

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Estmar 150 microgrammi/ 20 microgrammi compresse

Estmar 150 microgrammi/ 30 microgrammi compresse

### 2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 150 microgrammi di desogestrel e 20 microgrammi di etinilestradiolo.

Ogni compressa contiene 150 microgrammi di desogestrel e 30 microgrammi di etinilestradiolo.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa non rivestita contiene 58 mg di lattosio anidro.

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

### 3 FORMA FARMACEUTICA

Compresa

Ogni compressa è rotonda, di colore da bianco a biancastro, con un diametro di 5,00 mm, non rivestita, biconvessa, con impresso "141" su un lato e liscia sull'altro lato.

Ogni compressa è rotonda, di colore da bianco a biancastro, con un diametro di 5,00 mm, non rivestita, biconvessa, con impresso "142" su un lato e liscia sull'altro lato.

### 4 INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccezione orale.

La decisione di prescrivere Estmar 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 Estmar e quello associato ad altri Contraccettivi Ormonali Combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Come prendere Estmar

Le compresse devono essere prese secondo l'ordine indicato sul blister, ogni giorno all'incirca alla stessa ora, se necessario con un po' di liquido. Deve essere presa una compressa ogni giorno per 21 giorni consecutivi. Ogni confezione successiva deve essere iniziata dopo un intervallo di 7 giorni libero da pillola, durante il quale generalmente si verifica un sanguinamento da sospensione. Questo in genere inizia dopo 2-3 giorni dall'assunzione dell'ultima

compressa e potrebbe essere ancora presente al momento di iniziare la confezione successiva.

### **Come iniziare Estmar**

- *Nessun precedente uso di contraccettivo ormonale (nel mese precedente)*

L'assunzione della compressa deve iniziare il primo giorno del ciclo mestruale naturale della donna (cioè il primo giorno della mestruazione). È possibile iniziare ad assumere la compressa anche tra il 2° e il 5° giorno del ciclo, ma durante il primo ciclo si consiglia di impiegare anche un metodo di barriera nei primi sette giorni di assunzione della compressa.

- *Passaggio da un contraccettivo ormonale di tipo combinato(COC) [contraccettivo orale combinato anello vaginale o cerotto transdermico]*

Le donne devono iniziare ad assumere Estmar preferibilmente il giorno dopo l'ultima compressa attiva del precedente contraccettivo orale combinato (ossia l'ultima compressa contenente i principi attivi) o, al più tardi, il giorno dopo il consueto intervallo libero da pillola o il giorno dopo l'intervallo a base di compresse placebo del precedente contraccettivo orale combinato. Nel caso di precedente utilizzo di un anello vaginale o di un cerotto transdermico, la donna deve iniziare ad assumere Estmar preferibilmente il giorno stesso della rimozione di tale dispositivo, o al più tardi il giorno previsto per la successiva applicazione.

Se la donna ha usato il precedente metodo contraccettivo senza interruzione e correttamente e se è assolutamente certa di non essere incinta, può cambiare dal suo precedente trattamento contraccettivo in qualunque giorno del ciclo. L'intervallo libero da ormoni del precedente metodo non deve mai essere esteso oltre il periodo raccomandato.

Non tutti i metodi contraccettivi (cerotto transdermico, anello vaginale) possono essere commercializzati in tutti i Paesi della Comunità Europea.

- *Passaggio da un contraccettivo a base di solo progestinico (pillola con solo progestinico, iniezione, impianto) o da un sistema intrauterino a rilascio progestinico (IUS)*

La donna può cambiare contraccettivo in qualsiasi giorno se proviene da pillole con solo progestinico (da un impianto o da uno IUS il giorno della sua rimozione, da un iniettabile il giorno in cui dovrebbe essere praticata la successiva iniezione), ma in tutti questi casi deve essere avvertita di usare anche un metodo contraccettivo di barriera per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

- *Dopo un aborto al primo trimestre*

La donna può iniziare immediatamente. Quando ciò accade, non vi è necessità di ulteriori misure contraccettive.

- *Dopo un parto o un aborto al secondo trimestre*

La donna deve essere avvertita **di iniziare** l'assunzione dal 21° al 28° giorno dopo un parto o dopo un aborto al secondo trimestre. Quando l'assunzione viene posticipata, la donna deve essere avvertita di utilizzare

anche un metodo di barriera nei primi 7 giorni di assunzione delle compresse. Tuttavia, se nel frattempo si fossero avuti rapporti sessuali, prima di iniziare effettivamente l'assunzione del contraccettivo orale combinato, si deve escludere una gravidanza o la donna deve attendere la comparsa della prima mestruazione.

- *Per le donne che allattano al seno*

Vedere paragrafo 4.6.

### **Gestione delle compresse dimenticate**

Se il ritardo dell'utilizzatrice nell'assunzione di una qualunque compressa è **inferiore alle 12 ore**, la protezione contraccettiva non risulta ridotta. La donna deve assumere la compressa non appena si ricordi di farlo e deve assumere le compresse successive secondo lo schema consueto.

Se il ritardo nell'assunzione di una qualunque compressa è **superiore alle 12 ore**, la protezione contraccettiva può risultare ridotta. La gestione delle compresse dimenticate può essere guidata dalle due regole basilari di seguito indicate:

1. l'assunzione delle compresse non deve essere mai interrotta per più di 7 giorni;
2. per ottenere una adeguata soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio è necessario assumere le compresse ininterrottamente per 7 giorni.

Di conseguenza, nella pratica quotidiana possono essere dati i seguenti suggerimenti:

#### **• Prima settimana**

L'utilizzatrice deve assumere l'ultima compressa dimenticata non appena si ricordi di farlo, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Lei poi continuerà ad assumere le compresse secondo lo schema consueto. Inoltre, nei successivi 7 giorni deve essere impiegato un metodo di barriera, come ad esempio un profilattico. Se durante i 7 giorni precedenti si sono avuti rapporti sessuali, si deve prendere in considerazione la possibilità che si sia instaurata una gravidanza. Maggiore è il numero di compresse dimenticate e più ravvicinato è l'intervallo libero da pillola, maggiore è il rischio di gravidanza.

#### **• Seconda settimana**

L'utilizzatrice deve assumere l'ultima compressa dimenticata non appena si ricordi di farlo, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Lei poi continuerà ad assumere le compresse secondo lo schema consueto. Non è necessario impiegare alcuna precauzione contraccettiva aggiuntiva, a condizione che, nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata, la donna abbia assunto le compresse correttamente. Tuttavia, se è stata dimenticata più di una compressa, la donna deve essere avvisata di usare precauzioni aggiuntive per 7 giorni.

#### **• Terza settimana**

Considerato l'avvicinarsi dell'intervallo di 7 giorni libero da pillola, il rischio di ridotta affidabilità contraccettiva è maggiore. Tuttavia, modificando lo schema di assunzione della compressa, si può ancora prevenire la riduzione della protezione contraccettiva. Adottando una delle seguenti due opzioni, non vi è pertanto necessità di usare precauzioni contraccettive aggiuntive, purché nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata la donna abbia assunto tutte le compresse correttamente. In caso contrario, la donna deve seguire la prima di queste due opzioni e usare anche precauzioni aggiuntive nei successivi 7 giorni.

- 1) L'utilizzatrice deve prendere l'ultima compressa dimenticata non appena si ricordi di farlo, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Poi lei continuerà a prendere le compresse secondo lo schema consueto. La confezione di blister successiva deve essere iniziata subito dopo aver terminato la precedente, cioè senza lasciare intervallo tra le due confezioni. E' improbabile che l'utilizzatrice abbia un sanguinamento da sospensione prima della fine della seconda confezione; tuttavia, durante l'assunzione delle compresse, potrebbe presentarsi spotting o sanguinamento inter-mestruale.
- 2) La donna può anche essere avvertita di sospendere l'assunzione delle compresse della confezione di blister in uso. Dovrà quindi osservare un intervallo libero da pillola che duri fino a 7 giorni, compresi i giorni nei quali sono state dimenticate le compresse e poi proseguire con una nuova confezione di blister.

Qualora la donna abbia dimenticato di assumere le compresse e nel primo regolare intervallo libero da pillola non si presenti sanguinamento da sospensione, bisogna considerare l'eventualità di una gravidanza.

### **Consigli in caso di disturbi gastrointestinali**

In presenza di gravi disturbi gastrointestinali (per es. vomito o diarrea), l'assorbimento può non essere completo e devono essere adottate ulteriori misure contraccettive.

Se entro 3-4 ore dall'assunzione della compressa si verifica vomito, o in casi di grave e prolungata diarrea, è applicabile l'avvertenza relativa alle compresse dimenticate, così come riportato al paragrafo "Gestione delle compresse dimenticate". Se la donna non vuole modificare il suo consueto schema posologico, deve prendere le compresse extra da una nuova confezione di blister.

### **Come posticipare il sanguinamento da sospensione**

Posticipare una mestruazione non è un'indicazione del medicinale. Tuttavia, se in casi eccezionali è necessario posticipare una mestruazione, la donna deve continuare l'assunzione delle compresse prendendole da un'altra confezione di Estmar, senza intervallo libero da pillola. L'estensione può essere prolungata per quanto desiderato fino alla fine della seconda confezione. Durante l'estensione la donna potrebbe presentare sanguinamento inter-mestruale o spotting. Dopo il consueto intervallo di 7 giorni libero da pillola, si riprende regolarmente l'assunzione di Estmar.

