

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Estinette - gestodene 75 microgrammi/etinilestradiolo 20 microgrammi compresse rivestite

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita.

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

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Contracezione orale.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

*Come prendere Estinette*

Le compresse devono essere assunte nell'ordine indicato sulla confezione, ogni giorno e approssimativamente alla stessa ora. Si prende una compressa tutti i giorni, per 21 giorni consecutivi. Ciascuna confezione successiva va iniziata dopo un periodo di 7 giorni in cui non si assumono compresse e durante il quale si ha sanguinamento da sospensione. Il sanguinamento di norma inizia il 2° o il 3° giorno dopo l'assunzione dell'ultima compressa e potrebbe non terminare prima dell'inizio della successiva confezione di compresse.

*Come iniziare l'assunzione di Estinette*

*Se non si sono usati contraccettivi ormonali nell'ultimo mese*

La donna deve assumere la prima compressa il 1° giorno del normale ciclo (ossia il primo giorno delle mestruazioni). È possibile iniziare a prendere le compresse anche fra il 2° e il 5° giorno del mestruo, tuttavia durante il primo ciclo si consiglia di ricorrere ad un ulteriore metodo contraccettivo a barriera nei primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

*Se in precedenza si assumeva un altro contraccettivo ormonale combinato [COC]*

La donna deve iniziare a prendere Estinette il giorno successivo all'assunzione dell'ultima compressa ormonale attiva della confezione precedente, ma comunque non oltre il giorno successivo al consueto intervallo di non assunzione di compresse attive, o al periodo di assunzione di compresse di placebo, con il precedente contraccettivo orale.

*Se in precedenza si assumeva un contraccettivo esclusivamente progestinico (pillole di solo progestinico, iniezione, impianto)*

La donna può passare dalle pillole di solo progestinico [POP] a Estinette in qualunque giorno. La prima compressa deve essere presa il giorno successivo all'assunzione di una compressa dalla confezione di pillole POP. Nel caso di passaggio da un impianto, Estinette deve essere iniziato il giorno stesso di rimozione dell'impianto. Nel caso del passaggio da iniezioni, Estinette deve essere iniziato alla data in cui si sarebbe praticata la nuova iniezione. In qualunque caso, si consiglia di ricorrere ad un ulteriore metodo contraccettivo a barriera nei primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

*Dopo aborto spontaneo o procurato nel primo trimestre*

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

*Dopo il parto, oppure dopo aborto spontaneo o procurato nel secondo trimestre*

Per le donne che allattano, vedere paragrafo 4.6.

Si consiglia di iniziare a prendere le compresse fra il 21° e il 28° giorno dopo il parto, nel caso di donne che non allattano, o a seguito dell'aborto spontaneo o procurato nel secondo trimestre. Se l'assunzione inizia più tardi, consigliare di ricorrere ad un ulteriore metodo contraccettivo a barriera nei primi 7 giorni di assunzione delle compresse. Tuttavia, se la donna ha già avuto rapporti sessuali escludere la gravidanza prima di iniziare a prendere le compresse; alternativamente, si dovrà aspettare fino al primo ciclo mestruale.

#### *Se ci si dimentica di prendere le compresse*

Se la donna dimentica di prendere una compressa per meno di 12 ore, non si ha nessuna riduzione nell'efficacia contraccettiva. La donna deve prendere la compressa non appena si ricorda, poi continuare ad assumere le altre compresse all'orario consueto.

Se il ritardo supera 12 ore, l'efficacia contraccettiva potrebbe risultare compromessa. Per assumere le compresse dimenticate, può tornare utile basarsi su queste due regole.

1. Non ritardare di oltre 7 giorni l'assunzione delle compresse.
2. Per avere adeguata soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisario-ovarico è necessario assumere ininterrottamente le compresse per 7 giorni.

In base a quanto sopra, è possibile avanzare la seguente raccomandazione pratica:

#### *Settimana 1*

La donna dovrà prendere l'ultima compressa dimenticata non appena si ricorda, anche se questo significa dover prendere 2 compresse contemporaneamente. In seguito, dovrà continuare a prendere le compresse all'ora consueta ogni giorno. La donna dovrà utilizzare un ulteriore metodo contraccettivo a barriera, come un preservativo, per i 7 giorni successivi. Se la donna ha avuto rapporti sessuali durante i 7 giorni precedenti, non è possibile escludere la gravidanza. Più compresse si dimenticano e più ci si avvicina all'intervallo mensile di non assunzione delle compresse, maggiore sarà il rischio di gravidanza.

#### *Settimana 2*

La donna dovrà prendere l'ultima compressa dimenticata non appena si ricorda, anche se questo significa dover prendere 2 compresse contemporaneamente. In seguito, dovrà continuare a prendere le compresse all'ora consueta ogni giorno. Purché la donna abbia preso correttamente le compresse nei 7 giorni precedenti la compressa dimenticata, non sarà necessario ricorrere a misure contraccettive supplementari. In caso contrario, oppure se la donna ha dimenticato di prendere più di 1 compressa, si consiglia di usare un metodo anticoncezionale aggiuntivo per un periodo di 7 giorni.

#### *Settimana 3*

Il rischio di ridotta sicurezza diventa imminente per via dell'approssimarsi dell'intervallo di non assunzione delle compresse. Tuttavia, è possibile regolare la ridotta protezione contraccettiva adattando l'assunzione delle compresse. In altre parole, se ci si attiene a una delle due alternative seguenti non sarà necessario prendere ulteriori misure contraccettive, sempre che si siano prese correttamente tutte le compresse nei 7 giorni che precedono la prima compressa saltata. In caso contrario, consigliare alla donna la prima delle due alternative. Inoltre, raccomandare l'uso in simultanea di un altro metodo anticoncezionale per 7 giorni.

1. La donna deve prendere l'ultima compressa dimenticata non appena si ricorda, anche se questo significa dover prendere 2 compresse contemporaneamente. In seguito, deve continuare a prendere le compresse all'ora consueta ogni giorno. La donna deve iniziare la successiva confezione di compresse immediatamente dopo aver assunto l'ultima compressa nell'attuale confezione, ossia senza lasciare alcun intervallo tra una confezione e l'altra. È improbabile che la donna abbia mestruazioni fino ad aver assunto tutta la seconda confezione di compresse, tuttavia potrebbe notare spotting o sanguinamento da sospensione nei giorni in cui prende le compresse.

2. Alla donna si potrebbe inoltre consigliare di interrompere le compresse nell'attuale confezione. In questo caso, chiederle di osservare un intervallo fino a 7 giorni senza assumere compresse, compresi i giorni in cui si è dimenticata di prenderle, e poi proseguire con la successiva confezione.

Se la donna ha dimenticato di prendere delle compresse e non ha mestruazioni nel primo intervallo normale in cui non assume compresse, considerare la possibilità di gravidanza.

#### *Consigli in caso di vomito/diarrea*

Se la donna dovesse vomitare entro 3-4 ore dall'assunzione di una compressa, quest'ultima potrebbe non essere stata totalmente assorbita dall'organismo. In questo caso, attenersi alle precauzioni di cui sopra per le compresse dimenticate. Anche la diarrea potrebbe ridurre l'efficacia, impedendo il totale assorbimento del

contraccettivo. Se la donna non desidera variare la consueta assunzione di compresse, dovrà prendere la necessaria compressa (o compresse) dalla confezione successiva.

#### *Come anticipare o ritardare il mestruo*

Solo in casi eccezionali, è possibile ritardare il mestruo nel modo descritto sotto.

Per ritardare il mestruo, la donna dovrà continuare a prendere Estinette passando da una confezione all'altra, senza alcun intervallo di non assunzione delle compresse. È possibile continuare a ritardare il mestruo come desiderato, fino al termine della seconda confezione ma non oltre. In questo periodo la donna potrebbe avere spotting o sanguinamento da sospensione. L'assunzione di Estinette va ripresa regolarmente al termine del consueto intervallo di 7 giorni di non assunzione.

Per spostare il mestruo ad un giorno diverso rispetto a quello previsto con le attuali compresse, è possibile consigliare alla donna di abbreviare come desidera l'imminente intervallo di non assunzione delle compresse. Più breve è questo intervallo e maggiore sarà il rischio di non avere mestruazioni ma sanguinamento da sospensione o spotting durante l'assunzione delle compresse nella confezione successiva (questo si verifica anche quando si ritarda il mestruo).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Non usare un contraccettivo orale combinato [COC] in presenza dei seguenti disturbi. Se uno di questi disturbi insorge per la prima volta mentre si prende un COC, interrompere immediatamente la sua assunzione:

- Tromboembolia venosa in atto o trascorsa (trombosi venosa profonda, embolia polmonare), con o senza fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4)
- Tromboembolia arteriosa in atto o trascorsa, particolarmente infarto miocardico o disturbo cerebrovascolare (vedere paragrafo 4.4)
- Fattori di rischio considerevoli o multipli per la trombosi venosa o arteriosa (vedere paragrafo 4.4)
- Previ sintomi prodromici di trombosi (es. ischemia cerebrale transitoria, angina pectoris)
- Disturbi cardiovascolari, ossia cardiopatie, valvulopatia, disturbi aritmici
- Ipertensione severa
- Diabete complicato da micro- o macro-angiopatia
- Disturbo oculare di origine vascolare
- Neoplasie mammarie accertate o sospette
- Neoplasie maligne accertate o sospette dell'endometrio o altri disordini neoplastici estrogeno-dipendenti
- Disturbi epatici seri o recenti, se non si perviene alla normalizzazione dei test della funzione epatica
- Neoplasie epatiche benigne o maligne, correnti o previe
- Sanguinamento vaginale non diagnosticato
- Emicrania con sintomatologia neurologica focale
- Gravidanza accertata o sospetta (vedere paragrafo 4.6)

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

#### **Valutazione ed esame obiettivo prima dell'assunzione dei contraccettivi orali**

Prima di iniziare o di riprendere il trattamento con un contraccettivo orale combinato, ottenere un'anamnesi personale e familiare completa ed escludere che vi sia una gravidanza in atto. Misurare la pressione arteriosa e procedere ad un esame obiettivo, se ciò risulta clinicamente indicato, sulla base delle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e delle avvertenze (vedere alla voce "Avvertenze" in questo paragrafo). Chiedere alla donna di leggere attentamente il foglio illustrativo e di seguire i consigli enunciati in quella sede. Basare la frequenza e la natura di ulteriori controlli periodici su linee guida stabilite ed adattare alla singola paziente.

#### **Avvertenze**

##### *Generali*

Informare le donne che i COC non proteggono dall'HIV (AIDS) o dalle infezioni sessualmente trasmesse (IST).

Il fumo di sigarette accresce il rischio di seri effetti cardiovascolari legati all'uso dei COC. Questo rischio aumenta con l'età e con il numero di sigarette fumate, particolarmente nelle donne di oltre 35 anni. Consigliare

caldamente a tutte le donne che assumono COC di astenersi dal fumare. Per le fumatrici di oltre 35 anni di età, considerare altri metodi di contraccezione.

In presenza di uno dei fattori di rischio sotto riportati, soppesare caso per caso i vantaggi dell'uso del contraccettivo orale combinato contro i possibili rischi. Discutere la situazione con la donna prima di avviare l'assunzione del contraccettivo orale. In caso di peggioramento dei sintomi, oppure se insorge uno dei disturbi o dei fattori di rischio citati, consigliare alla donna di contattare il medico, che deciderà se è opportuno sospendere l'assunzione del COC.

#### *1. Disturbi circolatori*

L'uso di qualsiasi COC accresce il rischio di tromboembolia venosa (TEV), rispetto alle donne che non assumono contraccettivi di questo tipo. L'eccesso di rischio di TEV raggiunge l'apice nel primo anno di assunzione dei COC. Questo rischio innalzato è inferiore rispetto al rischio di TEV associata alla gravidanza, che secondo le stime è pari a 60 casi su 100.000 gravidanze. La TEV ha esito fatale nell'1-2% dei casi.

Numerosi studi epidemiologici evidenziano un maggiore rischio di TEV per le pazienti che assumono contraccettivi orali combinati contenenti etinilestradiolo, particolarmente a dosi di 30 µg, più un progestinico, come gestagen, rispetto alle pazienti che assumono contraccettivi combinati contenenti meno di 50 µg di etinilestradiolo e il progestinico levonorgestrel.

Per i contraccettivi orali combinati contenenti 30 µg etinilestradiolo più desogestrel o gestodene si calcola un rischio relativo totale fra 1,5 e 2,0 per la TEV rispetto ai contraccettivi orali combinati contenenti meno di 50 µg di etinilestradiolo più levonorgestrel. L'incidenza della TEV con l'associazione di contraccettivi orali combinati contenenti levonorgestrel e meno di 50 µg di etinilestradiolo è di circa 20 casi su 100.000 donne/anni di uso. Nel caso di Estinette, questa incidenza è di circa 30-40 casi su 100.000 donne/anni di uso, ossia un aumento di 10-20 casi ogni 100.000 donne/anni di uso. L'influenza del rischio relativo sul numero di casi supplementari è massima nelle pazienti che utilizzano per la prima volta il contraccettivo orale combinato, nel primo anno di assunzione ovvero quando il rischio della TEV raggiunge il massimo per qualunque tipo di pillola contraccettiva combinata.

Si sono riferiti casi molto rari di trombosi a carico di altri vasi, es. vene ed arterie epatiche, mesenteriche, renali o retiniche, nelle donne che assumono contraccettivi orali. Non vi è consenso circa il rapporto fra questi casi e l'impiego dei COC.

Il rischio di tromboembolia venosa aumenta con:

- L'avanzare dell'età.
- Anamnesi familiare positiva (es. tromboembolia venosa in fratelli/sorelle o nei genitori, ad un'età relativamente poco avanzata). In caso di sospetta predisposizione ereditaria, la donna va riferita ad uno specialista prima di decidere se usare o meno il contraccettivo orale.
- Obesità (indice di massa corporea oltre 30 kg/m<sup>2</sup>).
- Prolungata degenza, serio intervento chirurgico, procedura chirurgica sugli arti inferiori o serio trauma. In questi casi è consigliabile interrompere il contraccettivo orale (nel caso di interventi programmati, almeno 4 settimane prima della data dell'intervento) e di non riprenderlo fino a 2 settimane dopo completa deambulazione.
- Non vi è consenso sul possibile ruolo di vene varicose e tromboflebiti superficiali nell'esordio della tromboembolia venosa.

In generale, l'uso dei COC è stato associato ad un maggiore rischio di infarto miocardico (IM) o di ictus. Detto rischio è fortemente influenzato dalla presenza di altri fattori di rischio (come fumo, ipertensione, età) (vedere anche di seguito). Questi episodi sono rari.

Il rischio di eventi tromboembolici arteriosi aumenta con:

- L'avanzare dell'età;
- Fumo di tabacco (più si fuma e più l'età è avanzata, maggiore sarà il rischio – particolarmente nelle donne di oltre 35 anni di età);
- Dislipoproteinemia;
- Obesità (indice di massa corporea oltre 30 kg/m<sup>2</sup>);
- Ipertensione;
- Valvulopatia;
- Fibrillazione atriale;

- Anamnesi familiare positiva (es. tromboembolia arteriosa in fratelli/sorelle o nei genitori, ad un'età relativamente poco avanzata). In caso di sospetta predisposizione ereditaria, la donna va riferita ad uno specialista prima di decidere se usare o meno il contraccettivo orale.

La sintomatologia della trombosi venosa o arteriosa può includere:

- dolore e/o gonfiore di un solo arto inferiore;
- improvviso dolore severo al petto, con o senza irradiazione al braccio sinistro;
- improvvisa mancanza di respiro;
- improvviso esordio della tosse;
- qualunque cefalea inconsueta, severa e prolungata;
- improvvisa perdita parziale o totale della vista;
- diplopia;
- articolazione indistinta delle parole o afasia;
- vertigini;
- collasso, con o senza convulsioni focali;
- debolezza o intorpidimento molto pronunciato che interessi improvvisamente un lato o entrambi i lati del corpo;
- disturbi motori;
- addome 'acuto'.

Considerare il maggiore rischio di tromboembolia venosa nel periodo puerperale.

Altre malattie correlate ai disturbi circolatori includono: diabete mellito, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitico-uremica, malattia intestinale infiammatoria cronica (morbo di Crohn oppure colite ulcerosa) e anemia a cellule falciformi.

Dinanzi a un aumento nella frequenza o nella severità dell'emicrania durante l'assunzione dei contraccettivi orali (forse un prodromo di disturbi cerebrovascolari) occorre considerare se interrompere immediatamente l'uso del contraccettivo orale.

Tra i fattori biochimici indicativi della predisposizione ereditaria o acquisita alla trombosi venosa o arteriosa vi sono: resistenza alla proteina C attivata (APC), mutazione di Leiden del fattore V, iperomocisteinemia, carenza di antitrombina-III, carenza di proteina C, carenza di proteina S, anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante) e dislipoproteinemia.

Al momento di soppesare il rapporto rischio/beneficio, il medico deve considerare che curando adeguatamente un disturbo può essere possibile ridurre il rischio legato alla trombosi, e che il rischio di esordio di una trombosi durante la gravidanza supera quello associato all'uso dei COC.

## 2. Tumori:

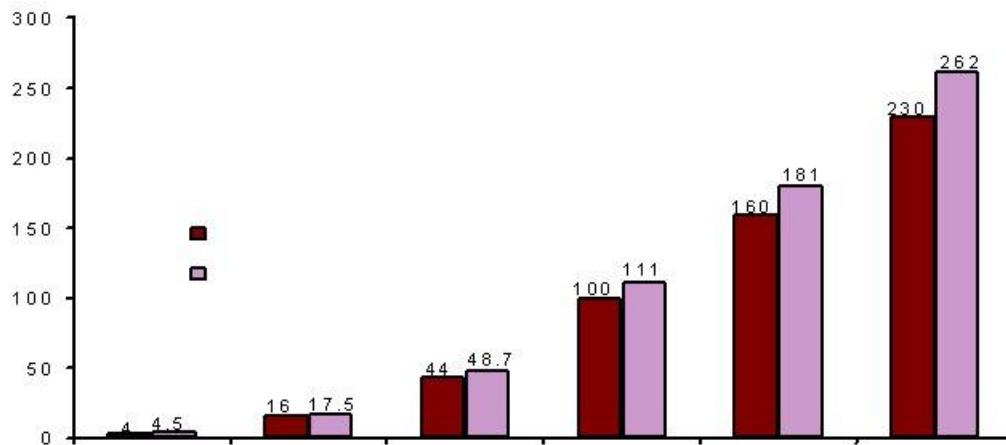
### *Cancro cervicale*

Alcuni studi epidemiologici riportano un maggiore rischio di cancro della cervice uterina nelle donne che usano COC nel lungo termine, tuttavia non si è ancora adeguatamente chiarito in che misura questo risultato possa essere influenzato dagli effetti del comportamento sessuale e da altri fattori come il virus da papilloma umano (HPV).

### *Cancro mammario*

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici mostra che le donne che assumono contraccettivi orali combinati sono a rischio relativo leggermente innalzato di tumore della mammella (RR=1,24). Questo aumento di rischio si riduce gradualmente nei 10 anni successivi alla sospensione dei COC. Poiché il tumore della mammella insorge raramente nelle donne di meno di 40 anni, l'aumento dei casi diagnosticati di questa neoplasia nelle donne che usano attualmente i COC, o che li hanno usati in precedenza, è basso rispetto al rischio di tumore della mammella nell'arco dell'intera vita.

Stime del numero cumulativo di tumori mammari su 10.000 donne diagnosticate durante 5 anni di uso e fino a 10 anni dopo il termine dell'assunzione di COC, rispetto al numero di tumori mammari diagnosticati su 10.000 donne che non hanno mai assunto COC.



Assunzione della pillola all'età di:  
Cancro riscontrati fino all'età di:

Questi studi non evidenziano alcun rapporto causale. L'andamento di innalzato rischio osservato potrebbe essere riconducibile a una diagnosi più precoce della neoplasia mammaria nelle donne che assumono COC, agli effetti biologici dei COC o a una combinazione di entrambi questi effetti.

### Cancro epatico

Sono state riportate neoplasie epatiche benigne e maligne fra le donne che assumono i COC. In casi isolati queste neoplasie hanno portato ad emorragia intra-addominale con esito potenzialmente fatale. Considerare la possibilità di neoplasia epatica come diagnosi differenziale in presenza di forte dolore addominale superiore, in caso di epatomegalia o dinanzi a segni di emorragia intra-addominale nelle donne che assumono COC.

### 3. Disturbi di altro tipo

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

Nell'eventualità di compromissione acuta o cronica della funzione epatica, sospendere l'uso di Estinette fino alla normalizzazione dei test di funzionalità epatica. In pazienti con funzione epatica compromessa potrebbe esservi un metabolismo inadeguato degli ormoni steroidei.

Controllare da vicino le donne con iperlipidemia che decidono di assumere COC.

Malgrado si siano riferiti lievi innalzamenti della pressione arteriosa in molte donne che prendono COC, gli aumenti importanti dal punto di vista clinico sono rari. Se insorge ipertensione clinica persistente durante l'assunzione dei COC, sospenderli e curare lo stato ipertensivo. Sarà possibile riprendere l'uso dei COC una volta ottenuti valori pressori normali con la terapia anti-ipertensiva.

Benché non si abbiano prove definitive di un rapporto causale, è stata riportata la possibilità dei seguenti disturbi o il loro aggravamento, sia durante la gravidanza che con l'uso dei COC: ittero e/o prurito legato a colestasi, formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitico-uremica, corea di Sydeham, herpes gestazionale, perdita di udito a causa di otosclerosi.

I COC potrebbero influire sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio. Pertanto, seguire da vicino le donne diabetiche durante il periodo di assunzione dei COC.

Estinette contiene lattosio e saccarosio. Le pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi e malassorbimento di glucosio-galattosio, e con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale.

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

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

Si sono riferiti casi di trombosi retinica con l'uso dei COC. Interrompere la loro assunzione in presenza di inspiegabile perdita parziale o totale della vista, esordio di proptosi o diplopia, papilloedema oppure lesioni vascolari a carico della retina.

Se insorge severa depressione durante l'uso dei COC, chiedere alle donne di sospendere l'assunzione e di usare un metodo contraccettivo diverso mentre si determina se la sintomatologia possa essere dovuta all'uso del COC. Seguire da vicino le donne con precedenti episodi di depressione maggiore e sospendere l'uso dei COC in caso di sintomatologia depressiva recidivante.

Non prendere preparati di erboristeria contenenti Iperico (*Hypericum perforatum*) durante l'assunzione di Estinette, per via del rischio di plasmaconcentrazioni ridotte e di effetti clinici compromessi per Estinette (vedere paragrafo 4.5).

### **Compromissione dell'efficacia**

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

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

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

In presenza di persistenti sanguinamenti irregolari, può essere necessario considerare l'uso di COC a più alto tenore ormonale. Se si verifica sanguinamento irregolare dopo precedenti cicli regolari, considerare la possibilità di cause non ormonali e prendere adeguate precauzioni diagnostiche per escludere neoplasie maligne o una gravidanza.

Occasionalmente non si ha sanguinamento da sospensione nell'intervallo di non assunzione delle compresse. Tuttavia, se le compresse sono state assunte in base alle istruzioni di cui al paragrafo 4.2, è improbabile che la donna sia incinta. Se invece l'assunzione delle compresse non è avvenuta in base alle istruzioni prima del primo sanguinamento da sospensione saltato, oppure se si saltano due sanguinamenti da sospensione consecutivi, escludere la possibilità di gravidanza prima di continuare a prendere il COC.

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

Le interazioni farmacologiche che portano a maggiore clearance degli ormoni sessuali potrebbero comportare sanguinamento da sospensione e mancata azione contraccettiva. Queste interazioni sono state dimostrate nel caso di idantoine, barbiturici, primidone, carbamazepina e rifampicina. Fra le altre sostanze di cui si sospetta la capacità di ridurre l'efficacia dei COC vi sono ossicarbazepina, topiramato, griseofulvina, felbamato e ritonavir. Sembra che il meccanismo di questa interazione si basi sulle proprietà di induzione degli enzimi epatici da parte di questi medicinali. Generalmente la massima induzione enzimica si evidenzia solo 2-3 settimane dopo l'avvio della somministrazione, ma in seguito potrebbe continuare per almeno 4 settimane dopo la sospensione del trattamento.

Una mancata azione contraccettiva è stata riportata anche con antibiotici come ampicillina e tetraciline, malgrado questo meccanismo di azione debba tuttora essere delucidato.

Nel caso delle donne in terapia a breve termine con uno dei gruppi o dei singoli prodotti medicinali di cui sopra, sarà necessario usare temporaneamente un metodo a barriera in simultanea alle pillole contraccettive, ossia durante il periodo di assunzione di contraccettivo più prodotto medicinale e per 7 giorni successivi alla cessazione del prodotto medicinale. Le donne che assumono rifampicina devono utilizzare un metodo a barriera unitamente al contraccettivo mentre prendono la rifampicina continuando nei 28 giorni successivi alla sua interruzione. Laddove l'assunzione o il medicinale concomitante supera il numero di compresse nella confezione del contraccettivo, cominciare la prossima confezione di pillole senza osservare il consueto intervallo di non assunzione.

Nel caso delle donne che usano a lungo termine medicinali con effetto di induzione sugli enzimi epatici, consigliare l'uso di altre misure contraccettive.

Le pazienti che assumono Estinette non devono usare simultaneamente prodotti/preparati omeopatici contenenti *Iperico* (*Hypericum perforatum*), poiché si rischia la perdita dell'efficacia contraccettiva. Si sono riferiti casi di sanguinamento da sospensione e di gravidanze indesiderate.

*Iperico* (*Hypericum perforatum*) accresce per via dell'induzione enzimica il numero di enzimi metabolizzanti i prodotti medicinali. Questo effetto di induzione può persistere per almeno 1-2 settimane dalla cessazione del trattamento con *Hypericum*.

Effetti dei COC su altri medicinali: i contraccettivi orali possono interferire con il metabolismo di altri farmaci, con conseguente effetto sulle concentrazioni plasmatica e tissutale (es. ciclosporina, lamotrigina).

#### Analisi di laboratorio

L'uso di steroidi contraccettivi può influire sui risultati di alcune analisi di laboratorio, compresi i parametri biochimici per la funzione epatica, tiroidea, surrenale e renale; i livelli plasmatici di proteine (di trasporto), come la globulina legante i corticosteroidi e le frazioni di lipidiche/lipoproteiche; i parametri del metabolismo dei carboidrati e quelli per coagulazione e fibrinolisi. Solitamente i cambiamenti non esulano dai normali valori di riferimento di laboratorio.

### 4.6 Gravidanza e allattamento

Estinette non è indicato in gravidanza. In caso di gravidanza durante l'assunzione di Estinette, sospendere immediatamente il trattamento.

I dati sulle gravidanze esposte a gestodene sono troppo limitati per poter trarre conclusioni circa gli effetti negativi di gestodene sulla gravidanza e sulla salute di feto o neonato. Finora non si dispone di dati epidemiologici pertinenti.

Gli studi animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Gran parte degli studi epidemiologici condotti finora non evidenzia rischio innalzato di difetti congeniti per via dell'assunzione di COC prima della gravidanza, né effetti teratogeni a seguito di inavvertita assunzione di COC ai primi stadi della gestazione. Tuttavia, sulla base dell'azione ormonale dei principi attivi, non è possibile escludere totalmente un effetto avverso dei principi attivi sullo sviluppo embrio-fetale.

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

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

Estinette non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse (ADR) riportate con maggiore frequenza (> 1/10) sono sanguinamento irregolare, nausea, aumento ponderale, tensione mammaria e cefalea. Queste reazioni insorgono prevalentemente all'inizio della terapia e sono di natura transitoria.

Classe organica	ADR comuni, >1/100, <1/10	ADR non comuni e rare, <1/100
Intero organismo	Aumento ponderale Ritenzione di liquidi	
Neoplasie		Cancro mammario Adenoma epatico Carcinoma epatocellulare Cancro cervicale
Sistema immunitario		Lupus eritematoso
Metabolismo e nutrizione		Iperlipidemia

Disturbi psichiatrici	Alterazioni della libido Depressione Irritabilità	
Sistema nervoso	Cefalea Irritabilità	Corea
Disturbi oculari	Irritazione oculare per le portatrici di lenti a contatto Disturbi della vista	
Apparato uditivo e vestibolare		Otosclerosi
Sistema vascolare	Emicrania	Iperensione Tromboembolia venosa Disordini tromboembolici venosi
Apparato gastrointestinale	Nausea	Vomito Colelitiasi Pancreatite
Cute e tessuto sottocutaneo	Acne	Cloasma
Sistema riproduttivo e mammella	Sanguinamento irregolare Amenorrea Ipomenorrea Tensione mammaria	Alterazioni delle secrezioni vaginali

Sono stati riportati gli eventi avversi seri elencati di seguito nelle donne che assumono COC - vedere i paragrafi 4.3 e 4.4.

- Tromboembolia venosa, ossia trombosi con interessamento delle vene profonde degli arti inferiori o della pelvi ed embolia polmonare
- Disordini tromboembolici arteriosi
- Cancro cervicale
- Tumori epatici
- Disordini della cute e dei tessuti sottocutanei: cloasma

Fra le donne che assumono COC si ha un leggero aumento delle diagnosi di tumori mammari. Poiché questi tumori sono rari nelle donne di meno di 40 anni, il numero in eccedenza è modesto se rapportato con il rischio complessivo dei tumori mammari. Non si conosce il rapporto causale con l'uso dei COC. Per maggiori informazioni, vedere i paragrafi 4.3 e 4.4.

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati effetti seri o pericolosi a seguito di sovradosaggio. I sintomi possibili con il sovradosaggio sono: nausea, vomito e sanguinamento vaginale. Non vi è alcun antidoto e l'ulteriore trattamento deve essere sintomatico.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: contraccettivi ormonali per uso sistemico  
Codice ATC: G03 AA10

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

cisti ovariche, annessiti, gravidanze ectopiche e neoplasie di endometrio e ovaie. Non è stato ancora possibile confermare se questi benefici siano ottenibili anche con pillole contraccettive a basso dosaggio.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

### Gestodene

#### Assorbimento

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

#### Distribuzione

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

#### Metabolismo

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

#### Eliminazione

Il livello di gestodene nel siero si riduce seguendo due diverse cinetiche, la seconda delle quali caratterizzata da un'emivita di 12-15 ore. Gestodene non è soggetto ad escrezione. I suoi metaboliti sono escreti nelle urine e nella bile con un rapporto di 6:4.

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

#### Steady-state

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

### Etinilestradiolo

#### Assorbimento

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

#### Distribuzione

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

#### Metabolismo

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

#### Eliminazione

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

#### Steady-state

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

## 5.3. Dati preclinici di sicurezza

Per valutare il rischio nell'uomo sono stati condotti studi di tossicità su animali da laboratorio per entrambi i principi attivi etinilestradiolo e gestodene, usati separatamente o in associazione. Gli studi sulla tolleranza sistemica rivelano assenza di qualunque effetto indesiderato in grado di indicare rischi inattesi per l'uomo a seguito dell'assunzione ripetuta.

Studi più lunghi sulla tossicità con somministrazioni ripetute, condotti per studiare il rischio di attività cancerogena, rivelano assenza di rischi rilevanti per l'uomo. Tuttavia, occorre sottolineare che gli ormoni sessuali possono promuovere la crescita di taluni tessuti e tumori ormono-dipendenti.

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Compressa:

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

#### Rivestimento:

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

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni.

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale.

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

Blister: PVC/PVDC/alluminio.  
Blister: PVC/PVDC/alluminio in sacca Petp/Al/Pe.  
Formati di vendita: 1 x 21 compresse; 3 x 21 compresse.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

Effik Italia S.p.A.  
Via Lincoln 7/A  
20092 Cinisello Balsamo (MI)

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

75 mcg+20 mcg 2l cpr - PVC/PVDC/AL	AIC n° 037136013
75 mcg+20 mcg 2l cpr - PVC/PVDC/AL in sacca Petp/Al/Pe	AIC n° 037136025
75 mcg+20 mcg 2l cpr X 3 - PVC/PVDC/AL	AIC n° 037136037
75 mcg+20 mcg 2l cpr X 3 - PVC/PVDC/AL in sacca Petp/Al/Pe	AIC n° 037136049

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE**

24 ottobre 2006

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**