologici ha riscontrato un aumento del rischio di cancro dell'ovaio nelle donne in trattamento con una TOS rispetto alle donne che non ne avevano mai fatto uso (RR 1,43, IC al 95% 1,31-1,56). Per le donne di età compresa tra 50 e 54 anni che seguono una TOS da 5 anni, si registra circa 1 caso aggiuntivo su 2.000 donne trattate. Nelle donne di età compresa tra 50 e 54 anni che non seguono una TOS, circa 2 donne su 2.000 riceveranno una diagnosi di cancro dell'ovaio nell'arco di 5 anni.

- **Rischio di tromboembolismo venoso**

La TOS è associata ad un aumento del rischio relativo di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), ad esempio trombosi venosa profonda o embolia polmonare, pari a 1.3-3 volte. Il verificarsi di tale evento è più probabile nel primo anno di utilizzo di TOS che negli anni successivi (vedere paragrafo 4.4). Di seguito sono presentati i risultati degli studi WHI:

### Studi WHI- rischio addizionale di TEV oltre i 5 anni di utilizzo

Intervallo età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio placebo oltre i 5 anni	Rischio relativo & 95%CI	Casi addizionali per 1000 utilizzatrici di TOS
<b>TOS con soli estrogeni orali***</b>			
50-59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
<b>Terapia orale combinata estrogeni-progestinici</b>			
50-59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

- **Rischio di patologia cardiaca coronarica**

Il rischio di patologia cardiaca coronarica è leggermente aumentato nelle utilizzatrici di TOS combinata estro-progestinica di età superiore ai 60 anni (vedere paragrafo 4.4).

- **Rischio di ictus ischemico**

L'impiego di terapia con soli estrogeni e della terapia combinata estrogeni + progestinici è associato ad un aumento fino 1.5 volte del rischio relativo di ictus ischemico. Il rischio di ictus emorragico non è aumentato durante l'uso di TOS. Tale rischio relativo non è dipendente dall'età o dalla durata della terapia, ma essendo il rischio di base fortemente correlato all'età, il rischio complessivo di ictus nelle donne che utilizzano TOS aumenterà con l'età (vedere paragrafo 4.4).

### Studi WHI combinati - rischio addizionale di ictus ischemico\*\*\*\* oltre i 5 anni di utilizzo

Intervallo età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio placebo oltre i 5 anni	Rischio relativo & 95%CI	Casi addizionali per 1000 utilizzatrici di TOS oltre i 5 anni
50-59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 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

\*\*\* Studio in donne senza utero

\*\*\*\* non è stata fatta nessuna differenziazione tra ictus ischemico e ictus emorragico



monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo "<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>".

## 4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può indurre nausea, vomito e metrorragia da sospensione. Non sono noti antidoti ed un ulteriore trattamento, se necessario, deve essere sintomatico.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Estrogeni naturali e semisintetici, non associati.  
Codice ATC: G03CA01

L'etinilestradiolo è un estrogeno semisintetico con azione simile a quella dell'estradiolo.

L'etinilestradiolo rimpiazza la perdita di produzione estrogenica nelle donne in menopausa ed allevia i sintomi menopausali. Gli estrogeni prevengono la perdita di tessuto osseo che segue la menopausa o l'ovariectomia.

#### Informazioni fornite dagli studi clinici

##### *Sintomi vasomotori associati a deficienza estrogenica*

Le vampate di calore (sensazione di intenso calore sulla parte superiore del tronco e sulla faccia con rossori cutanei e sudorazioni) si verificano nell'80% delle donne in post-menopausa come risultato della diminuzione degli ormoni ovarici. Questi sintomi vasomotori vengono osservati nelle donne sia nella menopausa indotta chirurgicamente che nella menopausa spontanea. Tuttavia, le vampate di calore possono essere più accentuate nelle donne nelle quali la menopausa è stata indotta chirurgicamente. Le vampate di calore possono iniziare prima della cessazione delle mestruazioni. La somministrazione di estrogeni determina una significativa riduzione delle vampate di calore nelle donne in menopausa.

Non sono disponibili dati clinici relativi al miglioramento della sintomatologia vasomotoria associato all'uso di Etinilestradiolo IBSA Farmaceutici Italia.

##### *Osteoporosi associata a deficienza estrogenica*

La deficienza estrogenica nella menopausa è associata ad un aumento di ricambio osseo e un declino della massa ossea. Pertanto, se possibile, il trattamento della prevenzione dell'osteoporosi dovrebbe iniziare al più presto dopo l'insorgenza della menopausa nelle donne con aumentato rischio di fratture osteoporotiche.

L'effetto degli estrogeni sulla densità minerale ossea è dose-dipendente. La protezione sembra essere efficace per tutta la durata del trattamento. **Dopo la sospensione del trattamento di TOS, la massa ossea diminuisce ad un tasso simile a quello presente nelle donne non trattate. Evidenze da studi recenti e da meta-analisi mostrano che l'utilizzo della TOS, effettuata coi soli estrogeni o in combinazione con un progestinico, è efficace nel ridurre il rischio di fratture del bacino, vertebrali ed altre fratture osteoporotiche. Inoltre la TOS è efficace nella prevenzione**

## **delle fratture ossee nelle donne con bassa densità ossea e/o osteoporosi, ma le evidenze sperimentali sono limitate.**

Non sono disponibili dati clinici relativi all'aumento della densità minerale ossea con l'uso di Etinilestradiolo IBSA Farmaceutici Italia.

### *Ipoestrogenismo femminile*

La terapia sostitutiva estrogenica è indicata nell'ipoestrogenismo correlato all'ipogonadismo femminile o all'insufficienza ovarica primaria. L'insufficienza ovarica primaria che comincia precocemente nella vita conduce a una ritardata chiusura delle epifisi e a una ritardata maturazione ossea. La deficienza estrogenica a lungo termine in qualsiasi gruppo di età conduce usualmente all'osteoporosi (per l'efficacia della terapia estrogenica sostitutiva vedi il paragrafo "osteoporosi"). In queste pazienti la terapia estrogenica è associata alla comparsa dei caratteri femminili.

### *Informazioni sui lipidi sierici*

Considerando che non è stato dimostrato alcun beneficio della TOS nella prevenzione primaria e secondaria della arteriopatia coronarica, non è conosciuta la rilevanza clinica delle variazioni dei lipidi sierici e la sua importanza ai fini della sicurezza del prodotto è pertanto dubbia.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

ETINILESTRADIOLO IBSA Farmaceutici Italia viene rapidamente e completamente assorbito, raggiungendo un picco entro 1-2 ore dopo somministrazione orale e non è più rilevabile nel plasma dopo 24-48 ore. La C<sub>max</sub> si raggiunge tra 1 e 6 ore dalla somministrazione orale, e l'emivita di eliminazione varia tra le 3 e le 24 ore. Per l'etinilestradiolo è stato determinato un volume apparente di distribuzione di circa 5 l/kg ed un tasso di clearance metabolica del plasma di circa 5 ml/min/kg. L'etinilestradiolo si lega in modo elevato ma non specifico con l'albumina sierica. Circa il 2% del farmaco in circolo è presente in forma libera. Durante i processi di assorbimento e di primo passaggio epatico l'etinilestradiolo viene metabolizzato con una conseguente variabile ridotta biodisponibilità dopo somministrazione orale.

Il farmaco non è escreto in forma immodificata. I metaboliti dell'etinilestradiolo sono escreti a livello urinario e biliare con un rapporto 4:6, con un'emivita di circa 1 giorno.

In base all'emivita della fase di distribuzione terminale dal siero e dall'assunzione giornaliera, i livelli sierici di equilibrio vengono raggiunti dopo 3-4 giorni e sono superiori di circa il 30-40% se confrontati con quelli derivanti da una dose singola.

La biodisponibilità relativa (riferita ad una sospensione acquosa microcristallina) dell'etinilestradiolo è quasi totale. La biodisponibilità sistemica dell'etinilestradiolo può essere influenzata in entrambe le direzioni da altri farmaci. Comunque non sussiste interazione con alte dosi di vitamina C. Durante l'uso continuato l'etinilestradiolo induce la sintesi epatica delle SHBG e CBG. Il grado dell'induzione delle SHBG dipende dalla struttura chimica e dalla dose dei progestinici associati.

## **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

Non ci sono informazioni, derivanti dai dati preclinici, di rilevante importanza per il medico che non siano già state riportate nelle altre sezioni del RCP.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

ETINILESTRADIOLO IBSA Farmaceutici Italia 10 microgrammi compresse gastroresistenti

**Lattosio**; Talco; Magnesio stearato; Acetofalato di cellulosa; Dietilftalato; Polivinilpirrolidone K29/32; **E110**.

ETINILESTRADIOLO IBSA Farmaceutici Italia 50 microgrammi compresse gastroresistenti

**Lattosio**; Talco; Magnesio stearato; Acetofalato di cellulosa; Dietilftalato; Polivinilpirrolidone K29/32; Rosso eritrosina E127.

ETINILESTRADIOLO IBSA Farmaceutici Italia 100 microgrammi compresse gastroresistenti

**Lattosio**; Talco; Magnesio stearato; Acetofalato di cellulosa; Dietilftalato; Polivinilpirrolidone K29/32; Rosso eritrosina E127.

ETINILESTRADIOLO IBSA Farmaceutici Italia 1000 microgrammi compresse gastroresistenti

**Lattosio**; Talco; Magnesio stearato; Acetofalato di cellulosa; Dietilftalato; Polivinilpirrolidone K29/32.

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente

### 6.3 Periodo di validità

5 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC bianco opaco accoppiato con alluminio termosaldabile.

ETINILESTRADIOLO	IBSA Farmaceutici Italia	10	microgrammi	compresse gastroresistenti - confezione da 25 compresse
ETINILESTRADIOLO	IBSA Farmaceutici Italia	50	microgrammi	compresse gastroresistenti - confezione da 25 compresse
ETINILESTRADIOLO	IBSA Farmaceutici Italia	100	microgrammi	compresse gastroresistenti - confezione da 25 compresse
ETINILESTRADIOLO	IBSA Farmaceutici Italia	1000	microgrammi	compresse gastroresistenti - confezione da 25 compresse

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smatimento

Nessuna istruzione particolare.

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

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

IBSA Farmaceutici Italia S.r.l., Via Martiri di Cefalonia, 2, 26900 Lodi

## 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ETINILESTRADIOLO	IBSA Farmaceutici Italia	10	microgrammi	compresse gastroresistenti - 009830011
ETINILESTRADIOLO	IBSA Farmaceutici Italia	50	microgrammi	compresse gastroresistenti - 009830023
ETINILESTRADIOLO	IBSA Farmaceutici Italia	100	microgrammi	compresse gastroresistenti - 009830035
ETINILESTRADIOLO	IBSA Farmaceutici Italia	1000	microgrammi	compresse gastroresistenti - 009830047

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 1975

Data del rinnovo più recente: 2009

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO