

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EVRA 203 microgrammi/24 ore + 33,9 microgrammi/24 ore cerotto transdermico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto transdermico da 20 cm² contiene 6 mg di norelgestromin (NGMN) e 600 microgrammi di etinilestradiolo (EE).

Ogni cerotto transdermico rilascia una media di 203 microgrammi di NGMN e 33,9 microgrammi di EE in 24 ore. L'esposizione al farmaco è caratterizzata più adeguatamente dal profilo farmacocinetico (vedere paragrafo 5.2).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

Cerotto transdermico sottile, a matrice, composto da tre strati.

La parte esterna dello strato di rinforzo è di colore beige e presenta la scritta "EVRA" termostampata.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione femminile.

EVRA è destinato alle donne in età fertile. La sua efficacia e sicurezza sono state stabilite in donne di età compresa tra 18 e 45 anni.

La decisione di prescrivere EVRA 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 EVRA e quello associato ad altri COC (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per raggiungere la massima efficacia contraccettiva, informare le pazienti che dovranno utilizzare EVRA esattamente come prescritto. Per le istruzioni su come iniziare, vedere 'Come iniziare EVRA' qui di seguito.

Si deve indossare un solo cerotto transdermico alla volta.

Ogni cerotto transdermico usato deve essere tolto ed immediatamente sostituito con uno nuovo lo stesso giorno della settimana (giorno di sostituzione) al giorno 8 ed al giorno 15 del ciclo. Si può sostituire il cerotto transdermico in qualsiasi momento della giornata nel giorno di sostituzione. La quarta settimana, a partire dal giorno 22 del ciclo, non si utilizza il cerotto transdermico.

Un nuovo ciclo contraccettivo inizia il giorno dopo la settimana senza cerotto transdermico; il successivo cerotto transdermico EVRA deve essere applicato anche in caso di assenza di sanguinamento o se il sanguinamento non è ancora terminato.

Non si devono mai lasciare passare più di 7 giorni senza cerotto transdermico tra un ciclo e l'altro. Se passano più di 7 giorni, l'utilizzatrice rischia di non essere protetta dalla gravidanza. In questo caso un contraccettivo non ormonale dovrà quindi essere utilizzato in concomitanza per 7 giorni. Il rischio di ovulazione aumenta ogni giorno oltre il periodo consigliato senza contraccettivo. In caso di rapporti sessuali durante un intervallo così prolungato senza cerotto transdermico, si deve considerare la possibilità di gravidanza.

Popolazioni speciali

Peso corporeo ≥ 90 kg

L'efficacia contraccettiva può risultare ridotta nelle donne con un peso uguale o superiore a 90 kg.

Compromissione renale

EVRA non è stato studiato in donne con insufficienza renale. Non è necessario un aggiustamento della dose, ma visto che la letteratura medica suggerisce che la frazione libera di etinilestradiolo è più elevata, EVRA deve essere somministrato a questa popolazione sotto attento controllo.

Insufficienza epatica

EVRA non è stato studiato in donne con insufficienza epatica. EVRA è controindicato in donne con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

Donne in post-menopausa

EVRA non è indicato in donne in post-menopausa e non deve essere usato come terapia ormonale sostitutiva.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in adolescenti con età inferiore ai 18 anni. Non c'è un uso rilevante di EVRA nei bambini e negli adolescenti pre-menarca.

Modo di somministrazione

EVRA deve essere applicato sulla cute pulita, asciutta, priva di peli, intatta e sana, sulla natica, l'addome, la parte alta esterna del braccio o la parte superiore del tronco, in una posizione dove non verrà sfregato da abbigliamento stretto. EVRA non deve essere applicato sul seno o su pelle arrossata, irritata o con tagli. Ogni cerotto transdermico consecutivo di EVRA deve essere applicato su una parte diversa della pelle per evitare eventuali irritazioni ma può rimanere sulla stessa zona anatomica.

Premere con forza sul cerotto transdermico finché i bordi non aderiscono bene.

Per prevenire interferenze con le proprietà adesive del cerotto transdermico, non si devono applicare trucco, crema, lozioni, talchi o altri prodotti topici alla zona di pelle dove il cerotto transdermico è applicato o dove si intende applicarlo.

Si consiglia che le utilizzatrici ispezionino visivamente il cerotto transdermico ogni giorno, per accertarne la corretta adesione.

EVRA cerotto transdermico non deve essere tagliato, danneggiato o alterato in nessun modo perché se ne può compromettere l'efficacia contraccettiva.

I cerotti transdermici usati devono essere accuratamente eliminati secondo le istruzioni riportate al paragrafo 6.6.

Come iniziare EVRA

Se non si era usato alcun contraccettivo ormonale nel ciclo precedente

La contraccezione con EVRA inizia il primo giorno delle mestruazioni. Un unico cerotto transdermico viene applicato ed indossato per una settimana intera (7 giorni). Il giorno in cui il primo cerotto

transdermico è applicato (giorno 1/giorno di inizio) stabilisce i successivi giorni di sostituzione. Il giorno di sostituzione del cerotto transdermico sarà lo stesso giorno di ogni settimana (giorno 8, 15, 22 del ciclo e giorno 1 del ciclo successivo). La quarta settimana non si utilizza il cerotto transdermico, a partire dal giorno 22 del ciclo.

Solamente per il primo ciclo di trattamento, se la terapia del ciclo 1 inizia dopo il primo giorno del mestruo, un contraccettivo non ormonale deve essere utilizzato contemporaneamente per i primi 7 giorni consecutivi.

Se si cambia da un contraccettivo orale combinato

Il trattamento con EVRA deve iniziare il primo giorno dell'emorragia da sospensione. In assenza di emorragia da sospensione nei 5 giorni successivi all'assunzione dell'ultima compressa attiva (contenente ormoni), è necessario escludere la possibilità di gravidanza prima di avviare il trattamento con EVRA. Se la terapia inizia dopo il primo giorno di emorragia da sospensione, si deve utilizzare un mezzo contraccettivo non ormonale in concomitanza ad EVRA per 7 giorni.

Se passano oltre 7 giorni dall'assunzione dell'ultima pillola contraccettiva orale attiva, è possibile che la donna abbia ovulato. Pertanto, informarla che deve rivolgersi al medico prima di iniziare il trattamento con EVRA. Se la donna ha avuto rapporti sessuali durante un intervallo così esteso senza assunzione di pillola, si deve considerare la possibilità di gravidanza.

Se si cambia da un metodo esclusivamente progestinico

L'utilizzatrice potrà cambiare dalla pillola a base di solo progestinico in qualsiasi giorno (dal giorno della rimozione nel caso di un impianto e dal giorno in cui si doveva procedere all'iniezione nel caso di un metodo contraccettivo iniettabile), tuttavia nei primi 7 giorni dovrà utilizzare un metodo contraccettivo supplementare di barriera.

In seguito ad aborto indotto o spontaneo

In seguito ad un aborto indotto o spontaneo avvenuto prima delle 20 settimane di gestazione l'utilizzatrice può iniziare immediatamente ad usare EVRA. Se EVRA viene iniziato immediatamente, non è necessario ricorrere a misure contraccettive supplementari. Si ricorda che può esservi ovulazione entro 10 giorni da un aborto indotto o spontaneo.

Nel caso di un aborto indotto o spontaneo avvenuto a 20 settimane di gestazione o successivamente, è possibile iniziare EVRA il giorno 21 dopo l'aborto, oppure il primo giorno delle prime mestruazioni spontanee, a seconda di ciò che si verifica per primo. Non si conosce l'incidenza dell'ovulazione al giorno 21 dopo l'aborto (a 20 settimane di gestazione).

Dopo il parto

Le utilizzatrici che scelgono di non allattare devono iniziare la terapia contraccettiva con EVRA non prima di 4 settimane dopo il parto. Con un inizio più tardivo, informare l'utilizzatrice della necessità di usare un metodo supplementare di barriera per i primi 7 giorni. Tuttavia, se si è già verificato un rapporto sessuale, escludere la possibilità di una gravidanza prima di iniziare EVRA oppure attendere il primo ciclo mestruale.

Per le donne che allattano, vedere paragrafo 4.6.

Cosa fare se il cerotto transdermico si stacca parzialmente o completamente

Qualora il cerotto transdermico EVRA si stacchi parzialmente o completamente e rimanga staccato, la quantità di prodotto medicinale erogata non sarà sufficiente.

Se EVRA rimane anche solo parzialmente staccato:

- per meno di un giorno (fino a 24 ore): deve essere applicato di nuovo nella stessa posizione o sostituito immediatamente con un nuovo cerotto transdermico EVRA. Non sono necessarie altre misure contraccettive. Applicare il successivo cerotto transdermico EVRA il consueto "giorno di sostituzione".

- per oltre un giorno (24 ore o più) oppure se l'utilizzatrice non sa quando il cerotto transdermico si è sollevato o staccato: l'utilizzatrice potrebbe non essere protetta dalla gravidanza. L'utilizzatrice deve interrompere il ciclo contraccettivo ed iniziarne uno nuovo immediatamente, applicando un nuovo cerotto transdermico EVRA. Ora vi sono un nuovo "giorno 1" e un nuovo "giorno di sostituzione". Si deve utilizzare simultaneamente anche un metodo contraccettivo non ormonale, solo per i primi 7 giorni del nuovo ciclo.

Non si deve riapplicare un cerotto transdermico se non è più adesivo, sostituirlo immediatamente con uno nuovo. Non si devono utilizzare altri adesivi o bende per tenere il cerotto transdermico EVRA in posizione.

In caso di ritardi nei giorni di sostituzione successivi dei cerotti transdermici EVRA

All'inizio di qualsiasi ciclo con cerotto transdermico (prima settimana/giorno 1)

L'utilizzatrice potrebbe non essere protetta dalla gravidanza. Deve applicare il primo cerotto transdermico del ciclo nuovo non appena si ricorda. Ora vi è un nuovo "giorno di sostituzione" ed un nuovo "giorno 1". Si deve utilizzare in concomitanza un contraccettivo non ormonale per i primi 7 giorni del nuovo ciclo. In caso di rapporti sessuali durante un periodo così esteso senza cerotto transdermico, si deve considerare la possibilità di gravidanza.

A metà ciclo (seconda settimana/giorno 8 o terza settimana/giorno 15):

- per uno o due giorni (fino a 48 ore): L'utilizzatrice deve applicare un nuovo cerotto transdermico EVRA immediatamente. Il successivo cerotto transdermico EVRA deve essere applicato il solito "giorno di sostituzione". Se durante i 7 giorni precedenti il primo giorno di mancata applicazione del cerotto transdermico l'utilizzatrice ha portato correttamente il cerotto, non sono necessarie ulteriori misure contraccettive.
- per oltre due giorni (48 ore o più): L'utilizzatrice potrebbe non essere protetta dalla gravidanza. Deve interrompere il ciclo contraccettivo attuale ed iniziarne immediatamente uno nuovo di quattro settimane, applicando un nuovo cerotto transdermico EVRA. Ora vi saranno un nuovo "giorno 1" e un nuovo "giorno di sostituzione". Si deve utilizzare un contraccettivo non ormonale in concomitanza per i primi 7 giorni consecutivi del nuovo ciclo.

A fine ciclo (quarta settimana/giorno 22)

- Se l'utilizzatrice non toglie il cerotto transdermico EVRA all'inizio della settimana 4 (giorno 22), deve toglierlo il più presto possibile. Il ciclo seguente deve iniziare con il "giorno di sostituzione" normale, ossia il giorno successivo al giorno 28. Non sono necessarie ulteriori misure contraccettive.

Per cambiare il giorno di sostituzione

Se l'utilizzatrice desidera posporre per una sola volta il ciclo mestruale, deve applicare un altro cerotto transdermico all'inizio della settimana 4 (giorno 22), senza quindi osservare l'intervallo senza cerotto transdermico. Si potrà avere metrorragia oppure spotting. Dopo aver portato il cerotto transdermico per 6 settimane consecutive, dovrà esservi un intervallo senza cerotto transdermico di 7 giorni. In seguito si riprende la regolare applicazione di EVRA.

Se l'utilizzatrice desidera spostare il giorno di sostituzione, deve finire il ciclo in corso, togliendo il terzo cerotto transdermico EVRA il giorno corretto. Durante l'intervallo senza cerotto transdermico, può scegliere un nuovo giorno di sostituzione, applicando il primo cerotto transdermico EVRA del ciclo successivo non appena arriva il giorno desiderato. Non devono mai passare più di 7 giorni senza il cerotto transdermico. Più breve è l'intervallo senza cerotto transdermico e superiore sarà il rischio che l'utilizzatrice non abbia emorragia da sospensione e abbia invece metrorragia e spotting durante il successivo ciclo di trattamento.

In caso di lieve irritazione cutanea

Se l'uso del cerotto transdermico provoca un'irritazione fastidiosa, si può applicare un cerotto transdermico nuovo su un'altra parte finché non si arriva al successivo giorno di sostituzione. Si deve usare un solo cerotto transdermico alla volta.

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi ormonali combinati (*combined hormonal contraceptives*, COC) non devono essere usati nelle seguenti condizioni. Se uno di questi disturbi dovesse verificarsi durante l'uso di EVRA, sospenderne immediatamente l'uso.

- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)
 - Tromboembolia venosa – TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o pregressa (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP]);
 - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia venosa, come resistenza alla proteina C attivata (incluso fattore V di Leiden), carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S;
 - Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4);
 - Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4);
- Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)
 - Tromboembolia arteriosa – tromboembolia arteriosa in corso o pregressa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris);
 - Malattia cerebrovascolare – ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio (transient ischaemic attack, TIA));
 - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante);
 - Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali
 - Rischio elevato di tromboembolia arteriosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4) o alla presenza di un fattore di rischio grave come:
 - diabete mellito con sintomi vascolari
 - ipertensione grave
 - dislipoproteinemia grave
- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Carcinoma della mammella sospetto o accertato
- Carcinoma endometriale o altre neoplasie estrogeno-dipendenti accertate o sospette
- Funzione epatica alterata correlata a patologia epatocellulare acuta o cronica
- Adenomi o carcinomi epatici
- Sanguinamento genitale anormale non diagnosticato
- Co-somministrazione di medicinali contenenti ombitasvir / paritaprevir / ritonavir e dasabuvir, medicinali contenenti glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze

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

Non vi sono prove cliniche che indichino che, sotto qualsiasi aspetto, un cerotto transdermico sia più sicuro dei contraccettivi orali combinati.

EVRA non è indicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

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 EVRA 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 EVRA, 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.**

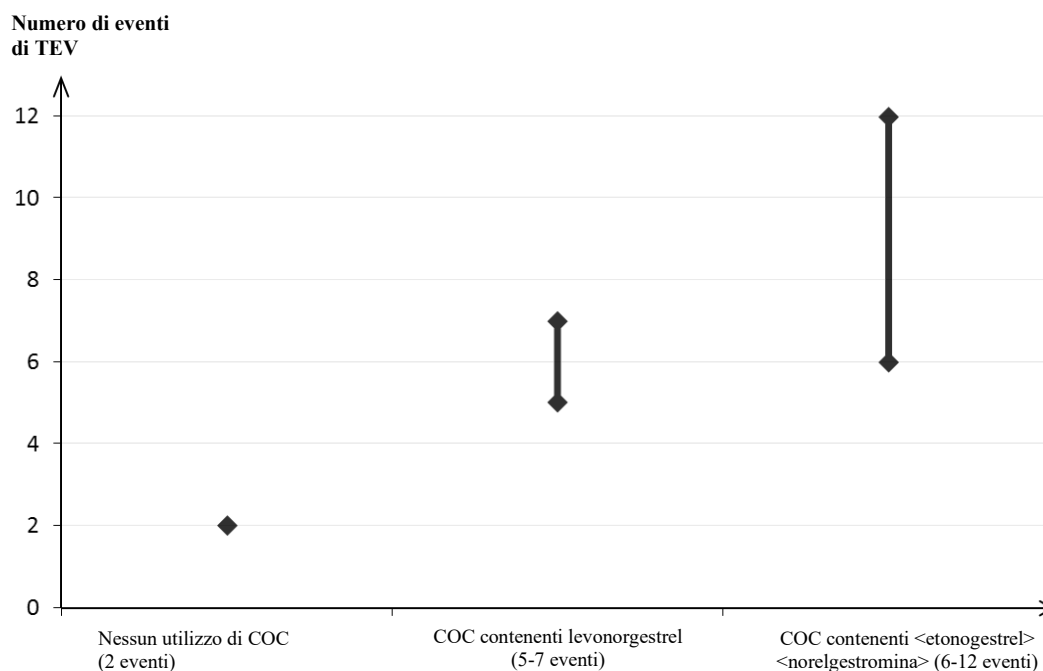
Circa 2 donne su 10.000 che non usano un COC e che non sono in gravidanza svilupperanno una TEV in un periodo di un anno. In una singola donna, però, il rischio può essere molto superiore, a seconda dei suoi fattori di rischio sottostanti (vedere oltre).

Si stima che su 10.000 donne che usano un COC a basse dosi contenente levonorgestrel, circa 6¹ svilupperanno una TEV in un anno. Gli studi hanno suggerito che l'incidenza di TEV nelle donne che hanno usato EVRA sia fino a due volte superiore alle utilizzatrici di COC che contengono levonorgestrel. Questi valori corrispondono all'incirca a 6-12 TEV all'anno per 10.000 donne che usano EVRA.

In entrambi i casi, il numero di TEV all'anno è inferiore al numero previsto nelle donne in gravidanza o nel periodo post-parto.

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

Numero di eventi di TEV per 10.000 donne in un anno



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.

¹ Valore mediano dell'intervallo 5-7 per 10.000 donne/anno, basato su un rischio relativo di circa 2,3-3,6 dei COC contenenti levonorgestrel rispetto al non uso

Fattori di rischio di TEV

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

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

Tabella: Fattori di rischio di TEV

Fattore di rischio	Commento
Obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore 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 (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 EVRA 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.

Il maggior rischio di tromboembolia in gravidanza, in particolare nel periodo di 6 settimane del puerperio, deve essere preso in considerazione (per informazioni su "Gravidanza e allattamento" vedere paragrafo 4.6).

Sintomi di TEV (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare)

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

I sintomi di trombosi venosa profonda (TVP) possono includere:

- tumefazione unilaterale della gamba e/o del piede o lungo una vena della gamba;
- dolore o dolorabilità 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 respiro affannoso e di respirazione accelerata;
- tosse improvvisa che può essere associata a emottisi;
- dolore toracico acuto;
- grave confusione mentale capogiri;
- battito cardiaco accelerato o irregolare.

Alcuni di questi sintomi (come “respiro affannoso” e “tosse”) sono aspecifici e possono essere interpretati erroneamente come eventi più comuni o meno severi (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 annebbiamento indolore della vista che può progredire fino a perdita della visione. Talvolta la perdita della visione avviene quasi immediatamente.

Rischio di tromboembolismo arterioso (TEA)

Studi epidemiologici hanno associato l'uso dei COC a un aumento del rischio di tromboembolismo arterioso (infarto miocardico) o per accidente cerebrovascolare (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). EVRA è controindicato se una donna presenta un fattore di rischio grave o più fattori di rischio di TEA che aumentano il suo rischio di trombosi arteriosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna presenta più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in questo caso deve essere considerato il suo rischio totale. Se si ritiene che il rapporto rischi-benefici sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

Tabella: Fattori di rischio di TEA

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

Sintomi di TEA

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

I sintomi di accidente cerebrovascolare possono includere:

- intorpidimento o debolezza improvvisa di viso, braccio o 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 cefalea, severa o prolungata, senza causa nota;
- perdita di coscienza o mancamento con o senza crisi convulsive.

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 respiro affannoso;
- battiti cardiaci accelerati o irregolari.

Le donne che usano i contraccettivi combinati devono rivolgersi al proprio medico nell'eventualità di possibili sintomi di trombosi. In caso di trombosi sospetta o accertata, interrompere l'uso del contraccettivo ormonale. Avviare un'adeguata contraccezione a causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarine).

Tumori

In alcuni studi epidemiologici si è riferito un rischio maggiore di cancro della cervice nelle utilizzatrici a lungo termine dei COC, ma continua ad essere controverso il grado di attribuibilità di questo rilievo all'effetto confondente del comportamento sessuale e di altri fattori quali il Papillomavirus umano (HPV).

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha riferito un rischio leggermente superiore ($RR = 1,24$) di diagnosi di cancro della mammella fra le donne che attualmente usano COC. L'eccedenza di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni seguenti all'interruzione dell'uso dei COC. Poiché il cancro della mammella è raro nelle donne di meno di 40 anni, il numero superiore di diagnosi di tumore alla mammella fra le utilizzatrici attuali e recenti di COC è limitato in rapporto al rischio globale di cancro della mammella. Il cancro alla mammella diagnosticato nelle donne che hanno usato COC tende ad essere meno avanzato dal punto di vista clinico rispetto alle forme tumorali riscontrate fra le donne che non hanno mai assunto COC. L'andamento superiore del rischio osservato potrebbe essere dovuto ad una diagnosi precoce del cancro della mammella nelle utilizzatrici di COC, agli effetti biologici dei COC o a una combinazione di entrambi i fattori.

In rare circostanze si sono riferiti tra le utilizzatrici di COC tumori epatici benigni e, in circostanze ancora più rare, tumori epatici maligni. In casi isolati questi tumori hanno portato ad emorragie intra-addominali ad esito potenzialmente fatale. Pertanto, considerare la possibilità di tumore epatico nella diagnosi differenziale, quando un'utilizzatrice di EVRA presenti severo dolore addominale superiore, ingrossamento del fegato oppure segni di emorragia intra-addominale.

Disordini psichiatrici

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.

Altre condizioni

- L'efficacia contraccettiva potrebbe ridursi nelle donne di peso corporeo pari o superiore a 90 kg. (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).
- Le donne affette da ipertrigliceridemia, o anamnesi familiare della stessa, possono essere a rischio maggiore di pancreatite mentre usano contraccettivi ormonali combinati.
- Malgrado siano stati riferiti piccoli innalzamenti della pressione arteriosa in molte donne che assumono contraccettivi ormonali, gli innalzamenti clinicamente significativi sono rari. Non è stato stabilito un rapporto definitivo fra l'uso dei contraccettivi ormonali e l'ipertensione clinica. Se, durante l'uso di un contraccettivo ormonale combinato in presenza di ipertensione preesistente, valori costantemente elevati di pressione arteriosa o un aumento significativo della pressione non rispondono adeguatamente al trattamento anti-ipertensivo, sospendere l'uso del contraccettivo ormonale combinato. Detto uso potrà riprendere se risulta possibile ottenere valori normotensivi mediante la terapia anti-ipertensiva.
- Sia con la gravidanza che con l'uso di COC si è riferita la comparsa, o il deterioramento, delle condizioni qui di seguito riportate. Tuttavia, le prove di un'associazione con l'uso dei COC non sono decisive: itterizia e/o prurito associato a colestasi; malattia della colecisti compresi colecistite e colelitiasi; porfiria; lupus eritematoso sistemico; sindrome emolitica uremica emolitica; corea di Sydenham; herpes gestationis; perdita di udito connessa ad otosclerosi.
- Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono necessitare l'interruzione dei contraccettivi ormonali combinati, fino al ripristino dei marcatori (*markers*) della funzione epatica ai valori normali. Le recidive di prurito connesso a colestasi, insorto durante una precedente gravidanza o previo uso di steroidi sessuali, richiedono la sospensione dei contraccettivi ormonali combinati.
- Sebbene i contraccettivi ormonali combinati possano avere un effetto sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio, non vi sono prove della necessità di alterare il regime terapeutico nelle pazienti diabetiche, durante l'uso della contraccezione ormonale combinata. Tuttavia, le donne diabetiche andranno osservate con attenzione, particolarmente ai primi stadi dell'uso di EVRA.
- Durante l'uso dei COC si è riferito l'aggravamento di depressione endogena, epilessia, morbo di Crohn e colite ulcerosa.
- Gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi dell'angioedema ereditario e acquisito.
- Con l'uso della contraccezione ormonale, occasionalmente, può insorgere cloasma, specialmente nelle utilizzatrici con anamnesi di cloasma gravidico. Le utilizzatrici con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alla radiazione ultravioletta durante l'uso di EVRA. Spesso il cloasma non è completamente reversibile.

Esami/visite mediche

Prima di iniziare o riprendere l'uso di EVRA 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 obiettivo, 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 e arteriosa, incluso il rischio associato a EVRA 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 circa la 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 essere adattate alla singola donna.

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

Sanguinamento irregolare

Come con tutti i contraccettivi ormonali in associazione, potrà verificarsi una irregolare perdita di sangue (perdite o sanguinamento da sospensione), particolarmente nei primi mesi di utilizzo. Per questo motivo, un'opinione medica circa la irregolare perdita di sangue avrà utilità solamente dopo un

periodo di adattamento di tre cicli, circa. Se il sanguinamento da sospensione persiste, oppure se esso si verifica dopo precedenti cicli regolari, quando EVRA è stato usato secondo regime raccomandato, occorre considerare una causa diversa da EVRA. Vanno considerate cause di natura non ormonale e, se necessario, prendere adeguate misure diagnostiche per escludere la presenza di una patologia organica o di una gravidanza. Queste misure potranno includere il curettage. In alcune donne, nell'intervallo senza uso del cerotto transdermico, potrebbe non manifestarsi perdita di sangue da sospensione. Se EVRA è stato assunto secondo le istruzioni di cui al paragrafo 4.2, è improbabile che la donna sia in stato di gravidanza. Tuttavia, se EVRA non è stato assunto secondo le istruzioni precedentemente alla prima perdita da sospensione saltata, oppure se la donna salta consecutivamente due perdite da sospensione, prima di proseguire l'uso di EVRA, deve essere esclusa la gravidanza.

Alcune utilizzatrici potranno manifestare amenorrea od oligomenorrea dopo aver sospeso la contraccezione ormonale, particolarmente se tali condizioni risultavano preesistenti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nota: devono essere consultate le informazioni per la prescrizione dei farmaci concomitanti al fine di identificare possibili interazioni.

Interazioni farmacodinamiche

Durante gli studi clinici con pazienti trattati per le infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, si sono verificati in maniera significativa aumenti delle transaminasi (ALT) superiori a 5 volte il limite superiore della norma (ULN) più frequentemente nelle donne che utilizzavano medicinali contenenti etinilestradiolo come i contraccettivi ormonali combinati (COC). Inoltre, anche nei pazienti trattati con glecaprevir/ pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, sono stati osservati aumenti delle ALT in donne che usavano farmaci contenenti etinilestradiolo come i COC (vedere paragrafo 4.3).

Pertanto, prima di iniziare il trattamento con questa terapia di associazione, le utilizzatrici di EVRA devono passare ad un metodo di contraccezione alternativo (ad esempio, contraccettivi con solo progestinico o metodi non-ormonali).

L'utilizzo di EVRA può essere ripreso nuovamente 2 settimane dopo il completamento del trattamento con questi regimi farmacologici in associazione.

Effetti di altri medicinali su EVRA

Si possono osservare interazioni con i medicinali induttori degli enzimi microsomiali, che possono risultare in un aumento della clearance degli ormoni sessuali e che possono portare a perdite ematiche e/o al fallimento della protezione contraccettiva. In letteratura sono state riportate le seguenti interazioni.

Sostanze che aumentano la clearance dei contraccettivi ormonali combinati (COC)(diminuita efficacia dei COC per induzione enzimatica), ad esempio: barbiturici, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifampicina, modafinil e medicinali per il trattamento dell'HIV ovvero ritonavir, nevirapina ed efavirenz e probabilmente anche felbamato, griseofulvina, ossicarbazepina, topiramato e prodotti a base di erbe contenenti Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

Gestione

L'induzione enzimatica può essere osservata dopo pochi giorni di trattamento. L'induzione enzimatica massima si osserva generalmente nel giro di 10 giorni ma può persistere per almeno 4 settimane dopo la sospensione della terapia medicinale.

Trattamento a breve termine

Le donne in trattamento a breve termine con medicinali che inducono gli enzimi responsabili del metabolismo epatico dei farmaci o con singoli principi attivi che inducono questi enzimi devono adottare temporaneamente un metodo contraccettivo di barriera in aggiunta ad EVRA, ovvero per tutto il periodo di somministrazione della terapia concomitante e nei 28 giorni successivi alla sospensione del trattamento.

Se la co-somministrazione del medicinale si estende oltre il termine dei tre cerotti settimanali della confezione in uso, il cerotto successivo deve essere applicato senza osservare il consueto intervallo senza cerotto.

Trattamento a lungo termine

Alle donne in trattamento a lungo termine con principi attivi che inducono gli enzimi epatici, si raccomanda di utilizzare un altro metodo contraccettivo non ormonale affidabile.

Sostanze con un effetto variabile sulla clearance dei contraccettivi ormonali combinati (COC)

Molte combinazioni di inibitori delle proteasi dell'HIV e inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa, comprese le combinazioni con inibitori HCV, possono aumentare o diminuire la concentrazione plasmatica di estrogeni o progestinici quando sono somministrati in concomitanza a contraccettivi ormonali combinati. L'effetto netto di questi cambiamenti può, in alcuni casi, essere clinicamente rilevante.

Pertanto, è necessario consultare le informazioni per la prescrizione sulla co-somministrazione di medicinali per l'HIV per identificare potenziali interazioni ed eventuali raccomandazioni al riguardo. In caso di dubbio, deve essere utilizzato un metodo contraccettivo di barriera supplementare dalle donne in terapia con un inibitore della proteasi o con un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa.

Inibizione del metabolismo di etinilestradiolo

Etoricoxib ha mostrato di aumentare i livelli plasmatici di etinilestradiolo (da 50 a 60%) quando assunto in concomitanza con un contraccettivo ormonale trifasico orale. Si pensa che etoricoxib aumenti i livelli di etinilestradiolo inibendo l'attività della sulfotransferasi, quindi inibendo il metabolismo dell'etinilestradiolo.

Effetto di EVRA su altri medicinali

I contraccettivi ormonali possono influenzare il metabolismo di alcuni principi attivi. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono aumentare (esempio ciclosporina). Potrebbe rendersi necessario un aggiustamento della dose del medicinale assunto in concomitanza.

Lamotrigina: i contraccettivi ormonali combinati hanno mostrato una significativa diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di lamotrigina quando co-somministrati probabilmente a causa dell'induzione della glucuronidazione della lamotrigina. Questo può ridurre il controllo degli attacchi epilettici; pertanto potrebbe rendersi necessario un aggiustamento della dose di lamotrigina.

Test di laboratorio

L'uso di ormoni steroidei ad azione contraccettiva può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio fra cui i parametri biochimici relativi alla funzionalità epatica, tiroidea, surrenalica e renale, i livelli plasmatici di proteine (carrier), quali ad esempio la globulina legante i corticosteroidi e le frazioni lipidi/lipoproteine, i parametri del metabolismo dei carboidrati ed i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni generalmente rimangono entro i normali limiti di laboratorio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

EVRA non è indicato durante la gravidanza.

Gli studi epidemiologici indicano un non maggiore rischio di difetti congeniti in bambini nati da donne che hanno utilizzato contraccettivi orali combinati prima della gravidanza. La maggior parte degli studi recenti, inoltre, non ha indicato un effetto teratogeno quando i contraccettivi orali combinati sono utilizzati inavvertitamente durante le prime fasi della gravidanza.

I pochi dati disponibili circa gli esiti delle gravidanze esposte in donne trattate con EVRA non consentono conclusioni circa la sicurezza del cerotto transdermico durante la gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno mostrato effetti indesiderati durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). Sulla base di questi dati negli animali, non si possono escludere effetti indesiderati dovuti all'azione ormonale dei composti attivi. Tuttavia, l'esperienza generale con i contraccettivi orali combinati durante la gravidanza non ha fornito evidenza di un reale effetto indesiderato negli esseri umani.

In caso di gravidanza durante l'assunzione di EVRA, interrompere immediatamente l'uso di EVRA.

L'aumentato rischio di TEV durante il periodo post parto deve essere considerato quando si riprende l'assunzione di EVRA (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Allattamento

L'allattamento può essere influenzato dai contraccettivi ormonali combinati, in quanto essi possono ridurre il volume ed alterare la composizione del latte materno. Pertanto, l'uso di EVRA è sconsigliato nelle madri che allattano fino al completo svezzamento del bambino.

Fertilità

Nelle donne può verificarsi un ritardo nel concepimento dopo la sospensione di EVRA.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate negli studi clinici sono state cefalea, nausea e dolorabilità mammaria, e si sono verificate, rispettivamente, in circa il 21,0%, 16,6% e 15,9% delle donne.

Le reazioni avverse che possono verificarsi all'inizio del trattamento, ma che di solito diminuiscono dopo i primi tre cicli, includono perdite, dolorabilità mammaria e nausea.

Descrizione di alcune reazioni avverse

Nelle donne che usano COC è stato osservato un maggior rischio di eventi trombotici e tromboembolici arteriosi e venosi, tra cui infarto miocardico, ictus, attacchi ischemici transitori, trombosi venosa ed embolia polmonare, e tale rischio è discusso più dettagliatamente nel paragrafo 4.4.

Tabella con elenco delle reazioni avverse

La sicurezza è stata valutata in 3.322 donne sessualmente attive che hanno partecipato a tre studi clinici di Fase III, disegnati per valutare l'efficacia contraccettiva. Queste pazienti hanno ricevuto sei o 13 cicli di contraccettivo (EVRA o un contraccettivo orale come farmaco di confronto), hanno preso almeno una dose del medicinale in studio e fornito dati di sicurezza. La seguente Tabella 1 riflette le reazioni avverse segnalate negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing. Convenzione MedDRA sulla frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Frequenza delle reazioni avverse

<i>Classificazione per sistemi e organi</i> Frequenza	Reazione avversa
<i>Infezioni ed infestazioni</i> comune	Infezione micotica (vulvo) vaginale Candidiasi della vagina

raro	Esantema pustoloso* Pustole in sede di applicazione
<i>Tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi compresi)</i>	
raro	Tumore epatico*† Cancro della mammella*† Carcinoma della cervice*† Adenoma epatico*† Leiomioma uterino Fibroadenoma della mammella
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
non comune	Ipersensibilità
raro	Reazione anafilattica*
non nota	Esacerbazione dei sintomi dell'angioedema ereditario e acquisito*
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
non comune	Ipercolesterolemia Ritenzione di liquidi Appetito aumentato
raro	Iperglicemia* Insulino-resistenza*
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
comune	Disturbi dell'umore, affettivi e d'ansia
non comune	Insonnia Libido diminuita
raro	Collera* Frustrazione* Libido aumentata
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
molto comune	Cefalea
comune	Emicrania Capogiro
raro	Accidente cerebrovascolare**† Emorragia cerebrale*† Sapore anormale*
<i>Patologie dell'occhio</i>	
raro	Intolleranza alle lenti a contatto*
<i>Patologie cardiache</i>	
raro	Tromboembolia arteriosa Infarto miocardico (acuto)* †
<i>Patologie vascolari</i>	
non comune	Iperensione
raro	Crisi ipertensiva* Trombosi arteriosa**† Trombosi venosa**† Trombosi*† Tromboembolia venosa
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
raro	Trombosi (arteriosa) del polmone* † Embolia polmonare†

<i>Patologie gastrointestinali</i>	
molto comune	Nausea
comune	Dolore addominale Vomito Diarrea Distensione dell'addome
raro	Colite*
<i>Patologie epatobiliari</i>	
raro	Colecistite Colelitiasi† Lesione epatica* Ittero colestatico*† Colestasi*†
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
comune	Acne Eruzione cutanea Prurito Reazione cutanea Irritazione cutanea
non comune	Alopecia Dermatite allergica Eczema Reazione di fotosensibilità Dermatite da contatto Orticaria Eritema
raro	Angioedema* Eritema (multiforme, nodoso)* Cloasma† Eruzione cutanea esfoliativa* Prurito generalizzato Eruzione cutanea (esantema eritematoso, eruzione cutanea pruriginosa) Dermatite seborroica*
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
comune	Spasmi muscolari
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	
molto comune	Dolorabilità mammaria
comune	Dismenorrea Sanguinamento vaginale e disturbi mestruali**† Spasmo dell'utero Disturbi del seno Secrezione vaginale
non comune	Galattorrea Sindrome premestruale Secchezza vulvovaginale
raro	Displasia della cervice* Soppressione della lattazione* Secrezione genitale

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
comune	Malessere Stanchezza Reazioni in sede di applicazione (eritema, irritazione, prurito, eruzione cutanea)
non comune	Edema generalizzato Edema periferico Reazioni in sede di applicazione**
raro	Edema della faccia* Edema improntabile* Tumefazione Reazioni in sede di applicazione (ad es., ascesso, erosione) Edema localizzato*
Esami diagnostici	
comune	Peso aumentato
non comune	Pressione arteriosa aumentata Disturbi dei lipidi**
raro	Glucosio ematico diminuito*† Glucosio ematico anormale*†

* Dati post-marketing.
** Include le reazioni avverse da farmaci segnalate sia negli studi clinici sia nei dati post-marketing.
† Vedere paragrafo 4.4.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riferiti effetti indesiderati seri in seguito all'ingestione accidentale di grandi quantità di contraccettivi orali. Il sovradosaggio può causare nausea e vomito. Alcune donne possono accusare sanguinamento vaginale. Nel caso in cui si sospetti un sovradosaggio, eliminare tutti i sistemi di contraccettione transdermica e somministrare trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, progestinici ed estrogeni, associazione fissa. Codice ATC: G03AA13.

Meccanismo d'azione

EVRA agisce attraverso il meccanismo di soppressione della gonadotropina mediante l'azione estrogenica e progestinica dell'etinilestradiolo e della norelgestromina. Il meccanismo di azione primario è l'inibizione dell'ovulazione, ma anche le alterazioni del muco cervicale e dell'endometrio possono contribuire all'efficacia del prodotto.

Efficacia clinica e sicurezza

Indici di Pearl (vedere tabella):

Gruppo di studio	CONT-002 EVRA	CONT-003 EVRA	CONT-003 COC*	CONT-004 EVRA	CONT-004 COC**	Tutti i soggetti che ricevono EVRA
N. di cicli	10.743	5.831	4.592	5.095	4.005	21.669
Indici di Pearl globali (IC 95%)	0,73 (0,15; 1,31)	0,89 (0,02; 1,76)	0,57 (0; 1,35)	1,28 (0,16; 2,39)	2,27 (0,59; 3,96)	0,90 (0,44; 1,35)
Indici di Pearl – insuccesso del metodo (IC 95%)	0,61 (0,0; 1,14)	0,67 (0; 1,42)	0,28 (0; 0,84)	1,02 (0,02; 2,02)	1,30 (0,03; 2,57)	0,72 (0,31; 1,13)

* DSG 150 mcg + 20 mcg EE

** 50 mcg LNG +30 mcg EE per i giorni 1-6, 75 mcg LNG + 40 mcg EE per i giorni 7-11, 125 mcg LNG + 30 mcg EE per i giorni 12-21

Sono state eseguite delle analisi esplorative per determinare se negli studi di fase III (n=3.319) le caratteristiche della popolazione di età, razza e peso potevano essere associate alla gravidanza. Le analisi non hanno indicato alcuna associazione di età e razza con la gravidanza ma, in riferimento al peso, 5 delle 15 gravidanze riferite con EVRA erano in donne con un peso corporeo pari o superiore a 90 kg alla valutazione di base, che costituivano <3% della popolazione dello studio. Non vi è stata alcuna associazione tra il peso e la gravidanza al di sotto dei 90 kg. Benché solo il 10-20% della variabilità dei dati farmacocinetici possa essere spiegato con il peso (vedere paragrafo 5.2), la maggiore proporzione di gravidanze tra donne che pesavano 90 kg o più è statisticamente significativa e suggerisce che EVRA è meno efficace in queste donne.

Con l'uso di COC a più alto dosaggio (50 microgrammi di etinilestradiolo) il rischio di cancro endometriale ed ovarico viene ridotto. Rimane tuttora da confermare se ciò sia valido anche per i contraccettivi ormonali combinati a dosaggio più contenuto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo l'applicazione di EVRA, i livelli di norelgestromina ed etinilestradiolo nel siero raggiungono un plateau entro circa 48 ore. Le concentrazioni allo *steady state* di norelgestromina e di EE durante una settimana d'uso del cerotto transdermico sono rispettivamente di circa 0,8 ng/mL e 50 pg/mL. Negli studi a dosi multiple, le concentrazioni sieriche e l'AUC per la norelgestromina e l'EE sono aumentate solo leggermente nel tempo, se rapportate alla settimana 1 del ciclo 1.

L'assorbimento di norelgestromina e dell'etinilestradiolo dopo applicazione di EVRA è stato studiato nelle condizioni riscontrabili in palestra (sauna, vasca idromassaggio, tapis roulant ed altri esercizi aerobici) ed in un bagno di acqua fredda. I risultati indicano che per la norelgestromina non vi sono stati effetti significativi sul trattamento per la C_{SS} o l'AUC, a rapporto con l'uso normale. Per l'EE, è stato osservato un leggero aumento dovuto al tapis roulant e ad altri esercizi aerobici, ma i valori delle C_{SS} in seguito a questi trattamenti sono rimasti nel range di riferimento. Non è stato riscontrato un effetto significativo dell'acqua fredda su questi parametri.

I risultati di uno studio con EVRA sull'uso prolungato di un solo cerotto transdermico per 7 giorni e 10 giorni ha indicato che le C_{SS} target per la norelgestromina e l'etinilestradiolo si sono mantenute per un periodo di 3 giorni di prolungamento d'uso di EVRA (10 giorni). Questi risultati suggeriscono che l'efficacia clinica dovrebbe mantenersi anche se ci si dimentica di cambiare il cerotto per un periodo fino a 2 giorni interi.

Distribuzione

La norelgestromina ed il norgestrel (un metabolita sierico della norelgestromina) sono molto legati (> 97%) alle proteine sieriche. La norelgestromina è legata all'albumina e non alle SHBG (globulina legante l'ormone sessuale), mentre il norgestrel è legato principalmente alle SHBG, il che ne limita l'attività biologica. L'etinilestradiolo è altamente legato alla sieralbumina.

Biotrasformazione

La metabolizzazione della norelgestromina avviene per via epatica ed i metaboliti includono il norgestrel, che è ampiamente legato alle SHBG, e vari metaboliti idrossilati e coniugati. Anche l'etinilestradiolo è metabolizzato in vari prodotti idrossilati e loro coniugati con glucoronide e solfati.

Eliminazione

Dopo aver tolto il cerotto transdermico, le emivite di eliminazione di norelgestromina ed etinilestradiolo erano rispettivamente di circa 28 ore e 17 ore. I metaboliti della norelgestromina e dell'etinilestradiolo vengono eliminati attraverso la via renale e fecale.

Contraccettivi transdermici *versus* contraccettivi orali

I profili farmacocinetici dei contraccettivi ormonali combinati, transdermici ed orali, sono diversi e deve essere usata cautela quando viene fatto un confronto diretto tra i parametri farmacocinetici (PK) di queste due formulazioni.

In uno studio di confronto fra EVRA ed un contraccettivo orale contenente norgestimato (precursore della norelgestromina) 250 mcg/etinilestradiolo 35 mcg, i valori di Cmax sono risultati 2 volte più alti per norelgestromina ed etinilestradiolo nei soggetti nei quali è stato somministrato il contraccettivo orale rispetto ad EVRA, mentre l'esposizione totale (AUC e C_{ss}) è risultata sovrapponibile a quella dei soggetti trattati con EVRA.

La variabilità inter-individuale (%CV) dei parametri farmacocinetici di EVRA è risultata superiore a quella osservata con i contraccettivi orali.

Effetti dell'età, del peso corporeo e dell'area di superficie corporea

Gli effetti dell'età, del peso corporeo e dell'area di superficie corporea sulla farmacocinetica della norelgestromina e dell'etinilestradiolo sono stati valutati in 230 donne sane in nove studi farmacocinetici con applicazioni singole di EVRA per 7 giorni. Gli aumenti dell'età, del peso e dell'area di superficie corporea sono stati associati a leggere diminuzioni dei valori delle C_{ss} e l'AUC sia per la NGMN che per l'EE. Tuttavia, solo una piccola percentuale (10-20 %) della variabilità globale della farmacocinetica della norelgestromina e dell'EE dopo l'applicazione di EVRA può essere associata ad alcuni o a tutti i suddetti parametri demografici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano alcun rischio particolare per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Per quanto riguarda la tossicità sulla riproduzione, la norelgestromina ha dimostrato tossicità fetale nei conigli, tuttavia il margine di sicurezza per questo effetto era sufficientemente alto. Non si dispone di dati circa la tossicità sulla riproduzione dell'associazione di norelgestromina con etinilestradiolo. I dati per l'associazione di norgestimato (il precursore della norelgestromina) con etinilestradiolo indicano nel caso degli animali femmine una riduzione della fertilità e dell'efficacia dell'impianto (ratti), un aumento nel riassorbimento fetale (ratti, conigli) e, in corrispondenza di dosi elevate, una diminuzione nella vitalità e nella fertilità delle nascite femminili (ratti). La pertinenza di questi dati all'esposizione umana non è nota, poiché gli effetti sono stati considerati connessi ad azioni farmacodinamiche o ad azioni specifiche per queste specie animali di natura già nota.

Gli studi condotti per esaminare gli effetti dermici di EVRA indicano che questo sistema non ha il potenziale per produrre sensibilizzazione e può solo causare lieve irritazione quando applicato alla cute dei conigli.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Strato di rinforzo

strato esterno in polietilene pigmentato a bassa densità
strato interno in poliestere.

Strato intermedio

poliisobutilene/polibutene adesivo
crospovidone
tessuto di poliestere non-tessuto
lattato di laurile.

Terzo strato

film in polietilentereftalato (PET)
rivestimento in polidimetilsilossano.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale in modo da proteggere i cerotti dalla luce e dall'umidità.

Non refrigerare o congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Materiale del confezionamento primario

Ogni bustina si compone di quattro strati: una pellicola in polietilene a bassa densità (lo strato più interno), un foglio in alluminio, una pellicola di polietilene a bassa densità ed uno strato esterno di carta sbiancata.

Materiale del confezionamento secondario

Le bustine sono confezionate in una scatola di cartone.

Ogni confezione contiene 3, 9 o 18 cerotti transdermici EVRA in bustine individuali rinforzate.

Le bustine sono avvolte, in gruppi da tre, in un film plastico trasparente perforato e confezionate in una scatola di cartone.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il cerotto deve essere applicato immediatamente dopo la rimozione della bustina protettiva.

Per prevenire l'interferenza con le proprietà adesive di EVRA, non si devono applicare creme, lozioni o talco nella zona della pelle dove si desidera applicare il cerotto transdermico EVRA.

Dopo l'uso il cerotto transdermico contiene ancora una considerevole quantità di principi attivi. I principi attivi ormonali residui del cerotto transdermico potrebbero avere effetti dannosi se dovessero

raggiungere l'ambiente acquatico. Quindi, il cerotto transdermico usato deve essere attentamente eliminato. L'etichetta da utilizzare per l'eliminazione posta sulla parte esterna della bustina, deve essere sollevata. Il cerotto transdermico usato deve essere messo all'interno dell'etichetta per l'eliminazione aperta, in modo che la superficie adesiva copra l'area ombreggiata sulla bustina. L'etichetta deve quindi essere chiusa sigillando al suo interno il cerotto transdermico usato. I medicinali non utilizzati e i rifiuti derivati da tali medicinali devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. I cerotti transdermici usati non devono essere gettati nella toilette né nei sistemi di eliminazione dei rifiuti per mezzo di liquidi.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungheria

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

EU/1/02/223/001
EU/1/02/223/002
EU/1/02/223/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 22 Agosto 2002
Data dell'ultimo rinnovo: 15 Giugno 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del (dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgio

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungheria

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento dell'Unione (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EVRA 203 microgrammi/24 ore + 33,9 microgrammi/24 ore cerotto transdermico
norelgestromin/etinilestradiolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 cerotto da 20 cm² contiene 6 mg di norelgestromin e 600 microgrammi di etinilestradiolo

1 cerotto rilascia 203 microgrammi di norelgestromin e 33,9 microgrammi di etinilestradiolo ogni
24 ore

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Strato di rivestimento: strato esterno in polietilene a bassa densità, strato interno in poliestere.

Strato intermedio: poliisobutilene/polibutene adesivo, crospovidone, lattato di laurile, tessuto-non-
tessuto in poliestere.

Terzo strato: film di polietilene tereftalato (PET), rivestimento in polidimetilsilossano.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

3 cerotti transdermici

9 cerotti transdermici

18 cerotti transdermici

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso transdermico

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.
Non refrigerare o congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

I cerotti usati o non usati non devono essere gettati nella toilette. Per l'eliminazione vedere le istruzioni nel foglio illustrativo accluso.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungheria

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

EU/1/02/223/001: 3 cerotti transdermici
EU/1/02/223/002: 9 cerotti transdermici
EU/1/02/223/003: 18 cerotti transdermici

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

evra

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

EVRA 203 microgrammi/24 ore + 33,9 microgrammi/24 ore cerotto transdermico
norelgestromin/etinilestradiolo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso transdermico

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Contiene 1 cerotto transdermico

6. ALTRO

Etichette Promemoria

Attacchi queste etichette sul calendario: la aiuteranno a ricordare quando occorre sostituire il cerotto

			<i>Ciclo attuale</i>	<i>Ciclo successivo</i>
Primo cerotto	Secondo cerotto	Terzo cerotto	Togliere il cerotto	Primo cerotto
(Settimana 1)	(Settimana 2)	(Settimana 3)	Procurarsi un nuovo cerotto	

Etichetta da utilizzare per l'eliminazione del cerotto

ETICHETTA DA UTILIZZARE PER L'ELIMINAZIONE DEL CEROTTO

Per eliminare il cerotto usato:

1. mettere il cerotto usato in modo che la superficie adesiva copra l'area ombreggiata
2. rimuovere la protezione di carta
3. chiudere l'etichetta adesiva e sigillare
4. eliminarlo insieme ai rifiuti solidi

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

EVRA 203 microgrammi/24 ore + 33,9 microgrammi/24 ore cerotto transdermico norelgestromin/etinilestradiolo

Cose importanti da sapere sui contraccettivi ormonali combinati (COC):

- Sono uno dei metodi contraccettivi reversibili più affidabili, se usati correttamente.
- Aumentano leggermente il rischio che si formino coaguli sanguigni nelle vene e nelle arterie, specialmente durante il primo anno di assunzione o quando si riprende un contraccettivo ormonale combinato dopo una pausa di 4 o più settimane.
- Faccia attenzione e si rivolga al medico se pensa di avere i sintomi di un coagulo sanguigno (vedere paragrafo 2 "Coaguli sanguigni").

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è EVRA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare EVRA
3. Come usare EVRA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare EVRA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è EVRA e a cosa serve

EVRA contiene due tipi di ormoni sessuali, un progestinico chiamato norelgestromina e un estrogeno chiamato etinilestradiolo.

Dato che contiene due ormoni, EVRA è definito "contraccettivo ormonale combinato".

È usato per prevenire la gravidanza.

2. Cosa deve sapere prima di usare EVRA

Note generali

Prima di iniziare a usare EVRA deve leggere le informazioni sui coaguli sanguigni al paragrafo 2. È particolarmente importante che legga i sintomi di un coagulo sanguigno (vedere paragrafo 2 "Coaguli sanguigni").

Non usi EVRA

Non usi EVRA se presenta una delle condizioni elencate sotto. Se presenta una qualsiasi delle condizioni elencate sotto, si rivolga al medico. Il medico discuterà con lei degli altri metodi di controllo delle nascite che potrebbero essere più adatti al suo caso.

- Se ha (o ha mai avuto) un coagulo di sangue in un vaso della gamba (trombosi venosa profonda, TVP), ai polmoni (embolo del polmone, EP) o in altri organi;

- se sa di avere un disturbo che colpisce la coagulazione del sangue, come carenza di proteina C, carenza di proteina S, carenza di antitrombina-III, fattore V di Leiden o anticorpi antifosfolipidi;
- se deve sottoporsi a un'operazione o se starà coricata per un lungo periodo (vedere paragrafo "Coaguli sanguigni");
- se ha mai avuto un attacco cardiaco o un ictus;
- se ha (o ha mai avuto) un'angina pectoris (una condizione che causa un forte dolore al torace e che può rappresentare un primo segno di attacco cardiaco) o un attacco ischemico transitorio TIA - sintomi di ictus temporaneo;
- se ha una delle seguenti malattie, che potrebbe aumentare il rischio che si formino coaguli nelle arterie:
 - diabete grave con lesione dei vasi sanguigni
 - pressione arteriosa molto alta
 - livello molto alto di grassi (colesterolo o trigliceridi) nel sangue
 - una malattia nota come iperomocisteinemia
- se ha (o ha mai avuto) un tipo di emicrania chiamata "emicrania con aura";
- se è allergica al norelgestromin, all'etinilestradiolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se le è stato riferito che potrebbe avere un cancro della mammella o all'utero, alla cervice o alla vagina;
- se ha avuto tumori al fegato o una patologia al fegato perché il fegato non funziona correttamente;
- se ha sanguinamenti alla vagina inspiegabili;
- se ha l'epatite C e sta prendendo medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vedere anche il paragrafo "Altri medicinali ed EVRA").

Non usi questo medicinale se si ritrova in una delle situazioni sopra elencate. Se non è sicura si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare questo medicinale.

Quando fare particolarmente attenzione con EVRA

Quando deve rivolgersi a un medico?

Si rivolga urgentemente a un medico

- se osserva segni possibili di un coagulo di sangue che possono indicare che soffre di un coagulo di sangue nella gamba (trombosi venosa profonda), di un coagulo di sangue nel polmone (embolia polmonare), di un attacco cardiaco o di un ictus (vedere il paragrafo seguente "Coagulo di sangue (trombosi)").

Per una descrizione dei sintomi di questi gravi effetti indesiderati vada al paragrafo "Come riconoscere un coagulo di sangue".

Avvertenze e precauzioni

Prima di usare questo medicinale dovrà recarsi dal medico per una visita.

Informi il medico se una qualsiasi delle seguenti condizioni si applica al suo caso.

Se questa condizione compare o peggiora mentre sta usando EVRA deve informare il medico.

- se ha la malattia di Crohn o la colite ulcerosa (malattia infiammatoria cronica intestinale);
- se ha il lupus eritematoso sistemico (LES, una malattia che colpisce il sistema di difese naturali);
- se ha la sindrome uremica emolitica (SEU, un disturbo della coagulazione del sangue che causa insufficienza renale);
- se ha l'anemia a cellule falciformi (una malattia ereditaria dei globuli rossi);
- se ha livelli elevati di grassi nel sangue (ipertrigliceridemia) o una storia familiare positiva per tale condizione. L'ipertrigliceridemia è stata associata a un maggior rischio di sviluppare pancreatiti (infiammazioni del pancreas);

- se deve sottoporsi a un'operazione o se starà coricata per un lungo periodo (vedere paragrafo 2 "Coaguli di sangue");
- se ha appena partorito, il suo rischio di sviluppare coaguli di sangue è maggiore. Chieda al medico quanto tempo dopo il parto può iniziare a prendere EVRA;
- se ha un'infezione alle vene poste sotto la pelle (tromboflebite superficiale);
- se ha le vene varicose;
- se manifesta sintomi di angioedema come gonfiore di viso, lingua e/o della gola e/o difficoltà ad inghiottire o orticaria con potenziale difficoltà di respirazione, contatti immediatamente il medico. I prodotti contenenti estrogeni possono causare o peggiorare i sintomi dell'angioedema ereditario e acquisito.

COAGULI DI SANGUE

L'uso di un contraccettivo ormonale combinato come EVRA causa un aumento del rischio di sviluppare un coagulo di sangue rispetto al non utilizzo. In rari casi un coagulo di sangue può bloccare i vasi sanguigni e causare problemi gravi.

I coaguli di sangue possono svilupparsi

- nelle vene (condizione chiamata "trombosi venosa", "tromboembolia venosa" o TEV)
- nelle arterie (condizione chiamata "trombosi arteriosa", "tromboembolismo arterioso" o TEA).

La guarigione dai coaguli di sangue non è sempre completa. Raramente, si possono verificare effetti gravi di lunga durata o, molto raramente, tali effetti possono essere fatali.

È importante ricordare che il rischio globale di un coagulo di sangue dannoso associato a EVRA è basso.

COME RICONOSCERE UN COAGULO DI SANGUE

Si rivolga immediatamente a un medico se nota uno qualsiasi dei seguenti segni o sintomi.

Presenta uno di questi segni?	Di cosa soffre probabilmente?
<ul style="list-style-type: none"> • gonfiore a una gamba o lungo una vena della gamba o al piede, specialmente se accompagnato da: <ul style="list-style-type: none"> - dolore o dolorabilità alla gamba che può essere avvertito solo in piedi o camminando - maggiore sensazione di calore alla gamba colpita - variazione del colore della pelle della gamba, ad es., pallore, colorazione rossastra o bluastra 	Trombosi venosa profonda
<ul style="list-style-type: none"> • respiro corto o respirazione accelerata improvvisi e inspiegati; • tosse improvvisa senza una causa evidente, con possibile emissione di sangue; • dolore acuto al torace che può aumentare quando si respira profondamente; • grave confusione mentale o capogiri; • battito cardiaco accelerato o irregolare; • forte dolore allo stomaco. <p>Se non è sicura, informi il medico in quanto alcuni di questi sintomi come la tosse o la mancanza di respiro possono essere scambiati per una condizione più lieve come un'infezione delle vie respiratorie (ad es., un "comune raffreddore").</p>	Embolia polmonare

<p>Sintomi che si verificano più frequentemente in un occhio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • perdita immediata della visione o • annebbiamento della vista senza dolore che può progredire fino alla perdita della visione. 	Trombosi della vena retinica (coagulo di sangue nell'occhio)
<ul style="list-style-type: none"> • dolore, fastidio, sensazione di pressione o di pesantezza al torace; • sensazione di schiacciamento o di pienezza al torace, a un braccio o sotto lo sterno; • sensazione di pienezza, indigestione o soffocamento; • fastidio alla parte superiore del corpo, che si irradia a schiena, mascella, gola, braccia e stomaco; • sudorazione, nausea, vomito o capogiri; • estrema debolezza, ansia o respiro affannoso; • battiti cardiaci accelerati o irregolari. 	Attacco cardiaco
<ul style="list-style-type: none"> • intorpidimento o debolezza improvvisa del viso, di un braccio o di una gamba, soprattutto su un lato del corpo; • improvvisa confusione, difficoltà a parlare o a comprendere; • improvvisa difficoltà a vedere con uno o con entrambi gli occhi; • improvvisa difficoltà a camminare, capogiri, perdita dell'equilibrio o della coordinazione; • improvviso mal di testa, grave o prolungato, senza causa nota; • perdita di coscienza o svenimento con o senza crisi convulsive. <p>Talvolta i sintomi di ictus possono essere brevi, con un recupero quasi immediato e completo, ma deve comunque rivolgersi urgentemente a un medico in quanto potrebbe essere a rischio di un altro ictus.</p>	Ictus
<ul style="list-style-type: none"> • gonfiore e colorazione blu pallida ad una estremità; • forte dolore allo stomaco (addome acuto). 	Coaguli sanguigni che bloccano altri vasi sanguigni

COAGULI DI SANGUE IN UNA VENA

Cosa può accadere se si forma un coagulo di sangue in una vena?

- L'uso di contraccettivi ormonali in associazione è stato correlato a un aumento del rischio di formazione di coaguli di sangue nelle vene (trombosi venosa). Questi effetti collaterali, però, sono rari. Nella maggior parte dei casi essi si manifestano nel primo anno di utilizzo di un contraccettivo ormonale combinato.
- Se un coagulo di sangue si forma in una vena della gamba o del piede, può causare una trombosi venosa profonda (TVP).
- Se un coagulo di sangue si sposta dalla gamba e si localizza nel polmone, può causare un'embolia polmonare.
- Molto raramente un coagulo può formarsi in un altro organo come l'occhio (trombosi della vena retinica).

Quando è massimo il rischio di sviluppare un coagulo sanguigno in una vena?

Il rischio di sviluppare un coagulo di sangue in una vena è massimo durante il primo anno in cui si assume per la prima volta un contraccettivo ormonale combinato. Il rischio può essere anche superiore se si ricomincia ad assumere un contraccettivo ormonale combinato (lo stesso farmaco o un farmaco diverso) dopo una pausa di 4 o più settimane.

Dopo il primo anno, il rischio si riduce ma è sempre leggermente superiore che se non si stesse utilizzando un contraccettivo ormonale combinato.

Quando si interrompe l'assunzione di EVRA, il rischio di sviluppare un coagulo sanguigno torna ai livelli normali entro alcune settimane.

Qual è il rischio di sviluppare un coagulo sanguigno?

Il rischio dipende dal suo rischio naturale di TEV e dal tipo di contraccettivo ormonale combinato che sta assumendo.

Il rischio globale di sviluppare un coagulo sanguigno nella gamba o nel polmone (TVP o EP) con EVRA è basso.

- Su 10.000 donne che non usano alcun contraccettivo ormonale combinato e che non sono in gravidanza, circa 2 svilupperanno un coagulo sanguigno in un anno.
- Su 10.000 donne che usano un contraccettivo ormonale combinato contenente levonorgestrel, noretisterone o norgestimato, circa 5-7 svilupperanno un coagulo sanguigno in un anno.
- Su 10.000 donne che usano un contraccettivo ormonale combinato contenente etonorgestrel o norelgestromina, come EVRA, circa 6-12 svilupperanno un coagulo sanguigno in un anno.
- Il rischio che si formi un coagulo sanguigno dipende dalla sua anamnesi medica (vedere "Fattori che aumentano il rischio di sviluppare un coagulo sanguigno" di seguito).

	Rischio di sviluppare un coagulo sanguigno in un anno
Donne che non usano una pillola/un cerotto/un anello ormonale combinato e che non sono in gravidanza	Circa 2 donne su 10.000
Donne che usano una pillola contraccettiva ormonale combinata contenente levonorgestrel, noretisterone o norgestimato	Circa 5-7 donne su 10.000
Donne che usano EVRA	Circa 6-12 donne su 10.000

Fattori che aumentano il rischio di sviluppare un coagulo di sangue in una vena

Il rischio di sviluppare un coagulo di sangue con EVRA è basso ma alcune condizioni ne causano un aumento. Il suo rischio è maggiore:

- se è fortemente sovrappeso (indice di massa corporea o IMC superiore a 30 kg/m²);
- se un suo parente stretto ha avuto un coagulo di sangue in una gamba, nel polmone o in un altro organo in giovane età (inferiore a circa 50 anni). In questo caso lei potrebbe avere un disturbo ereditario della coagulazione del sangue;
- se deve sottoporsi a un'operazione o se deve restare coricata per un lungo periodo a causa di una lesione o di una malattia o se ha una gamba ingessata. Potrebbe essere necessario interrompere l'assunzione di EVRA alcune settimane prima dell'intervento o nel periodo in cui è meno mobile. Se deve interrompere l'assunzione di EVRA, chieda al medico quando può iniziare a prenderlo nuovamente;
- quando invecchia (soprattutto oltre i 35 anni);
- se ha partorito meno di alcune settimane fa.

Il rischio di sviluppare un coagulo sanguigno aumenta quando lei presenta più condizioni di questo tipo.

I viaggi in aereo (di durata >4 ore) possono aumentare temporaneamente il rischio che si formi un coagulo sanguigno, soprattutto se lei ha alcuni degli altri fattori di rischio elencati.

È importante che informi il medico se una qualsiasi di queste condizioni si applica al suo caso, anche se non ne è sicura. Il medico può decidere di farle interrompere l'assunzione di EVRA.

Informi il medico se una qualsiasi delle condizioni di cui sopra cambia mentre sta usando EVRA, ad esempio se un parente stretto presenta una trombosi senza alcun motivo noto o se aumenta molto di peso.

COAGULI DI SANGUE IN UN'ARTERIA

Cosa può accadere se si forma un coagulo di sangue in un'arteria?

Come i coaguli di sangue in una vena, i coaguli in un'arteria possono causare problemi gravi, ad esempio, possono causare un attacco cardiaco o un ictus.

Fattori che aumentano il rischio di sviluppare un coagulo di sangue in un'arteria

È importante osservare che il rischio di attacco cardiaco o di ictus associato all'uso di EVRA è molto basso ma può aumentare:

- all'aumentare dell'età (oltre i 35 anni);
- se **fuma**. Quando usa un contraccettivo ormonale in associazione come EVRA è consigliabile che smetta di fumare. Se non riesce a smettere di fumare e se ha più di 35 anni, il medico può consigliarle di usare un tipo diverso di contraccettivo;
- se è sovrappeso;
- se ha la pressione sanguigna alta;
- se un suo parente stretto ha avuto un attacco cardiaco o un ictus in giovane età (inferiore a circa 50 anni). In questo caso potrebbe anche lei presentare un rischio elevato di attacco cardiaco o ictus;
- se lei, o un suo parente stretto, ha un livello elevato di grassi nel sangue (colesterolo o trigliceridi);
- se soffre di emicrania, specialmente di emicrania con aura;
- se ha qualche problema al cuore (disturbo valvolare, un disturbo del ritmo cardiaco chiamato fibrillazione atriale);
- se ha il diabete.

Se presenta più di una di queste condizioni o se una di esse è particolarmente grave, il rischio di sviluppare un coagulo sanguigno può essere ancora superiore.

Informi il medico se una qualsiasi delle condizioni di cui sopra cambia mentre sta usando EVRA, ad esempio se inizia a fumare, se un parente stretto presenta una trombosi senza alcun motivo noto o se aumenta molto di peso.

Disordini psichiatrici

Alcune donne che usano contraccettivi ormonali tra cui EVRA, hanno segnalato depressione o umore depresso. La depressione può essere grave e, a volte, può portare a idee suicide. Se si manifestano cambiamenti d'umore e sintomi depressivi, si rivolga al più presto al medico per ricevere ulteriori consigli medici.

In aggiunta, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere, prima di usare EVRA se ha una qualsiasi delle seguenti condizioni, oppure se si sviluppa o si manifesta un peggioramento di queste:

- se pensa di essere in stato di gravidanza
- se ha mal di testa che peggiorano o si manifestano più spesso
- se pesa 90 kg o più
- se ha pressione sanguigna alta o pressione sanguigna che si tende ad aumentare
- se ha una malattia della colecisti inclusi i calcoli biliari od infiammazione della colecisti
- se ha una malattia del sangue chiamata "porfria"
- se ha una malattia del sistema nervoso che provoca movimenti improvvisi del corpo chiamata "corea di Sydenham"
- se ha avuto durante la gravidanza un'eruzione cutanea con vescicole (chiamato "herpes gestationis")
- se ha perdita dell'udito
- se ha il diabete
- se ha la depressione

- se ha epilessia o ogni altra condizione che può causare crisi (convulsioni)
- se ha problemi al fegato che includono ingiallimento della pelle e della parte bianca degli occhi (itterizia)
- se ha o ha avuto “macchie gravidiche”. Si tratta di chiazze o macchie di colore giallo-bruno, specialmente sul viso (chiamate “cloasma”). Tali macchie potrebbero non scomparire completamente dopo l’interruzione di EVRA. Protegga la pelle dalla luce solare o dalle radiazioni ultraviolette. Ciò può aiutare a prevenire la comparsa di queste macchie o prevenire un loro peggioramento
- se ha problemi ai reni.

Se non è sicura se una delle condizioni sopra elencate si possa riferire a lei, si rivolga al medico o al farmacista prima di usare EVRA.

Malattie trasmesse sessualmente

Questo medicinale non la proteggerà dall’infezione da HIV (AIDS) o da qualsiasi altra malattia trasmessa sessualmente. Queste includono clamidia, herpes genitale, verruche genitali, gonorrea, epatite B, sifilide. Usi sempre i preservativi per proteggersi da tali malattie.

Esami clinici

Se deve fare un esame del sangue o delle urine, dica al medico o alla persona che ritira il campione biologico da esaminare, che sta utilizzando EVRA, in quanto i contraccettivi ormonali possono influenzare alcuni risultati delle analisi.

Bambini e adolescenti

EVRA non è stato studiato in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. EVRA non deve essere usato in bambine e adolescenti che non hanno ancora avuto il primo ciclo mestruale.

Altri medicinali ed EVRA

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non usi EVRA se ha l'epatite C e sta assumendo dei medicinali contenenti ombitasvir / paritaprevir / ritonavir, dasabuvir, glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in quanto questi prodotti possono causare aumenti dei risultati degli esami del sangue della funzionalità epatica (aumento dell’enzima ALT del fegato). Il medico le prescriverà un altro tipo di contraccettivo prima di iniziare il trattamento con questi medicinali. Potrà iniziare nuovamente ad utilizzare EVRA circa 2 settimane dopo il termine del trattamento. Vedere la sezione “Non usi EVRA”.

Alcuni medicinali e rimedi a base di piante medicinali possono compromettere l’efficacia di EVRA. In questo caso lei potrebbe andare incontro ad una gravidanza o sperimentare sanguinamento inaspettato.

Questi includono medicinali usati per il trattamento di:

- alcuni medicinali antiretrovirali usati per il trattamento dell’HIV /AIDS e le infezioni da virus dell’epatite C (cosiddetti inibitori della proteasi e inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa come ritonavir, nevirapina, efavirenz)
- medicinali usati per curare le infezioni (come rifampicina e griseofulvina)
- medicinali per il trattamento delle convulsioni (come barbiturici, topiramato, fenitoina, carbamazepina, primidone, ossicarbazepina e felbamato)
- bosentan (un medicinale per il trattamento della pressione sanguigna elevata nelle arterie polmonari)
- l’erba di San Giovanni (iperico) (un rimedio a base di piante medicinali usato per la depressione).

Se lei assume uno di questi medicinali, deve usare anche un metodo contraccettivo supplementare (per esempio preservativo, diaframma o schiuma spermicida). L’effetto di interferenza di alcuni di questi

medicinali può durare fino a 28 giorni dopo che lei ha smesso di prenderli. Chieda al medico o al farmacista informazioni su un altro metodo contraccettivo se usa EVRA in concomitanza a uno qualsiasi dei medicinali sopra riportati.

EVRA potrebbe diminuire l'effetto di alcuni medicinali come:

- medicinali contenenti ciclosporina
- lamotrigina, un medicinale usato per l'epilessia – ciò può aumentare il rischio di crisi (convulsioni)

Il medico può avere la necessità di aggiustare la dose degli altri medicinali. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Gravidanza e allattamento

- Non usi questo medicinale se è in gravidanza o pensa di esserlo
- Smetta subito di usare questo medicinale in caso di gravidanza
- Non usi questo medicinale se sta allattando o prevede di allattare

Se è in corso una gravidanza o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Lei può guidare veicoli ed utilizzare macchinari mentre sta usando questo medicinale.

Rischi associati all'uso di contraccettivi ormonali combinati

Le seguenti informazioni si basano sulle informazioni riguardanti le pillole contraccettive combinate. Poiché il cerotto transdermico EVRA contiene ormoni simili a quelli usati nelle pillole contraccettive combinate, è probabile che abbia anche gli stessi rischi. Tutte le pillole contraccettive combinate presentano dei rischi che possono causare disabilità o morte.

Non è stato provato che un cerotto transdermico come EVRA sia più sicuro rispetto ad una pillola contraccettiva ormonale combinata assunta per bocca.

Contraccettivi ormonali combinati e cancro

Cancro della cervice

Il cancro della cervice si verifica con più frequenza nelle donne che assumono i contraccettivi ormonali combinati. Comunque, ciò può essere dovuto ad altre cause, fra cui le malattie trasmesse sessualmente.

Cancro al seno

È stato osservato che donne che usano i contraccettivi ormonali combinati sviluppano cancro al seno con una frequenza superiore rispetto a quelle che non ne usano. Comunque, è possibile che il contraccettivo ormonale combinato non sia la causa di ciò. Potrebbe darsi che le donne che assumono contraccettivi ormonali combinati si facciano visitare più spesso dal medico. Questo potrebbe far sì che ci siano più possibilità di diagnosticare un cancro al seno. L'aumento del rischio di cancro al seno si riduce gradualmente una volta cessato l'uso dei contraccettivi ormonali combinati. Dopo dieci anni, le possibilità di comparsa di cancro al seno sono uguali a quelle delle donne che non hanno mai usato contraccettivi ormonali combinati.

Cancro al fegato

Raramente sono stati riportati casi non-cancerosi e, ancora più raramente, casi cancerosi di tumori del fegato in donne che usavano i contraccettivi ormonali combinati. Questo tipo di tumore può causare emorragia interna, con forti dolori addominali. Se ciò accade, contatti immediatamente il medico.

3. Come usare EVRA

Usi sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico o del farmacista.

- Se non lo fa potrebbe correre un rischio maggiore di avere una gravidanza.
- Se non è sicura consulti il medico o il farmacista.
- Tenga altri contraccettivi non ormonali (ad esempio preservativo, schiuma o spugna spermicida) come metodi di riserva, in caso di errori durante l'uso del cerotto.

Quanti cerotti utilizzare

- settimane 1, 2 e 3: applichi un solo cerotto e lo tenga esattamente per sette giorni.
- settimana 4: non utilizzi il cerotto in questa settimana.

Se non ha usato un contraccettivo ormonale durante il ciclo precedente

- Può iniziare questo medicinale il primo giorno del prossimo ciclo.
- Se dall'inizio del ciclo sono trascorsi uno o più giorni, si rivolga al medico circa l'utilizzo temporaneo di un contraccettivo non ormonale.

Se passa dalla pillola contraccettiva orale ad EVRA

Se sta passando da una pillola contraccettiva orale ad EVRA:

- aspetti le mestruazioni
- applichi il primo cerotto durante le prime 24 ore delle mestruazioni.

Se il cerotto viene applicato dopo il Giorno 1 delle mestruazioni:

- usi anche un contraccettivo non ormonale fino al Giorno 8, ossia quando cambierà il cerotto.

Se le mestruazioni non dovessero comparire entro 5 giorni dall'assunzione dell'ultima pillola contraccettiva, ne parli con il medico prima di iniziare ad usare questo medicinale.

Se passa dalla pillola a base di solo progestinico, da un impianto o da un metodo iniettabile ad EVRA

- Può iniziare questo medicinale in qualsiasi giorno dopo l'interruzione della pillola a base di solo progestinico o il giorno di rimozione dell'impianto o nel giorno prefissato per l'iniezione successiva
- Il primo giorno dopo aver smesso di usare la pillola a base di solo progestinico, o dopo aver rimosso l'impianto o il giorno prefissato per l'iniezione successiva, applichi il cerotto
- Usi anche un contraccettivo non ormonale fino al Giorno 8, ossia quando cambierà il cerotto.

Dopo un aborto spontaneo o un aborto indotto *prima* di 20 settimane di gravidanza

- Si rivolga al medico.
- Può iniziare subito questo medicinale.

Se sono trascorsi uno o più giorni dall'aborto spontaneo o dall'aborto indotto quando inizia questo medicinale, si rivolga al medico circa l'utilizzo temporaneo di un contraccettivo non ormonale.

Dopo un aborto spontaneo o un aborto indotto *dopo* 20 settimane di gravidanza

- Si rivolga al medico.
- Può decidere di iniziare questo medicinale al Giorno 21 dopo l'aborto indotto o l'aborto spontaneo, o il primo giorno del ciclo mestruale, secondo ciò che accade prima.

Dopo il parto

- Si rivolga al medico.
- Se ha avuto un bambino e non sta allattando, non deve usare questo medicinale prima di quattro settimane dopo il parto.

- Se inizia più di quattro settimane dopo il parto, usi un altro contraccettivo non ormonale in aggiunta a questo medicinale per i primi 7 giorni.
- Se ha avuto rapporti sessuali dopo il parto, attenda il primo ciclo mestruale o consulti il medico per assicurarsi di non essere incinta prima di iniziare questo medicinale.

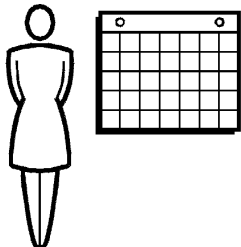
Se sta allattando

- Si rivolga al medico.
- Non usi questo medicinale durante l'allattamento o se ha intenzione di allattare al seno (vedere paragrafo 2 gravidanza e allattamento).

Importanti informazioni da considerare durante l'uso del cerotto

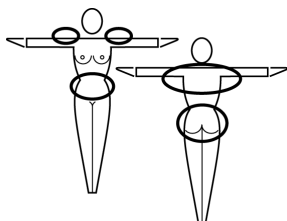
- Cambi EVRA lo stesso giorno di ciascuna settimana. Il cerotto è formulato per agire nell'arco dei 7 giorni.
- Non lasci mai passare più di 7 giorni consecutivi senza usare il cerotto.
- Usi un solo cerotto alla volta.
- Non tagli o manometta il cerotto in alcun modo.
- Eviti di applicare il cerotto su pelle arrossata, irritata o che presenta tagli.
- Il cerotto deve aderire completamente alla pelle per poter agire in modo corretto.
- Prema con fermezza il cerotto fino a quando i suoi bordi non aderiscono bene.
- Non usi creme, oli, lozioni, talco o trucco sulla pelle dove sta applicando il cerotto, oppure in prossimità del cerotto che ha applicato. Questo, infatti, potrebbe portare al distacco del cerotto.
- Non applichi un nuovo cerotto sulla stessa identica area di pelle del cerotto che ha appena tolto. In caso contrario, vi saranno maggiori possibilità di irritazione.
- Controlli ogni giorno per assicurarsi che il cerotto non si sia staccato.
- Non smetta di usare i cerotti, anche se ha rapporti sessuali solo di rado.

COME USARE IL CEROTTO



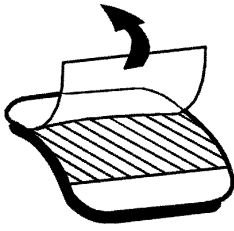
Se usa per la prima volta EVRA, aspetti il giorno in cui ha le mestruazioni.

- Applichi il primo cerotto durante le prime 24 ore delle mestruazioni
- Se il cerotto viene applicato dopo il Giorno 1 delle mestruazioni, lei dovrà usare un metodo contraccettivo di tipo non ormonale fino al Giorno 8, quando cambierà il cerotto
- **Il giorno in cui applica il primo cerotto sarà il Giorno 1. Il 'Giorno di Sostituzione del Cerotto' sarà quindi questo stesso giorno, tutte le settimane.**



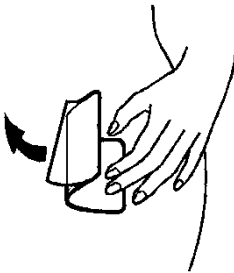
Scelga un punto del corpo su cui applicare il cerotto.

- Applichi sempre il cerotto sulla pelle pulita, asciutta e senza peli
- Applichi il cerotto su natiche, addome, sull'esterno della parte alta del braccio oppure sulla parte alta della schiena, in un punto in cui non verrà sfregato da indumenti stretti
- **Non applichi mai il cerotto sul seno.**



Usando le dita, apra la bustina in carta di alluminio.

- La apra strappandola lungo il bordo (non usi le forbici)
- Ora prenda saldamente un angolo del cerotto e lo tolga delicatamente dalla bustina
- Noti la presenza di una pellicola protettiva trasparente sul cerotto
- **Talvolta i cerotti possono aderire all'interno della bustina: faccia attenzione a non staccare accidentalmente la pellicola trasparente mentre sfila il cerotto**
- Ora, come indicato nella figura, stacchi metà della pellicola protettiva trasparente
- Eviti di toccare la superficie adesiva.



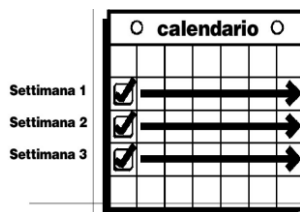
Metta il cerotto sulla pelle.

- Solo dopo, stacchi l'altra metà della pellicola protettiva
- Prema forte sul cerotto col palmo della mano, per 10 secondi
- Si assicuri che i bordi aderiscano bene.



Indossi il cerotto per 7 giorni (una settimana).

- Il 'Giorno di Sostituzione del Cerotto', ossia il Giorno 8, tolga il cerotto usato
- Applichi immediatamente un nuovo cerotto.

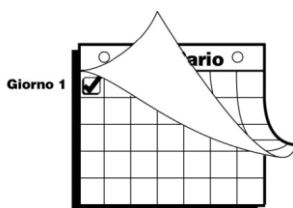


- Il Giorno 15 (Settimana 3) tolga il cerotto usato
- Applichi un cerotto nuovo
- In tutto sono tre le settimane in cui si indossano i cerotti.
- **Per evitare irritazioni, non applichi il nuovo cerotto esattamente sullo stesso punto del cerotto precedente.**



Non usi alcun cerotto la Settimana 4 (dal Giorno 22 al Giorno 28).

- **Lei dovrebbe avere le mestruazioni in questo periodo di tempo**
- Durante questa settimana sarà protetta dalla gravidanza, ma solo se inizia ad usare in tempo il cerotto successivo.



Per iniziare il ciclo successivo di quattro settimane

- Applichi un nuovo cerotto il normale 'Giorno di Sostituzione del Cerotto', ossia il giorno seguente al Giorno 28
- **Non è importante il giorno in cui iniziano o terminano le mestruazioni.**

Se vuole cambiare il "Giorno di Sostituzione del Cerotto" con un altro giorno della settimana, ne parli col medico.

E' necessario che completi il ciclo in corso e che rimuova il terzo cerotto nel giorno corretto. Durante la Settimana 4 può scegliere un nuovo 'Giorno di Sostituzione del Cerotto' e applicare il primo cerotto quel giorno. Non deve stare più di 7 giorni consecutivi senza indossare il cerotto.

Se desidera ritardare le mestruazioni, applichi un cerotto anche all'inizio della Settimana 4 (Giorno 22). Potrà avere spotting o un sanguinamento intermestruale. Non indossi più di 6 cerotti consecutivi (quindi per non più di 6 settimane). Se ha indossato 6 cerotti consecutivi (quindi per 6 settimane consecutive), non applichi il cerotto della Settimana 7. Dopo 7 giorni senza cerotto, applichi un nuovo cerotto e ricominci il ciclo considerando quello come il Giorno 1. Consulti il medico prima di decider di ritardare le mestruazioni.

Attività quotidiane durante l'uso del cerotto

- **Le normali attività, come fare il bagno, la doccia, la sauna o fare esercizio fisico, non dovrebbero avere effetti sull'efficacia del cerotto**
- **Il cerotto è formulato per rimanere in posizione durante questi tipi di attività**
- **Tuttavia, si consiglia di controllare che il cerotto non si sia staccato dopo aver preso parte a queste attività.**

Se deve applicare il cerotto in una nuova posizione in un giorno diverso dal suo "Giorno di Sostituzione del Cerotto"

Se il cerotto che sta usando diventa scomodo o causa irritazione:

- **può staccarlo e sostituirlo con un nuovo cerotto applicato in un punto diverso, fino al prossimo "Giorno di Sostituzione del Cerotto"**
- **lei deve usare un solo cerotto alla volta.**

Se trova difficile ricordarsi di cambiare il cerotto EVRA

- **Parli con il medico, il farmacista o con l'operatore sanitario di come si possa rendere più facile la sostituzione dei cerotti, oppure della possibilità di usare un altro metodo contraccettivo.**

Se il cerotto si sta staccando oppure si è staccato

Da meno di un giorno (fino a 24 ore):

- cerchi subito di riapplicarlo o di applicare immediatamente un nuovo cerotto.
- non occorre alcun metodo contraccettivo supplementare.
- **il 'Giorno di Sostituzione del Cerotto' deve rimanere lo stesso.**
- non cerchi di riapplicare un cerotto se:
 - non aderisce più
 - si è attaccato a se stesso o ad un'altra superficie
 - ad esso hanno aderito altri materiali
 - è la seconda volta che si allenta o stacca.
- Non usi nastri adesivi o fasciature per tenere in posizione il cerotto.
- Se non è possibile riapplicarlo, applicare immediatamente un cerotto nuovo.

Da più di un giorno (24 ore o più) oppure se non è sicura da quanto tempo:

- **inizi immediatamente un nuovo ciclo di quattro settimane** applicando un nuovo cerotto.
- ora avrà un nuovo Giorno 1 e un nuovo 'Giorno di Sostituzione del Cerotto'.
- per la prima settimana del nuovo ciclo dovrà usare anche un metodo di contraccezione non ormonale.

Potrebbe verificarsi una gravidanza se non segue queste istruzioni.

Se dimentica di sostituire il cerotto transdermico

All'inizio di un qualunque ciclo di applicazione del cerotto (Settimana 1 (Giorno 1)):

Se dimentica di applicare il cerotto, **potrebbe correre un rischio particolarmente alto di rimanere incinta.**

- Dovrà quindi usare in aggiunta un metodo contraccettivo non ormonale per una settimana.
- Applichi il primo cerotto del nuovo ciclo non appena si ricorda.
- Ora avrà un nuovo 'Giorno di Sostituzione del Cerotto' e un nuovo Giorno 1.

Nel mezzo del ciclo di applicazione del cerotto (Settimana 2 o Settimana 3):

Se dimentica di sostituire il cerotto per **uno o due giorni** (fino a 48 ore):

- applichi un nuovo cerotto non appena si ricorda.
- applichi il successivo cerotto nel normale 'Giorno di Sostituzione del Cerotto'.

Non occorre ulteriore contraccezione.

Per oltre due giorni (48 ore o più):

- se dimentica di sostituire il cerotto per **oltre 2 giorni, lei potrebbe rimanere incinta.**
- inizi un nuovo ciclo di quattro settimane non appena si ricorda, applicando un nuovo cerotto.
- ora avrà un diverso 'Giorno di Sostituzione del Cerotto' ed un nuovo Giorno 1.
- dovrà inoltre usare un metodo contraccettivo supplementare per la prima settimana del nuovo ciclo.

Al termine del ciclo di applicazione del cerotto (Settimana 4):

Se dimentica di staccare il cerotto:

- tolga il cerotto non appena si ricorda.
- inizi il ciclo seguente il normale 'Giorno di Sostituzione del Cerotto', ossia il giorno dopo il Giorno 28.

Non occorre ulteriore contraccezione.

Se non ha sanguinamento o ha sanguinamento irregolare con EVRA

Questo medicinale può causare sanguinamenti vaginali inattesi o spotting durante le settimane in cui indossa il cerotto.

- Ciò termina di solito dopo i primi cicli.
- Errori nell'uso dei cerotti possono causare spotting o leggeri sanguinamenti.
- Continui ad usare questo medicinale e se il sanguinamento dura di più dei primi tre cicli, si rivolga al medico o al farmacista.

Se le mestruazioni non compaiono durante la settimana in cui non indossa EVRA (Settimana 4), deve continuare ad applicare un nuovo cerotto il solito "Giorno di Sostituzione del Cerotto".

- Se sta usando questo medicinale correttamente e le mestruazioni sono assenti, questo non significa necessariamente che lei è incinta.
- Tuttavia, se le mestruazioni non si presentano per due cicli consecutivi, si rivolga al medico o al farmacista perché lei potrebbe essere incinta.

Se usa più EVRA di quanto deve (più di un cerotto EVRA alla volta)

Stacchi i cerotti e contatti immediatamente il medico.

L'uso di troppi cerotti potrebbe causare:

- malessere (nausea, vomito)
- sanguinamento vaginale.

Se interrompe il trattamento con EVRA

Potrebbe avere un ciclo mestruale irregolare, leggero o non averne. Ciò generalmente succede durante i primi 3 mesi, specialmente se le sue mestruazioni non erano regolari prima che iniziasse ad usare questo medicinale.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, specialmente se grave e persistente, o se nota un qualche cambiamento nella sua salute che pensa potrebbe essere dovuto a EVRA, informi il medico.

Contatti immediatamente il medico, se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi di angioedema: gonfiore di viso, lingua e/o gola e/o difficoltà a inghiottire o possibile orticaria, con respirazione difficoltosa (vedere anche il paragrafo "Avvertenze e precauzioni").

Un maggior rischio di sviluppare coaguli di sangue nelle vene [tromboembolia venosa (TEV)] o coaguli di sangue nelle arterie [tromboembolia arteriosa (TEA)] è presente in tutte le donne che prendono contraccettivi ormonali combinati. Per informazioni più dettagliate sui diversi rischi derivanti dall'assunzione di contraccettivi ormonali combinati, vedere paragrafo 2 "Cosa deve sapere prima di usare EVRA".

Effetti indesiderati molto comuni (si manifestano in più di 1 donna su 10):

- Mal di testa
- Nausea
- Dolorabilità mammaria.

Effetti indesiderati comuni (si manifestano in meno di 1 donna su 10):

- Infezione vaginale da lievito, a volte chiamate candidosi
- Disturbi dell'umore, come depressione, alterazioni dell'umore, sbalzi d'umore, ansia, pianto
- Capogiri
- Emicrania
- Dolore di stomaco o stomaco gonfio
- Vomito o diarrea
- Acne, eruzione cutanea, prurito o irritazione della pelle
- Spasmi muscolari
- Problemi al seno come dolore, aumento del volume mammario o noduli alla mammella
- Cambiamenti delle caratteristiche del sanguinamento mestruale, crampi dell'utero, mestruazioni dolorose, secrezioni vaginali
- Reazioni in sede di applicazione, quali arrossamento, irritazione, sensazione di prurito o eruzione cutanea
- Sensazione di stanchezza o genericamente ammalata
- Aumento di peso.

Effetti indesiderati non comuni (si manifestano in meno di 1 donna su 100):

- Reazione allergica, orticaria
- Gonfiore dovuto a ritenzione idrica
- Alti livelli di grassi nel sangue (come colesterolo o trigliceridi)
- Disturbo del sonno (insonnia)
- Calo della libido
- Eczema, arrossamento della pelle
- Produzione anomala di latte dal seno
- Sindrome premestruale

- Secchezza della vagina
- Altre reazioni in sede di applicazione del cerotto
- Gonfiore
- Pressione sanguigna alta o aumento della pressione sanguigna
- Aumento dell'appetito
- Perdita di capelli
- Sensibilità alla luce solare.

Effetti indesiderati rari (si manifestano in meno di 1 donna su 1.000):

- coaguli del sangue dannosi in una vena o in un'arteria, ad esempio:
 - in una gamba o in un piede (TVP)
 - in un polmone (EP)
 - attacco cardiaco
 - ictus
 - mini-ictus o sintomi temporanei simili a quelli dell'ictus, noti come attacco ischemico transitorio (TIA)
 - coaguli di sangue nel fegato, nello stomaco/intestino, nei reni o nell'occhio.

La possibilità di sviluppare un coagulo di sangue può essere superiore se presenta una qualsiasi altra condizione che aumenta tale rischio (vedere paragrafo 2 per maggiori informazioni sulle condizioni che aumentano il rischio di coaguli sanguigni e i sintomi di un coagulo sanguigno)

- Cancro della mammella, al collo dell'utero o al fegato
- Problemi dovuti al contatto del cerotto con la pelle, quali eruzione cutanea con vescicole o ulcere
- Tumori non-cancerosi (benigni) alla mammella o al fegato
- Fibromi uterini (utero)
- Collera o sensazione di frustrazione
- Aumento della libido
- Anomalia del gusto
- Problemi quando si indossano le lenti a contatto
- Forte e improvviso aumento della pressione sanguigna (crisi ipertensiva)
- Infiammazione della cistifellea o del colon
- Alterazione delle cellule del collo dell'utero
- Macchie brunastre o chiazze sul viso
- Calcoli biliari o blocco del dotto biliare
- Ingiallimento della pelle e della parte bianca degli occhi
- Livelli anormali di zucchero o insulina nel sangue
- Grave reazione allergica che può includere gonfiore di viso, labbra, bocca, lingua o gola e che può causare difficoltà a inghiottire o respirare
- Eruzione cutanea con noduli rossi dolenti a stinchi e gambe
- Pelle pruriginosa
- Pelle squamosa, sfaldata, pruriginosa e arrossata
- Lattazione soppressa
- Secrezioni vaginali
- Ritenzione di liquidi alle gambe
- Ritenzione di liquidi
- Gonfiore a braccia, mani, gambe o ai piedi.

Se ha disturbi allo stomaco

- La quantità di ormoni rilasciata da EVRA non dovrebbe essere influenzata da vomito o diarrea
- Se ha disturbi allo stomaco, non ha bisogno di usare un ulteriore metodo contraccettivo.

Lei potrebbe avere perdite, un leggero sanguinamento, dolorabilità mammaria o potrebbe avvertire malessere durante i primi 3 cicli. Normalmente il problema scompare ma, se persiste, controlli con il medico o il farmacista.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'
<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare EVRA

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione dopo "SCAD". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere i cerotti dalla luce e dall'umidità.

Non refrigerare o congelare.

I cerotti usati contengono ancora ormoni attivi. Per proteggere l'ambiente, devono essere eliminati con cura. Per l'eliminazione del cerotto usato lei dovrebbe:

- sollevare l'etichetta da utilizzare per l'eliminazione posta sulla parte esterna della bustina.
- mettere il cerotto usato all'interno dell'etichetta per l'eliminazione, aperta in modo tale che la superficie adesiva copra l'area ombreggiata.
- chiudere l'etichetta sigillando al suo interno il cerotto usato ed eliminarlo fuori dalla portata dei bambini.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene EVRA

I principi attivi sono norelgestromin ed etinilestradiolo. Ogni cerotto transdermico da 20 cm² contiene 6 mg di norelgestromin e 600 microgrammi di etinilestradiolo. I principi attivi vengono rilasciati per un periodo di 7 giorni ed ogni 24 ore vengono rilasciati una media di 203 microgrammi di norelgestromin e 34 microgrammi di etinilestradiolo.

Gli eccipienti sono: strato di rivestimento: strato esterno in polietilene pigmentato a bassa densità, strato interno in poliestere; strato intermedio: poliisobutilene/polibutene adesivo, crospondone, tessuto di poliestere non-tessuto, lattato di laurile; terzo strato: film in polietilentereftalato (PET), rivestimento in polidimetilsilossano.

Descrizione dell'aspetto di EVRA e contenuto della confezione

EVRA è un sottile cerotto transdermico in plastica beige sul quale è stampato "EVRA". Il lato adesivo va fatto aderire alla pelle dopo aver rimosso la pellicola protettiva trasparente.

EVRA è disponibile nelle seguenti confezioni: scatole contenenti 3, 9 o 18 cerotti in bustine singole rinforzate, avvolte, in gruppi da tre, in un film plastico trasparente perforato.

Non tutte le confezioni possono essere commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest
Ungheria

Produttore:

Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg, 30, B-2340 Beerse, Belgio

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungheria

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.