

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto transdermico da 20 cm<sup>2</sup> contiene 6 mg di norelgestromina (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 $\geq 90$ kg*

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

#### *Insufficienza 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 progressivo 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
- Ipsersensibilità 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 (vedere paragrafi 4.4 e 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.**

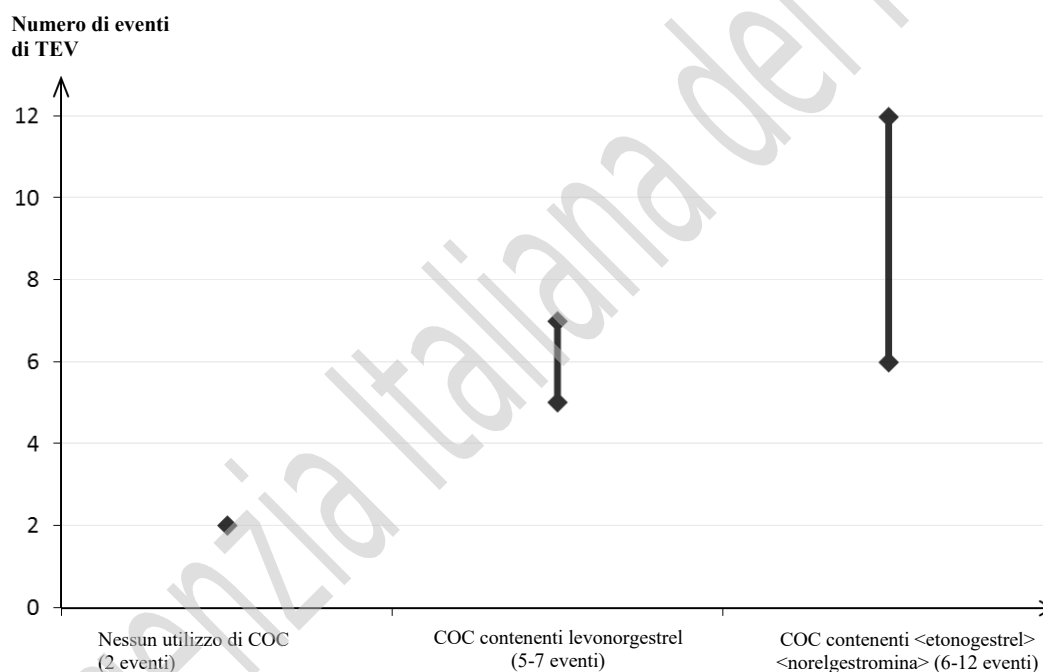
Circa 2 donne su 10.000 che non usano un COC e che non sono in gravidanza svilupperanno una TEV in un periodo di un anno. In una singola donna, però, il rischio può essere molto superiore, a seconda dei suoi fattori di rischio sottostanti (vedere oltre).

Si stima che su 10.000 donne che usano un COC a basse dosi contenente levonorgestrel, circa 6<sup>1</sup> 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.

#### *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).

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

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 <sup>2</sup> )	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore  Nota: l'immobilizzazione temporanea, inclusi i viaggi in aereo di durata >4 ore, può anche essere un fattore di rischio di TEV, specialmente in donne con altri fattori di rischio	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso del cerotto (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:

- gonfiore unilaterale della gamba e/o del piede o lungo una vena della gamba;
- dolore o sensibilità alla gamba che può essere avvertito solo in piedi o camminando;
- maggiore sensazione di calore nella gamba colpita; pelle della gamba arrossata o con colorazione anomala.

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere:

- comparsa improvvisa e inspiegata di mancanza di respiro e di respirazione accelerata;
- tosse improvvisa che può essere associata a emottisi;
- dolore acuto al torace;
- stordimento grave o capogiri;
- battito cardiaco accelerato o irregolare.



Alcuni di questi sintomi (come “mancanza di respiro” e “tosse”) sono aspecifici e possono essere interpretati erroneamente come eventi più comuni o meno gravi (ad es. infezioni delle vie respiratorie).

Altri segni di occlusione vascolare possono includere: dolore improvviso, gonfiore o colorazione blu pallida di un'estremità.

Se l'occlusione ha luogo nell'occhio i sintomi possono variare da offuscamento indolore della vista fino a perdita della vista. Talvolta la perdita della vista avviene quasi immediatamente.

#### Rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)

Studi epidemiologici hanno associato l'uso dei COC a un aumento del rischio di tromboembolie arteriose (infarto miocardico) o di incidenti cerebrovascolari (ad es. attacco ischemico transitorio, ictus). Gli eventi tromboembolici arteriosi possono essere fatali.

#### *Fattori di rischio di TEA*

Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un 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**

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

#### *Sintomi di TEA*

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

I sintomi di incidente cerebrovascolare possono includere:

- intorpidimento o debolezza improvvisa del viso, di un braccio o di una gamba, soprattutto su un lato del corpo;

- improvvisa difficoltà a camminare, capogiri, perdita dell'equilibrio o della coordinazione;
- improvvisa confusione, difficoltà di elocuzione o di comprensione;
- improvvisa difficoltà a vedere con uno o con entrambi gli occhi;
- improvvisa emicrania, grave o prolungata, senza causa nota;
- perdita di conoscenza o svenimento con o senza convulsioni.

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

I sintomi di infarto miocardico possono includere:

- dolore, fastidio, pressione, pesantezza, sensazione di schiacciamento o di pienezza al torace, a un braccio o sotto lo sterno;
- fastidio che si irradia a schiena, mascella, gola, braccia, stomaco;
- sensazione di pienezza, indigestione o soffocamento;
- sudorazione, nausea, vomito o capogiri;
- estrema debolezza, ansia o mancanza di respiro;
- battiti cardiaci accelerati o irregolari.

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 contraccettione a causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarine).

### Tumori

In alcuni studi epidemiologici si è riferito un rischio maggiore di cancro alla 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.

### Innalzamento dei valori delle ALT.

Durante gli studi clinici con pazienti in trattamento per infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con farmaci contenenti ombitasvir / paritaprevir / ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, si è verificato un aumento delle transaminasi (ALT) 5 volte maggiore rispetto al limite superiore dell'intervallo di normalità, più frequentemente nelle donne che utilizzano farmaci a base di etinilestradiolo, come i contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

### 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: ittero e/o prurito associato a colestasi; malattia della colecisti compresi colecistiti e colelitiasi; porfiria; lupus eritematoso sistemico; sindrome emolitico-uremica; corea di Sydenham; herpes gestationis; perdita di udito connessa ad otosclerosi.
- Disturbi acuti o cronici della funzione epatica potranno necessitare l'interruzione dei contraccettivi ormonali combinati, fino al ripristino ai valori normali dei marker della funzione epatica. 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 della depressione endogena, dell'epilessia, del morbo di Crohn e della colite ulcerosa.
- Occasionalmente può insorgere cloasma con l'uso della contraccezione ormonale, specialmente nelle utilizzatrici con anamnesi di cloasma gravidarum. Le utilizzatrici con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alla radiazione ultravioletta mentre usano 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 clinico, guidato dalle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dalle avvertenze (vedere paragrafo 4.4). È importante attirare l'attenzione della donna sulle informazioni relative alla trombosi venosa o arteriosa, incluso il rischio associato a 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 della necessità di leggere attentamente il foglio illustrativo e di seguirne i consigli. La frequenza e il tipo di esami devono basarsi sulle linee guida stabilite e devono adattarsi alla singola donna.

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

### Sanguinamento irregolare

Come con tutti i contraccettivi ormonali combinati, potrà verificarsi la perdita irregolare di sangue (spotting o metrorragia), particolarmente nei primi mesi di utilizzo. Per questo motivo, un'opinione medica circa la perdita irregolare di sangue avrà utilità solo dopo un periodo di adattamento di tre cicli circa. Se la metrorragia persiste, oppure se essa si verifica dopo precedenti cicli regolari, quando EVRA è stato usato al regime consigliato, occorre considerare una causa diversa da EVRA.

Considerare cause non di natura ormonale e, se necessario, prendere adeguate misure diagnostiche per escludere la presenza di patologia organica o di gravidanza. Queste misure potranno includere il raschiamento. In talune donne potrebbe non esservi emorragia da sospensione nell'intervallo senza uso del cerotto transdermico. Se EVRA è stato assunto secondo le istruzioni di cui al paragrafo 4.2, è

improbabile che la donna sia incinta. Tuttavia, se EVRA non è stato assunto in base a dette istruzioni precedentemente alla prima emorragia da sospensione saltata, oppure se la donna salta consecutivamente due emorragie da sospensione, è necessario escludere la gravidanza prima di proseguire l'uso di EVRA.

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

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

Nota: consultare le informazioni per la prescrizione dei farmaci concomitanti per identificare possibili interazioni.

##### **Interazioni farmacodinamiche**

La co-somministrazione di medicinali contenenti ombitasvir / paritaprevir / ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirina, può aumentare il rischio di avere elevati valori di ALT (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

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

L'utilizzo di EVRA può essere ripreso nuovamente 2 settimane dopo il completamento del trattamento con questo regime farmacologico 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 dell'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 mal di testa, nausea e fastidio al seno, 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 di sangue, fastidio al seno 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**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b> Frequenza	<b>Reazione avversa</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
comune	Infezioni fungine (vulvo) vaginali Candidosi vaginale
raro	Eruzione cutanea con pustole* Pustole al sito di applicazione
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</b>	
raro	Neoplasia epatica*† Cancro alla mammella*† Carcinoma della cervice*† Adenoma epatico*† Leiomioma uterino Fibroadenoma della mammella

<b><i>Disturbi del sistema immunitario</i></b>	
non comune	Ipersensibilità
raro	Reazione anafilattica*
<b><i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i></b>	
non comune	Ipercolesterolemia Ritenzione di liquidi Aumento dell'appetito
raro	Iperglicemia* Resistenza all'insulina*
<b><i>Disturbi psichiatrici</i></b>	
comune	Disturbi dell'umore, affettivi ed ansia
non comune	Insonnia Diminuzione della libido
raro	Collera* Frustrazione* Aumento della libido
<b><i>Patologie del sistema nervoso</i></b>	
molto comune	Mal di testa
comune	Emicrania Capogiri
raro	Accidente cerebrovascolare**† Emorragia cerebrale*† Anomalie del gusto *
<b><i>Patologie dell'occhio</i></b>	
raro	Intolleranza alle lenti a contatto*
<b><i>Patologie cardiache</i></b>	
raro	Tromboembolia arteriosa Infarto (acuto) del miocardio * †
<b><i>Patologie vascolari</i></b>	
non comune	Iperensione
raro	Crisi ipertensive* Trombosi arteriosa**† Trombosi venosa**† Trombosi*† Tromboembolia venosa
<b><i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i></b>	
raro	Trombosi polmonare (arteria)* † Embolismo polmonare†
<b><i>Patologie gastrointestinali</i></b>	
molto comune	Nausea
comune	Dolore addominale Vomito Diarrea Gonfiore addominale
raro	Colite*

<b>Patologie epatobiliari</b>	
raro	Colecistite Colelitiasi† Lesioni epatiche* Ittero colestatico*† Colestasi*†
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
comune	Acne Eruzione cutanea Prurito Reazione della cute Irritazione della cute
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 (eritematosa, pruriginosa) Dermatite seborroica*
<b>Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo</b>	
comune	Spasmi muscolari
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
molto comune	Fastidio al seno
comune	Dismenorrea Sanguinamento vaginale e disturbi mestruali**† Spasmi uterini Disturbi mammari Perdite vaginali
non comune	Galattorrea Sindrome premestruale Secchezza vaginale
raro	Displasia della cervice* Soppressione della lattazione* Perdite dai genitali
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
comune	Malessere Affaticamento Reazioni al sito di applicazione (eritema, irritazione, prurito, eruzione cutanea)
non comune	Edema generalizzato Edema periferico Reazioni al sito di applicazione**



raro	Edema facciale* Edema improntabile* Gonfiore Reazioni al sito di applicazione (ad es., ascesso, erosioni) Edema Localizzato*
<b>Esami diagnostici</b>	
comune	Aumento di peso
non comune	Aumento della pressione sanguigna Disturbi dei livelli plasmatici dei lipidi**
raro	Diminuzione dei livelli di glucosio nel sangue*† Anormale livello di glucosio nel sangue*†

\* 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 contraccezione 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, 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 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<sub>ss</sub>) 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<sub>ss</sub> e l'AUC sia per la norelgestromina 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 di polietilene pigmentato a bassa densità  
strato interno di poliestere.

#### Strato intermedio

poliisobutilene/polibutene adesivo  
crospovidone

tessuto di poliestere non tessuto  
lattato laurilico.

#### Terzo strato

pellicola di polietilentereftalato (PET)  
rivestimento di 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**

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL N.V.  
Turnhoutseweg, 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

**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: 22 Agosto 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

**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 stabiliti nell'elenco delle date di riferimento dell'Unione (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della direttiva 2001/83 / CE e tutti gli aggiornamenti successivi pubblicati sulla rete europea di medicinali portale.

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

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

Non pertinente.