Per spostare la mestruazione in modo che abbia inizio ad un giorno della settimana diverso da quello consueto, la donna può essere avvertita di abbreviare la durata del successivo intervallo libero da pillola di quanti giorni desidera. Più breve sarà l'intervallo, maggiore sarà il rischio che non si presenti sanguinamento da sospensione e si abbia sanguinamento inter-mestruale o spotting durante l'assunzione delle compresse della seconda confezione (come quando si posticipa una mestruazione).

### **Popolazione pediatrica**

La sicurezza e l'efficacia di desogestrel in adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non è stata stabilita.

Non vi sono dati disponibili.

### **Modo di somministrazione**

Uso orale

### **4.3 Controindicazioni**

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati nelle seguenti condizioni. Qualora durante l'impiego del COC compaia per la prima volta una qualunque di queste condizioni, l'assunzione del prodotto deve essere immediatamente interrotta.

- Anamnesi 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, anamnesi o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)
  - Tromboembolia arteriosa - tromboembolia arteriosa in corso o pregressa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris)
  - Malattia cerebrovascolare - ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio (transient ischaemic attack, TIA))
  - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante)
  - Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali
  - Rischio elevato di tromboembolia arteriosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4) o alla presenza di un fattore di rischio grave come:

- diabete mellito con sintomi vascolari
- ipertensione grave
- dislipoproteinemia grave
- Pancreatite, in atto o pregressa, se associata a grave ipertrigliceridemia.
- Grave malattia epatica, in atto o pregressa, fino a quando i valori della funzionalità epatica non sono tornati alla norma.
- Tumori epatici (benigni o maligni), in atto o pregressi.
- Patologie maligne, accertate o sospette, dipendenti dagli steroidi sessuali (per es, degli organi genitali o delle mammelle).
- Iperplasia endometriale.
- Sanguinamento vaginale di natura non accertata.
- Gravidanza accertata o sospetta.
- Ipersensibilità ad uno qualsiasi dei principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Uso concomitante con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### Avvertenze

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

##### Patologie circolatorie

##### 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 Estmar 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 Estmar, il modo in cui i suoi attuali fattori di rischio influenzano tale rischio e il fatto che il rischio che sviluppi una TEV è massimo nel primo anno di utilizzo. Vi sono anche alcune evidenze che il rischio aumenti quando l'assunzione di un COC viene ripresa dopo una pausa di 4 o più settimane.***

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

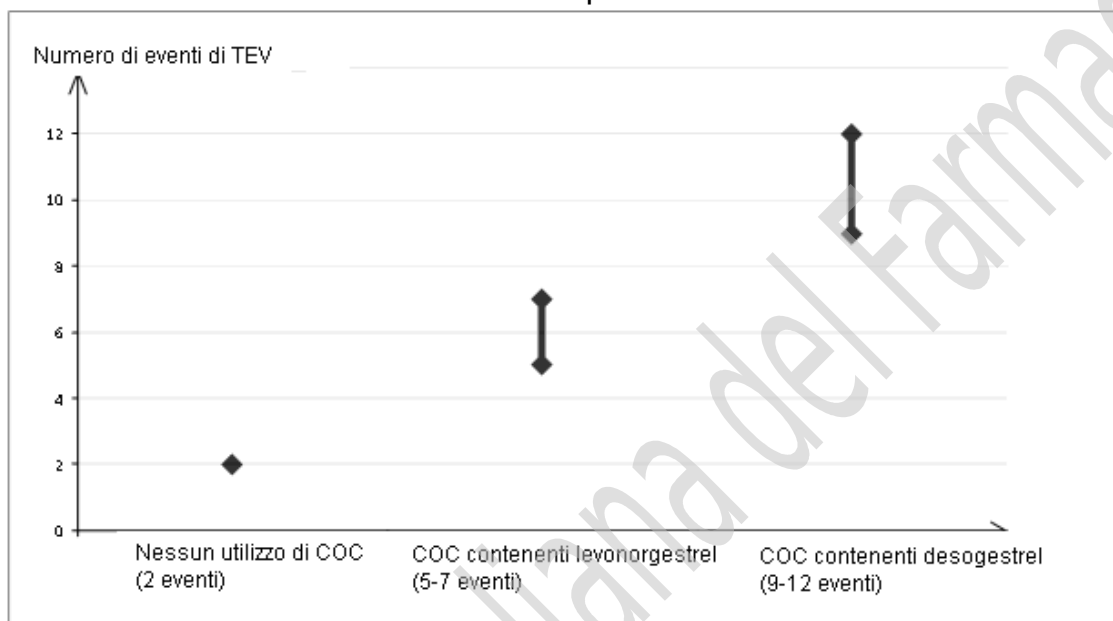
Si stima<sup>1</sup> che su 10.000 donne che usano un COC contenente desogestrel, tra 9 e 12 svilupperanno una TEV in un anno; questo dato si confronta con circa 6<sup>2</sup> donne che usano un COC contenente levonorgestrel.

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.

<sup>1</sup> Queste incidenze sono state stimate dalla totalità dei dati degli studi epidemiologici, usando i rischi relativi per i diversi medicinali comparati con i COC contenenti levonorgestrel.

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

**Grafico 1:** Numero di eventi di TEV per 10.000 donne in un anno



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

### Fattori di rischio di TEV

Il rischio di complicanze tromboemboliche venose nelle donne che usano COC può aumentare sostanzialmente se sono presenti fattori di rischio aggiuntivi, specialmente se sono presenti molteplici fattori di rischio (vedere la tabella 1)

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

**Tabella 1:** Fattori di rischio di TEV

Fattore di rischio	Commento
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m <sup>2</sup> )	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se

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

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

L'aumentato 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 accidenti cerebrovascolari (ad es. attacco ischemico transitorio, ictus). Gli eventi tromboembolici arteriosi possono essere fatali.

### **Fattori di rischio di TEA**

Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un incidente cerebrovascolare nelle donne che utilizzano COC aumenta in presenza di fattori di rischio (vedere la tabella 2). Estmar è controindicato se una donna presenta un fattore di rischio grave o più fattori di rischio di TEA che aumentano il suo rischio di trombosi arteriosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna presenta più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in questo caso deve essere considerato il suo rischio totale. Se si ritiene che il rapporto rischi-benefici sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

**Tabella 2: Fattori di rischio di TEA**

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

### **Sintomi di TEA**

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

I sintomi di incidente cerebrovascolare possono includere:

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

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

I sintomi di infarto miocardico (IM) possono includere:

- dolore, fastidio, pressione, pesantezza, sensazione di schiacciamento o di pienezza al torace, a un braccio o sotto lo sterno;

- fastidio che si irradia a schiena, mascella, gola, braccia, stomaco;
- sensazione di pienezza, indigestione o soffocamento;
- sudorazione, nausea, vomito o capogiri;
- estrema debolezza, ansia o mancanza di respiro;
- battiti cardiaci accelerati o irregolari.

### **Tumori**

- Studi epidemiologici indicano che il trattamento a lungo termine con contraccettivi orali (> 5 anni) costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo del cancro della cervice in donne infette con papilloma virus umano (HPV). Tuttavia, continua a non esservi certezza su quanto questo risultato sia influenzato da effetti confondenti (per es. le differenze nel numero di partners sessuali o l'utilizzo di contraccettivi di barriera).
- Una meta-analisi su 54 studi epidemiologici ha evidenziato che vi è un rischio relativo (RR = 1.24) lievemente aumentato di avere diagnosticato un cancro della mammella in donne che fanno attualmente uso di contraccettivi orali combinati. L'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione dell'uso di contraccettivi orali combinati. Dal momento che nelle donne al di sotto dei 40 anni il cancro mammario è evento raro, il numero di casi in più di cancro mammario diagnosticati nelle utilizzatrici che assumono o hanno assunto di recente un contraccettivo orale combinato è basso rispetto al rischio complessivo di cancro mammario. Questi studi non forniscono alcuna prova di questo rapporto causale. Il rischio aumentato osservato può essere dovuto ad una più precoce diagnosi di cancro mammario nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici dei contraccettivi orali combinati o a una combinazione di entrambi i fattori. Il cancro mammario diagnosticato nelle donne che utilizzano per la prima volta un contraccettivo orale combinato tende a essere clinicamente meno avanzato rispetto a quello diagnosticato nelle donne che non ne hanno mai fatto uso.
- In casi rari, nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati sono stati segnalati tumori epatici benigni e, ancor più raramente, tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragia intra-addominale con pericolo di vita. Deve essere presa in considerazione la possibilità di un tumore epatico nella diagnosi differenziale quando si dovesse presentare forte dolore nella parte alta dell'addome, ingrossamento epatico o segni indicativi di emorragia intra-addominale.

### **Altre condizioni**

- Donne con ipertrigliceridemia, o storia familiare di questa condizione, possono presentare un aumentato rischio di pancreatite qualora assumano *contraccettivi orali combinati*.
- Benché in molte donne che assumono contraccettivi orali combinati siano stati riscontrati lievi innalzamenti della pressione sanguigna, aumenti clinicamente rilevanti sono rari. Solo in questi rari casi una sospensione immediata dell'uso di contraccettivi orali combinati è giustificata. Non è stata stabilita una relazione sistematica tra l'uso di contraccettivi orali combinati e comparsa di ipertensione clinica. Tuttavia, se durante l'uso di un contraccettivo orale combinato si verifica ipertensione clinicamente significativa, per prudenza il medico deve far sospendere l'assunzione del

contraccettivo orale combinato e trattare l'ipertensione. Quando considerato appropriato, l'impiego del contraccettivo orale combinato può essere ripreso qualora con la terapia antipertensiva siano stati ottenuti valori normali di pressione sanguigna.

- Sia durante la gravidanza sia durante l'assunzione di contraccettivi orali combinati è stata segnalata comparsa o aggravamento delle condizioni di seguito elencate; tuttavia non vi è prova conclusiva della correlazione tra dette condizioni e l'uso di contraccettivi orali combinati ittero e/o prurito da colestasi, formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitico-uremica, corea di Sydenham, herpes gestationis, perdita dell'udito da otosclerosi, angioedema (ereditario).
- Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere l'interruzione dell'uso del contraccettivo orale combinato *finché i markers della funzionalità epatica non siano tornati alla norma*. La ricomparsa di ittero colestatico e/o di prurito da colestasi manifestatisi per la prima volta in gravidanza o durante un precedente trattamento con steroidi sessuali impone l'interruzione del contraccettivo orale combinato
- Benché i contraccettivi orali combinati possano influenzare la resistenza periferica all'insulina e la tolleranza al glucosio, non vi è prova della necessità di un aggiustamento del regime terapeutico nelle donne diabetiche che usano contraccettivi orali combinati (contenenti < 0,05 mg di etinilestradiolo). Tuttavia, durante l'assunzione di contraccettivi orali combinati le donne diabetiche debbono essere seguite attentamente.
- morbo di Crohn e colite ulcerosa sono stati associati all'uso di contraccettivi orali combinati.
- Può comparire occasionalmente cloasma, soprattutto nelle donne con storia di cloasma gravidico. Durante l'assunzione di contraccettivi orali combinati le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette.
- L'umore depresso e la depressione sono effetti indesiderati ben noti dell'uso di contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.8). La depressione può essere grave ed è un fattore di rischio ben noto per il comportamento suicidario e il suicidio. Alle donne va consigliato di contattare il medico in caso di cambiamenti d'umore e sintomi depressivi, anche se insorti poco dopo l'inizio del trattamento. Estmar contiene lattosio. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Nella scelta di un metodo contraccettivo tutte le suddette informazioni devono essere tenute in considerazione.

### **Esame /consulto medico**

Prima di iniziare o riprendere l'uso di Estmar 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 Estmar

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.

### **Riduzione dell'efficacia**

L'efficacia dei contraccettivi orali combinati può diminuire ad esempio in caso di mancata assunzione delle compresse (vedere paragrafo 4.2), di disturbi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.2) o di assunzione contemporanea di altro medicinale (vedere paragrafo 4.5).

Le preparazioni a base di erbe che contengono l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) non devono essere assunte durante l'uso di Estmar a causa del rischio della diminuzione delle concentrazioni plasmatiche e degli effetti clinici ridotti di Estmar (vedere paragrafo 4.5).

### **Riduzione del controllo del ciclo**

Durante l'uso di qualunque contraccettivo orale combinato può verificarsi sanguinamento irregolare (spotting o sanguinamento inter-mestruale), soprattutto nei primi mesi d'uso. Pertanto, la valutazione di un qualunque sanguinamento irregolare ha significato solo dopo una fase di assestamento della durata di circa tre cicli di trattamento.

Se i sanguinamenti irregolari persistono o si manifestano dopo cicli precedentemente regolari, si deve prendere in considerazione un'eziologia non ormonale e, per escludere malignità o una gravidanza, debbono essere attuate misure diagnostiche adeguate. Queste possono comprendere un raschiamento. In alcune donne può non presentarsi sanguinamento da sospensione durante l'intervallo libero da pillola. Se il contraccettivo orale combinato è stato assunto secondo quanto descritto nel paragrafo 4.2, è improbabile che la donna sia in stato di gravidanza. Tuttavia, se prima del mancato sanguinamento da sospensione il contraccettivo orale combinato non è stato assunto secondo queste indicazioni o se i sanguinamenti da sospensione non verificatisi sono due, prima di continuare con l'uso del *contraccettivo orale combinato* si deve escludere una gravidanza.

### **Aumenti dell'ALT**

Durante gli studi clinici con pazienti trattati per le infezioni del virus dell'epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, aumenti delle transaminasi (ALT) superiori a 5 volte il limite normale (ULN) si sono verificati in modo significativamente più frequente nelle donne che fanno uso di medicinali contenenti etinilestradiolo come i contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Nota: devono essere consultate le informazioni prescrittive dei medicinali da assumere in combinazione per identificare potenziali interazioni.

### **Effetti di altri medicinali su Estmar**

Con i medicinali che inducono gli enzimi microsomiali si possono verificare interazioni che possono determinare un aumento della clearance degli ormoni sessuali e che possono portare a sanguinamento da sospensione e/o fallimento del contraccettivo orale.

#### *Gestione*

L'induzione enzimatica può essere osservata anche dopo alcuni giorni di trattamento. La massima induzione enzimatica si osserva generalmente entro alcune settimane. Dopo l'interruzione della terapia, l'induzione enzimatica può continuare per 4 settimane circa.

#### *Trattamento a breve termine*

Donne in trattamento con induttori enzimatici devono usare temporaneamente un metodo di barriera o un altro metodo di contraccezione, in aggiunta al contraccettivo orale combinato. Il metodo di barriera deve essere usato per tutto il periodo della terapia concomitante e per i 28 giorni successivi all'interruzione.

Se la terapia prosegue dopo la fine delle compresse di una confezione di contraccettivo orale combinato, la successiva confezione di contraccettivo orale combinato dovrà essere iniziata subito dopo la precedente senza osservare il consueto intervallo libero da pillola.

#### *Trattamento a lungo termine*

Nelle donne in trattamento a lungo termine con principi attivi induttori enzimatici, si raccomanda un altro metodo non ormonale affidabile di contraccezione.

Le seguenti interazioni sono state riportate in letteratura:

*Sostanze che aumentano la clearance dei contraccettivi orali combinati (diminuzione dell'efficacia dei contraccettivi orali combinati) per induzione enzimatica per esempio*

Barbiturici, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifampicina, e il medicinale ritonavir per HIV, nevirapina e efavirenz e possibilmente anche felbamato, griseofulvina, ossicarbazepina, topiramato e prodotti contenenti l'Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*).

*Sostanze con effetti variabili sulla clearance dei contraccettivi orali combinati*

Molte combinazioni di inibitori delle proteasi di HIV e inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, incluse combinazioni con inibitori di HCV quando somministrate con i contraccettivi orali combinati possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche dell'estrogeno o del progestinico. L'effetto netto di queste modifiche in alcuni casi può essere clinicamente importante.

Quindi devono essere consultate le informazioni prescrittive dei medicinali per HIV/HCV se in associazione, per identificare le potenziali interazioni e le relative raccomandazioni. In caso di dubbio, deve essere usato un metodo

contraccettivo di barriera da parte delle donne in terapia con inibitori delle proteasi o inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa.

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

La rilevanza clinica di potenziali interazioni con inibitori dell'enzima rimane sconosciuta.

La somministrazione concomitante di forti inibitori del CYP3A4 può aumentare le concentrazioni plasmatiche dell'estrogeno o del progestinico o di entrambi.

Dosi di etoricoxib di 60 a 120 mg/die hanno mostrato di aumentare le concentrazioni plasmatiche di etinilestradiolo di 1,4 e di 1,6 volte, rispettivamente, se assunte in concomitanza con un contraccettivo ormonale combinato contenente 0,035 mg di etinilestradiolo.

#### **Effetti di Estmar su altri medicinali**

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

Dati clinici suggeriscono che etinilestradiolo inibisce la clearance dei substrati del CYP1A2 che conducono ad un debole (ad esempio teofillina) o moderato (ad esempio tizanidina) aumento della loro concentrazione plasmatica.

#### **Interazioni farmacodinamiche**

L'uso concomitante di medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirina, può aumentare il rischio di aumenti di ALT (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Pertanto, le utilizzatrici di Estmar devono passare ad un metodo contraccettivo alternativo (per esempio, contraccettivo a base di solo-progestinico o metodi non-ormonali) prima di iniziare la terapia con questo regime terapeutico combinato. Estmar può essere iniziato di nuovo 2 settimane dopo la fine del trattamento con questo regime terapeutico combinato.

#### **Esami di laboratorio**

L'impiego di steroidi contraccettivi può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio, tra i quali i parametri biochimici della funzionalità epatica, tiroidea, corticosurrenalica e renale, i livelli plasmatici delle proteine (di trasporto), per es. della globulina legante i corticosteroidi e delle frazioni di lipidi/lipoproteine, i parametri del metabolismo glucidico e i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni rientrano, in genere, nel range dei valori normali di laboratorio.

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

### Gravidanza

Estmar non è indicato durante la gravidanza.

Se la gravidanza si instaura durante il trattamento con Estmar, deve essere interrotta la sua ulteriore somministrazione. Tuttavia, la maggior parte degli studi epidemiologici non ha rivelato un aumentato rischio di difetti alla nascita in bambini nati da donne che avevano usato contraccettivi orali combinati prima della gravidanza, né alcun effetto teratogeno qualora, all'inizio della

gravidanza, fossero stati inavvertitamente assunti 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 Estmar (vedere paragrafi 4.2. e 4.4).

#### Allattamento

L'allattamento può essere influenzato dai contraccettivi orali combinati in quanto questi possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. Pertanto l'uso dei contraccettivi orali combinati non deve, di solito, essere raccomandato fino a quando le madri che allattano al seno abbiano completamente svezzato il loro bambino. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte. Queste quantità possono danneggiare il bambino.

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

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

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.

Altri effetti indesiderati sono stati riportati in donne che fanno uso di COC: Questi sono descritti più dettagliatamente al paragrafo 4.4.

*Come con tutti i contraccettivi orali combinati possono verificarsi dei cambiamenti nelle modalità di sanguinamento vaginale, specialmente durante i primi mesi d'uso. Questi possono includere cambiamenti nella frequenza del sanguinamento (assenza, minore, più frequente o continua), nell'intensità (ridotta o aumentata) o nella durata.*

I possibili effetti indesiderati correlati che sono stati osservati nelle utilizzatrici di Estmar o in generale di un contraccettivo orale combinato sono elencati nella tabella sottostante<sup>3</sup>.

Tutte le ADRs sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e in base alla frequenza, comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) e raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ritenzione idrica	
Disturbi psichiatrici	Umore depresso, alterazioni dell'umore	Riduzione della libido	Aumento della libido



Patologie del sistema nervoso	Mal di testa	Emicrania	
Patologie dell'occhio			Intolleranza alle lenti a contatto
Patologie vascolari			Tromboembolismo venoso Tromboembolismo arterioso
Patologie gastrointestinali	Nausea, dolore addominale	Vomito, diarrea	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Orticaria	Eritema nodoso, eritema multiforme
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolore al seno, dolorabilità mammaria,	Ipertrofia mammaria	Secrezioni vaginali, secrezioni mammarie
Esami diagnostici	Aumento di peso		Perdita di peso

<sup>3</sup> Viene riportato il termine MedDRA (versione 11.0) più idoneo a descrivere una certa reazione avversa. Non vengono riportati sinonimi o affezioni correlate; ciononostante anch'essi devono essere presi in considerazione.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

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

## 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati effetti negativi seri dovuti a sovradosaggio.

Sulla base dell'esperienza generale con i contraccettivi orali combinati, i sintomi che possono verificarsi in questo caso sono: nausea, vomito e nelle ragazze giovani, lieve sanguinamento vaginale.

Non vi sono antidoti ed un ulteriore trattamento deve essere sintomatico.

## 5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Progestinici ed estrogeni, associazioni fisse.  
Codice ATC: G 03 AA09.

Estmar è un contraccettivo orale combinato con etinilestradiolo e il progestinico desogestrel.

Etinilestradiolo è un estrogeno sintetico ben noto.

Desogestrel è un progestinico sintetico. Dopo la somministrazione orale, esso ha una forte attività inibente l'ovulazione.

L'effetto contraccettivo dei contraccettivi orali combinati si fonda sull'interazione di vari fattori; i più importanti sono l'inibizione dell'ovulazione e le modificazioni della secrezione cervicale. Oltre a proteggere dal rischio di gravidanza, i contraccettivi orali combinati presentano diverse proprietà positive le quali, accanto a quelle negative (vedere paragrafi 4.4 and 4.8), possono essere utili nella scelta del metodo di controllo delle nascite da adottare. Il ciclo mestruale è più regolare e la mestruazione è spesso meno dolorosa e le perdite ematiche meno abbondanti. Quest'ultima situazione può determinare una diminuzione dell'incidenza della carenza di ferro.

Con l'uso di contraccettivi orali combinati a dosaggi più alti (50 µg di etinilestradiolo) vi è un minor rischio di tumori fibrocistici della mammella, cisti ovariche, malattia infiammatoria pelvica, gravidanza ectopica, cancro endometriale e ovarico. Rimane da confermare se ciò si applichi anche ai contraccettivi orali combinati a dosaggi più bassi.

### **Popolazione pediatrica**

Non sono disponibili dati clinici sull'efficacia e sulla sicurezza negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche Desogestrel**

### Assorbimento

Desogestrel somministrato per via orale viene rapidamente e completamente assorbito e convertito in etonogestrel. Il picco delle concentrazioni sieriche viene raggiunto in circa 1,5 ore. La biodisponibilità è 62-81%.

### Distribuzione

Etonogestrel si lega all'albumina sierica e alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). Solo il 2-4% delle concentrazioni sieriche totali del medicinale è presente come steroide libero, mentre il 40-70% si lega specificamente all'SHBG. L'aumento di SHBG indotto dall'etinilestradiolo influenza la distribuzione rispetto alle proteine sieriche, determinando un incremento della frazione legata all'SHBG e una riduzione della frazione legata all'albumina. Il volume di distribuzione apparente del desogestrel è di 1,5 l/kg.

### Biotrasformazione

L'etonogestrel è completamente metabolizzato dalle vie metaboliche note degli steroidi. L'entità della clearance metabolica nel siero è di circa 2 ml/min/kg. Con la somministrazione concomitante di etinilestradiolo non sono state rilevate interazioni.

### Eliminazione

I livelli sierici di etonogestrel diminuiscono in modo bifasico. La fase finale di eliminazione è caratterizzata da una emivita di circa 30 ore. Desogestrel e i suoi metaboliti vengono escreti per via urinaria e per via biliare, con un rapporto di circa 6:4.

### Condizioni allo stato stazionario

La farmacocinetica dell'etonogestrel è influenzata dai livelli dell'SHBG, che vengono triplicati dall'etinilestradiolo. Dopo somministrazione giornaliera, i

livelli sierici del medicinale aumentano di circa due-tre volte, raggiungendo lo stato stazionario nella seconda metà del ciclo di trattamento.

## **Etinilestradiolo**

### Assorbimento

L'etinilestradiolo somministrato per via orale viene rapidamente e completamente assorbito. Il picco dei livelli sierici viene raggiunto in 1-2 ore. La biodisponibilità assoluta, dopo coniugazione presistemica e metabolismo di primo passaggio è all'incirca del 60%.

### Distribuzione

L'etinilestradiolo è largamente, ma non specificatamente, legato all'albumina sierica (approssimativamente per il 98,5%) e induce un aumento nelle concentrazioni sieriche dell'SHBG. E' stato determinato un volume di distribuzione apparente di circa 5 l/kg.

### Biotrasformazione

L'etinilestradiolo è soggetto a coniugazione presistemica a livello sia della mucosa dell'intestino tenue sia del fegato. L'etinilestradiolo è metabolizzato principalmente per idrossilazione aromatica ma si forma una grande varietà di metaboliti idrossilati e metilati, e questi sono presenti come metaboliti liberi e come coniugati con glucuronidi e solfati. La clearance metabolica è di circa 5 ml/min/kg.

*In vitro*, etinilestradiolo è un inibitore reversibile di CYP2C19, CYP1A1 e CYP1A2, nonché un inibitore basato sul meccanismo di CYP3A4/5, CYP2C8 e CYP2J2.

### Eliminazione

I livelli sierici dell'etinilestradiolo diminuiscono in modo bifasico e la fase finale di eliminazione è caratterizzata da una emivita approssimativa di 24 ore. Il medicinale immodificato non viene escreto, i metaboliti dell'etinilestradiolo sono escreti per via urinaria e per via biliare con un rapporto di 4:6. L'emivita di escrezione dei metaboliti è di circa 1 giorno.

### Condizioni allo stato stazionario

Le concentrazioni allo stato stazionario sono raggiunte dopo 3-4 giorni, quando i livelli sierici del medicinale sono più elevati del 30-40% rispetto alla singola dose.

## **Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non hanno evidenziato rischi specifici per l'uomo quando i COC vengono assunti secondo quanto raccomandato. Questo è quanto emerge dagli studi convenzionali sulla tossicità per somministrazioni ripetute, sulla genotossicità, sul potenziale cancerogeno e sulla tossicità riproduttiva. Tuttavia, occorre comunque ricordare che gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di alcuni tessuti e tumori ormoni-dipendenti.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Tutto-rac-alfa-tecoferolo  
Amido di patata  
Povidone (E1201) K 30  
Acido stearico (E570)  
Silice colloidale anidra (E551)  
Lattosio anidro

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister trasparente chiaro di PVC/PVdC-Alluminio da 21 compresse per strip di blister calendario disponibile in confezioni che contengono 1x21, 3x21 o 6x21 compresse. Ogni blister è confezionato in una bustina trilaminata.

Blister trasparente chiaro di PVC/PVdC-Alluminio da 21 compresse per strip di blister calendario disponibile in confezioni che contengono 1x21, 3x21 o 6x21 compresse. Ogni blister è confezionato in una bustina trilaminata con 2 g di essiccante.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

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

Zentiva Italia S.r.l.  
Viale L. Bodio, 37/B  
20158 Milano

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

20

**Estmar 150 microgrammi/ 20 microgrammi compresse**

- 1 X 21 compresse in blister PVC/PVdC/AL con calendario AIC n. 041929011
- 3 X 21 compresse in blister PVC/PVdC/AL con calendario AIC n. 041929023
- 6 X 21 compresse in blister PVC/PVdC/AL con calendario AIC n. 041929035

**Estmar 150 microgrammi/ 30 microgrammi compresse**

- 1 X 21 compresse in blister PVC/PVdC/AL con calendario AIC n. 041929047
- 3 X 21 compresse in blister PVC/PVdC/AL con calendario AIC n. 041929050
- 6 X 21 compresse in blister PVC/PVdC/AL con calendario AIC n. 041929062

**9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 13 Maggio 2013 – Rinnovo: 21 Novembre 2014.

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco