

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enciela 60 microgrammi/24 ore + 13 microgrammi/24 ore cerotto transdermico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun cerotto transdermico da 11 cm² contiene 2,10 mg di gestodene e 0,55 mg di etinilestradiolo.

Ciascun cerotto transdermico rilascia 60 microgrammi di gestodene ogni 24 ore e 13 microgrammi di etinilestradiolo (equivalenti a una dose orale di 20 microgrammi) ogni 24 ore.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

Cerotto transdermico sottile, a matrice, formato da cinque strati.

Il cerotto è rotondo, trasparente e ha una superficie di 11 cm². Sul suo lato adesivo il cerotto è ricoperto da uno rivestimento protettivo trasparente, lucido, di forma quadrata, suddiviso in due parti.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccezione ormonale femminile.

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

La decisione di prescrivere Enciela 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 ad Enciela e quello associato ad altri contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Enciela viene usato in cicli di 28 giorni (4 settimane):

per tre settimane consecutive (21 giorni) viene applicato un nuovo cerotto alla settimana e il cerotto usato viene rimosso. Nella quarta settimana non viene applicato alcun cerotto. Durante questo periodo dovrebbe iniziare un'emorragia da sospensione. Una settimana dopo la rimozione dell'ultimo cerotto, inizia un nuovo ciclo di 4 settimane applicando un nuovo cerotto (lo stesso giorno della settimana in cui è stato applicato il cerotto precedente, il "Giorno di sostituzione del cerotto"), indipendentemente dal fatto che

l'usuale emorragia da sospensione sia ancora in corso o sia terminata. Vedere "Controllo ridotto del ciclo" al paragrafo 4.4 nel caso in cui non si verifichi l'usuale emorragia da sospensione. Per lo schema preciso relativo a quando applicare/rimuovere un cerotto, vedere "Giorno di sostituzione del cerotto" al paragrafo "Come usare Enciela".

Quando iniziare a usare Enciela per la prima volta

- Nessun contraccettivo ormonale usato (nel mese precedente)

Il cerotto deve essere applicato il primo giorno del ciclo naturale della donna (cioè il primo giorno del suo flusso mestruale). È possibile iniziare anche nei giorni 2-5 ma durante il primo ciclo è necessario un metodo di barriera per i 7 giorni in cui si indossa il primo cerotto.

- Passaggio da un contraccettivo ormonale combinato (contraccettivo orale combinato, anello vaginale o un altro cerotto transdermico)

Il cerotto deve essere applicato preferibilmente il giorno successivo all'ultima compressa contenente ormoni del contraccettivo orale combinato, ma al massimo il giorno successivo al termine dell'intervallo usuale senza compresse o con compresse senza ormoni del contraccettivo orale combinato.

Quando si passa ad Enciela da un anello vaginale o da un altro cerotto transdermico, la donna deve preferibilmente applicare il cerotto il giorno della rimozione dell'ultimo anello o cerotto di una confezione, ma al massimo quando sarebbe stata prevista l'applicazione successiva.

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

La donna può effettuare il passaggio ad Enciela dalla pillola a base di solo progestinico in qualsiasi giorno (da un contraccettivo impiantabile o da un IUS il giorno della rimozione, da un contraccettivo iniettabile quando sarebbe stata prevista l'iniezione successiva). In tutti questi casi la donna deve usare in aggiunta un metodo di barriera per i 7 giorni in cui indossa il primo cerotto.

- Dopo un aborto avvenuto nel primo trimestre

L'assunzione può iniziare immediatamente. In questo caso non è necessario prendere alcuna misura contraccettiva aggiuntiva.

- Dopo il parto o un aborto avvenuto nel secondo trimestre

L'uso di Enciela dovrebbe iniziare tra il 21° e il 28° giorno dopo il parto o dopo un aborto avvenuto nel secondo trimestre. Se la donna inizia più tardi, è opportuno che usi in aggiunta un metodo di barriera per i 7 giorni in cui indossa il primo cerotto. Se avesse avuto nel frattempo rapporti sessuali, prima di iniziare effettivamente l'assunzione di Enciela la donna deve escludere una gravidanza o attendere la comparsa della prima mestruazione.

Per le donne che allattano, vedere paragrafo 4.6.

Come usare Enciela

Enciela viene usato a cicli di 28 giorni (4 settimane) (1 cerotto alla settimana per 3 settimane seguite da un intervallo di 7 giorni senza cerotto). Deve essere indossato un solo cerotto alla volta. Ogni ciclo successivo inizia immediatamente dopo l'intervallo senza cerotto del ciclo precedente, indipendentemente dal fatto che l'usuale emorragia da sospensione sia ancora in corso o sia terminata.

- Giorno di sostituzione del cerotto

Ogni nuovo cerotto deve essere applicato lo stesso giorno della settimana. Questo giorno è noto come "Giorno di sostituzione del cerotto". Ad esempio, se il primo cerotto è stato applicato di domenica, tutti i cerotti successivi dovranno essere applicati di domenica. Deve essere indossato un solo cerotto alla volta.

1°cerotto Giorno 1: applicazione del 1°cerotto (per le donne che applicano Enciela per la prima volta vedere "Quando iniziare a usare Enciela per la prima volta")

2°cerotto Giorno 8: rimozione del 1°cerotto e applicazione immediata del 2°cerotto

3°cerotto Giorno 15: rimozione del 2°cerotto e applicazione immediata del 3°cerotto

Nessun cerotto Giorno 22: rimozione del 3°cerotto (nessun cerotto nei giorni 22-28)

La rimozione del cerotto avviene sempre lo stesso giorno della settimana (“Giorno di sostituzione del cerotto”). La sostituzione del cerotto può avvenire a qualsiasi ora del “Giorno di sostituzione del cerotto”. I cicli successivi iniziano lo stesso “Giorno di sostituzione del cerotto”, dopo l’intervallo di 7 giorni senza cerotto (giorni 22-28).

- Giorni senza cerotto

Dal giorno 22 (dopo la rimozione del 3°cerotto) al giorno 28 (“Settimana quattro”) non viene indossato alcun cerotto.

In nessun caso tra un ciclo e il successivo deve verificarsi un intervallo senza cerotti superiore a 7 giorni.

Se i giorni senza cerotto sono più di sette, LA DONNA POTREBBE NON ESSERE PROTETTA DA EVENTUALI GRAVIDANZE. Appena la donna si accorge di aver saltato l’inizio di un nuovo ciclo, deve iniziarlo applicando un nuovo cerotto e per i successivi sette giorni deve usare un contraccettivo di supporto, come profilattici, spermicidi o diaframma. Come con i contraccettivi orali combinati, il rischio di ovulazione aumenta per ogni giorno trascorso dopo il periodo raccomandato senza cerotto.

Se durante tale intervallo prolungato senza cerotto si fossero avuti rapporti sessuali, si deve prendere in considerazione la possibilità di una gravidanza.

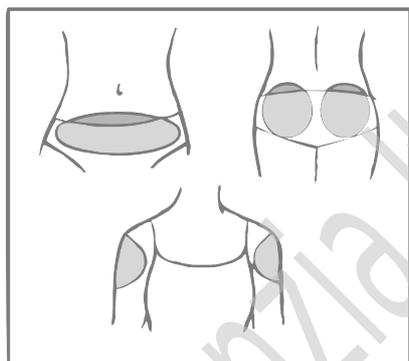
Vedere anche “Gestione dei cerotti staccati, dimenticati o non sostituiti”.

Modo di somministrazione

Via di somministrazione: uso transdermico

Dove applicare il cerotto

I cerotti devono essere applicati esclusivamente nei seguenti punti di applicazione (vedere la figura seguente): addome, glutei, esterno del braccio.



Si devono evitare le zone in cui il cerotto può essere soggetto a strofinamento (ad es. in corrispondenza della cintura di indumenti).

Il cerotto deve essere applicato su pelle pulita, asciutta, intatta, sana e preferibilmente priva di peli.

Enciela non deve essere posizionato su pelle unta, arrossata, irritata, ferita o danneggiata in qualsiasi modo.

I cerotti non devono essere applicati sul seno.

Per prevenire interferenze con le proprietà adesive di Enciela, non si devono applicare trucchi, creme, lozioni, polveri o altri prodotti topici alla zona di pelle in cui Enciela è o sarà applicato.

Le aree su cui applicare il cerotto devono essere variate. Questo risultato si ottiene usando zone diverse dello stesso punto di applicazione. Ad esempio, la donna può passare dal lato sinistro a quello destro dell’addome, dal gluteo o dal braccio sinistro a quello destro.

La donna può anche usare un diverso punto di applicazione ogni settimana (ad esempio una settimana l’esterno del braccio, la settimana successiva l’addome).

La donna deve controllare visivamente il cerotto ogni giorno per assicurarsi che continui ad aderire correttamente.

Attenzione

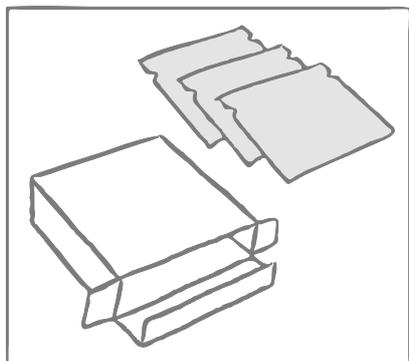
- Deve essere indossato un solo cerotto alla volta.
- Se il cerotto è applicato correttamente, la donna può fare il bagno o la doccia come al solito.
- Il cerotto trasparente è resistente agli UV/alla luce solare per cui può essere esposto alla luce solare e non deve necessariamente restare coperto dai vestiti.

In caso di irritazione cutanea

Se l'uso del cerotto causa un'irritazione fastidiosa nel punto di applicazione, rimuovere il cerotto e applicarne uno nuovo in una posizione diversa. Quel cerotto viene usato fino al successivo "Giorno di sostituzione del cerotto" programmato.

Come preparare il cerotto per l'applicazione

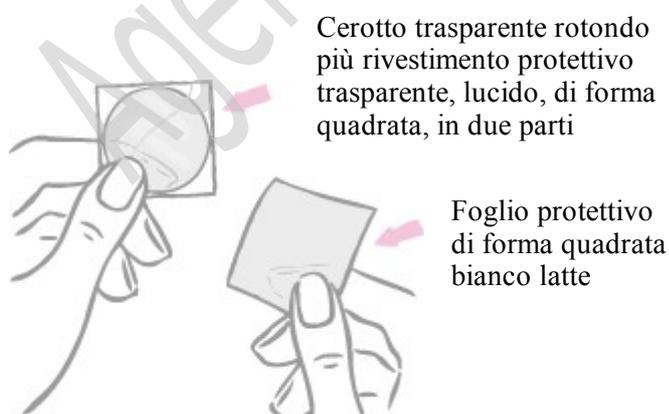
Enciela è contenuto in una scatola che include: un opuscolo più 3, 9 o 18 bustine sigillate, ognuna delle quali contiene un cerotto transdermico Enciela.



Il cerotto è rotondo e trasparente:

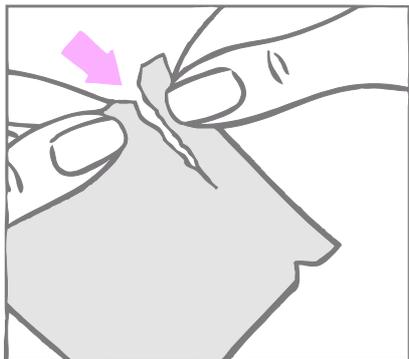
Sul suo lato adesivo il cerotto è ricoperto da un rivestimento protettivo trasparente, lucido, di forma quadrata, suddiviso in due parti. Questo rivestimento protegge il lato adesivo che contiene i componenti attivi del cerotto. Garantisce anche che la superficie adesiva venga preservata fino all'applicazione.

Sul lato opposto, il cerotto è coperto da un foglio protettivo di forma quadrata, di colore bianco latte, che impedisce al cerotto di appiccicarsi alla bustina.

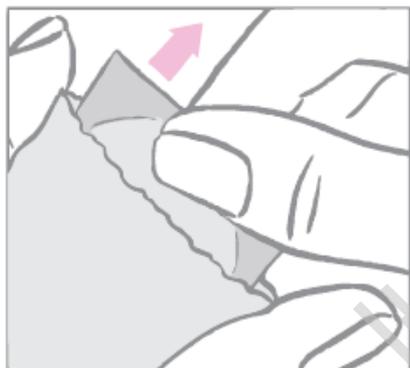


La donna deve strappare il lato superiore della bustina con le dita. Le tacche facilitano lo strappo.

La donna non deve usare forbici né tagliare, danneggiare o alterare il cerotto in alcun modo in quanto ciò potrebbe ridurne l'effetto contraccettivo.

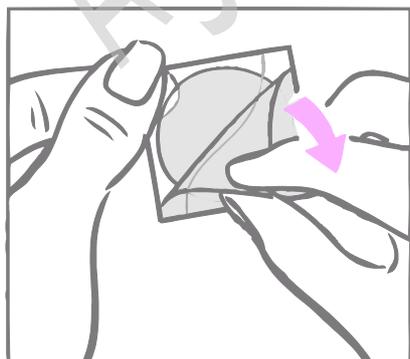


Il cerotto contraccettivo rotondo è racchiuso tra un rivestimento protettivo trasparente, lucido, di forma quadrata, suddiviso in due parti e un foglio protettivo di forma quadrata, di colore bianco latte. È importante rimuovere il cerotto dalla bustina insieme al rivestimento protettivo trasparente e al foglio protettivo bianco latte. Non gettare la bustina. La si deve conservare per smaltire il cerotto dopo l'uso.



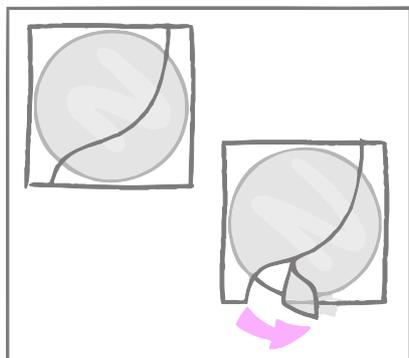
Il cerotto deve essere applicato immediatamente dopo l'apertura della bustina, nel modo seguente:

Dapprima la donna rimuove il foglio protettivo di forma quadrata e di colore bianco latte composto da una sola parte, dal lato superiore del cerotto.



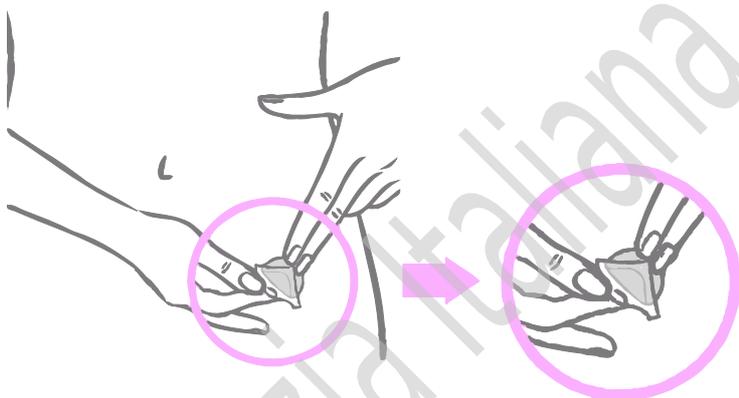
Dopo la rimozione dal cerotto, il foglio protettivo di forma quadrata e di colore bianco latte che impedisce al cerotto di appiccicarsi alla bustina deve essere smaltito.

In seguito la donna rimuove metà del rivestimento protettivo trasparente, lucido, di forma quadrata, suddiviso in due parti, che copre il lato inferiore (adesivo) del cerotto trasparente rotondo (il lato adesivo contiene i principi attivi). Deve evitare di toccare la superficie adesiva del cerotto in modo da preservare le sue capacità adesive.



Tenendo il cerotto dal bordo ancora coperto dalla seconda metà del rivestimento protettivo, posizionarlo sulla pelle nel punto in cui verrà indossato.

Con metà del cerotto incollato delicatamente al punto di applicazione, rimuovere la seconda metà del rivestimento protettivo.



La donna deve premere fermamente sul cerotto con il palmo della mano per 30 secondi, assicurandosi che i bordi siano ben incollati.



Nota: la bustina non deve essere gettata in quanto servirà per smaltire il cerotto dopo l'uso.

Smaltimento dei cerotti

Vedere paragrafo 6.6.

Gestione dei cerotti staccati, dimenticati o non sostituiti

La gestione delle deviazioni dal corretto metodo di applicazione dei cerotti si basa sulla seguente regola: Sono necessari almeno 7 giorni consecutivi con un cerotto applicato correttamente per una soppressione adeguata dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaie su cui si basa l'efficacia contraccettiva.

- Se un cerotto si è staccato parzialmente o completamente:

per meno di un giorno (fino a 24 ore)

La donna deve cercare immediatamente di riapplicarlo nello stesso punto o di sostituirlo con un nuovo cerotto. Non è necessario alcun metodo contraccettivo di supporto. Il "Giorno di sostituzione del cerotto" della donna resterà invariato.

per più di un giorno (24 ore o più),

o se la donna non è sicura del periodo in cui il cerotto è stato staccato:

POTREBBE NON ESSERE PROTETTA DA EVENTUALI GRAVIDANZE. Deve interrompere il ciclo contraccettivo in corso e iniziare immediatamente un nuovo ciclo applicando un nuovo cerotto. Vi è ora un nuovo "Giorno 1" e un nuovo "Giorno di sostituzione del cerotto". Per la prima settimana del nuovo ciclo deve essere usato un contraccettivo di supporto, come profilattici, spermicidi o diaframma.

Un cerotto non deve essere riapplicato se non è più adesivo, se si è incollato su se stesso o su un'altra superficie, se vi si è incollato dell'altro materiale o se si è precedentemente allentato o è caduto. Se un cerotto non può essere riapplicato, se ne deve applicare immediatamente uno nuovo. Per tenere Enciela in posizione non si devono usare adesivi supplementari o bende.

- Se la donna dimentica di sostituire il cerotto

all'inizio di un qualsiasi ciclo (settimana uno / giorno 1):

POTREBBE NON ESSERE PROTETTA DA EVENTUALI GRAVIDANZE. Deve applicare il primo cerotto del nuovo ciclo appena se ne ricorda. Vi è ora un nuovo "Giorno di sostituzione del cerotto" e un nuovo "Giorno 1". Per la prima settimana del nuovo ciclo la donna deve usare un contraccettivo di supporto, come profilattici, spermicidi o diaframma.

a metà del ciclo (settimana due / giorno 8 o settimana tre / giorno 15):

per uno o due giorni (fino a 48 ore),

deve applicare un nuovo cerotto immediatamente. Il cerotto successivo deve essere applicato il "Giorno di sostituzione del cerotto" abituale. Non è necessario alcun metodo contraccettivo di supporto.

per più di due giorni (48 ore o più),

POTREBBE NON ESSERE PROTETTA DA EVENTUALI GRAVIDANZE. Deve interrompere il ciclo contraccettivo in corso e iniziare immediatamente un nuovo ciclo di 4 settimane applicando un nuovo cerotto. Vi è ora un nuovo "Giorno di sostituzione del cerotto" e un nuovo "Giorno 1". La donna deve usare un contraccettivo di supporto per una settimana.

alla fine del ciclo (settimana quattro / giorno 22):

Se la donna si dimentica di togliere il cerotto il giorno 22, lo deve togliere appena se ne accorge (al massimo entro il giorno 28). Deve quindi essere iniziato un nuovo ciclo con un nuovo cerotto (il giorno successivo al GIORNO 28, l'abituale "Giorno di sostituzione del cerotto") mai dopo. Non è necessario alcun metodo contraccettivo di supporto.

- Conseguenze del distacco, della dimenticanza o della mancata sostituzione di cerotti e azione richiesta:

Conseguenze del distacco, della dimenticanza o della mancata sostituzione di cerotti e azione richiesta

Agenzia Italiana del Farmaco

<i>Cerotti staccati^a</i>	<i>Periodo di tempo</i>	<i>Conseguenze sull'affidabilità contraccettiva^a</i>	<i>Azione richiesta^a</i>
Cerotto staccato	<24 ore	Efficacia contraccettiva assicurata	<ul style="list-style-type: none"> - Applicare immediatamente un nuovo cerotto - Non è necessario alcun metodo contraccettivo di supporto - Il “Giorno di sostituzione del cerotto” resta invariato
	>24 ore	Efficacia contraccettiva compromessa	<ul style="list-style-type: none"> - Iniziare immediatamente un nuovo ciclo di 4 settimane applicando un nuovo cerotto - Usare un metodo contraccettivo di supporto per i successivi 7 giorni^b - Annotare il nuovo “Giorno di sostituzione del cerotto”
<i>Cerotti non sostituiti in tempo^a</i>	<i>Periodo di tempo</i>	<i>Conseguenze sull'affidabilità contraccettiva^a</i>	<i>Azione richiesta^a</i>
1°cerotto (settimana 1, giorno 1) non applicato in tempo	Intervallo senza cerotto ^d >7 giorni	Efficacia contraccettiva compromessa	<ul style="list-style-type: none"> - Iniziare immediatamente un nuovo ciclo di 4 settimane applicando un nuovo cerotto - Usare un metodo contraccettivo di supporto per i successivi 7 giorni^b - Annotare il nuovo “Giorno di sostituzione del cerotto”
1°o 2°cerotto (settimana 1/2 o 2/3) non sostituito in tempo	<48 ore	Efficacia contraccettiva assicurata	<ul style="list-style-type: none"> - Applicare immediatamente un nuovo cerotto - Non è necessario alcun metodo contraccettivo di supporto - Il “Giorno di sostituzione del cerotto” resta invariato
	>48 ore	Efficacia contraccettiva compromessa	<ul style="list-style-type: none"> - Iniziare immediatamente un nuovo ciclo di 4 settimane applicando un nuovo cerotto - Usare un metodo contraccettivo di supporto per i successivi 7 giorni^b - Annotare il nuovo “Giorno di sostituzione del cerotto”
3°cerotto (settimana 3/4) non rimosso in tempo		Efficacia contraccettiva assicurata ^c	<ul style="list-style-type: none"> - Togliere il cerotto - Iniziare il successivo ciclo di 4 settimane il “Giorno di sostituzione del cerotto” abituale
<p>^a Si applica a tutti i cicli.</p> <p>^b Un metodo contraccettivo di supporto è un metodo contraccettivo non ormonale aggiuntivo a eccezione del metodo del calendario e del metodo della temperatura.</p> <p>^c Se il 3°cerotto è stato sostituito da uno nuovo al più tardi il normale giorno 1 del nuovo ciclo.</p> <p>^d Tempo dalla rimozione dell'ultimo cerotto del ciclo precedente.</p>			

La prescrizione della confezione successiva deve essere effettuata in tempo, cioè prima dell'uso dell'ultimo cerotto della confezione per garantire che la donna non resti senza cerotti.

Modifica del “Giorno di sostituzione del cerotto”

Se la donna desidera modificare il “Giorno di sostituzione del cerotto” deve terminare il ciclo in corso, rimuovendo il terzo cerotto il giorno esatto. Durante la settimana senza cerotto, può scegliere un diverso “Giorno di sostituzione del cerotto” applicando un nuovo cerotto il giorno desiderato. In nessun caso devono trascorrere più di 7 giorni consecutivi senza cerotto.

Popolazioni particolari

Sesso

Enciela è indicato solo per le donne.

Donne anziane

Non pertinente. Enciela non è indicato dopo la menopausa.

Indice di massa corporea

I dati relativi alla sicurezza e all'efficacia in donne con un indice di massa corporea ≥ 30 kg/m² sono limitati.

Compromissione renale

Enciela non è stato studiato in donne con compromissione renale. Non è atteso alcun aumento del rischio per le donne con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Enciela non è stato studiato in donne con compromissione epatica. Enciela è controindicato nelle donne con malattie epatiche gravi pregresse o in corso finché i valori della funzione epatica non sono tornati nella norma. Vedere anche paragrafo 4.3.

Differenze etniche

La farmacocinetica dell'etinilestradiolo è stata studiata in associazione a un altro progestinico in donne caucasiche, cinesi e giapponesi e non ha mostrato alcuna differenza clinicamente significativa. La farmacocinetica di Enciela non è stata studiata in modo specifico in donne di diverse etnie. Non sono noti enzimi polimorfici che contribuiscano in misura maggiore alla metabolizzazione del gestodene. I dati disponibili in donne caucasiche, nere ed ispaniche non indicano quindi alcuna differenza rilevante nella farmacocinetica di Enciela in donne di diverse razze/etnie. Dati molto limitati sono disponibili per le donne asiatiche.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nelle adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Enciela nelle bambine e nelle adolescenti pre-menarca.

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati nelle seguenti condizioni. Se una di queste condizioni dovesse verificarsi per la prima volta durante l'uso di Enciela, il cerotto deve essere rimosso immediatamente.

- 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
- Malattia epatica grave in corso o peggiorata fino a ritorno alla normalità dei valori della funzione epatica.
- Tumori al fegato presenti o pregressi (benigni o maligni).
- Neoplasie maligne note o sospette sensibili agli steroidi sessuali (quali quelle agli organi genitali o alle mammelle).
- Sanguinamento vaginale di origine sconosciuta.
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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 Enciela 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 essere avvisata di rivolgersi al proprio medico per determinare se l'uso di Enciela debba essere interrotto.

- Disturbi circolatori

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. Non è ancora noto quale sia il rischio con Enciela paragonato con questi prodotti a basso rischio. 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 ai COC, 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. Comunque il rischio per ogni singola donna, può essere molto superiore, a seconda dei suoi fattori di rischio di base (vedere oltre).

Si stima¹ che su 10.000 donne che usano un contraccettivo orale combinato contenente gestodene, tra 9 e 12 svilupperanno una TEV in un anno; questo dato si confronta con circa 6² donne che usano un COC contenente levonorgestrel.

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

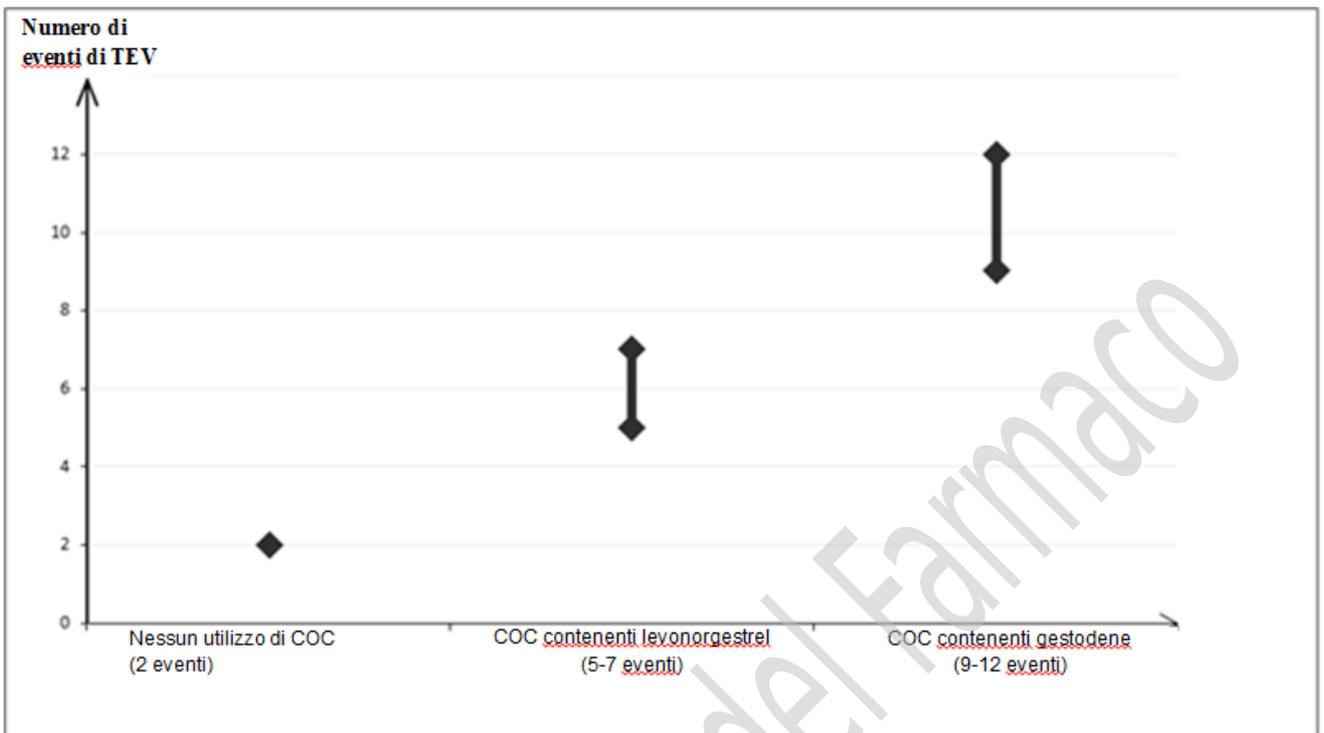
Non è ancora noto quale sia il rischio di TEV con Enciela paragonato al rischio con COC a basso dosaggio contenenti levonorgestrel e con i contraccettivi orali combinati contenenti gestodene.

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

¹ Queste incidenze sono state stimate dalla totalità dei dati di studi epidemiologici, usando i rischi relativi dei diversi prodotti rispetto ai COC contenenti levonorgestrel.

² 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.

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).

Enciela 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 (IMC) 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, intervento chirurgico maggiore, 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 Enciela 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 durante la 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). Enciela 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 (IMC) 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 incidente cerebrovascolare possono includere:

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

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

I sintomi di infarto miocardico (IM) possono includere:

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

• Tumori

In alcuni studi epidemiologici è stato riportato un aumento del rischio di tumori della cervice uterina nelle utilizzatrici a lungo termine di contraccettivi orali combinati (>5 anni), ma continuano a esservi controversie sulla misura in cui tale dato sia attribuibile agli effetti confondenti del comportamento sessuale e di altri fattori quali il virus del papilloma umano (HPV).

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha riportato che il rischio relativo di diagnosi di carcinoma mammario è leggermente più elevato (RR = 1,24) nelle donne che usano contraccettivi orali combinati.

Questo maggior rischio scompare gradualmente durante i 10 anni successivi all'interruzione del loro utilizzo. Il carcinoma mammario è raro nelle donne di età inferiore a 40 anni per cui il maggior numero di casi diagnosticati nelle donne che usano o hanno usato di recente i contraccettivi orali combinati è basso rispetto al rischio globale di tale tumore. Questi studi non forniscono una prova del rapporto di causalità. Il maggior rischio osservato nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati potrebbe essere dovuto a una diagnosi più precoce del carcinoma mammario, a effetti biologici dei contraccettivi orali combinati o a una combinazione dei due. I carcinomi mammari diagnosticati nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati tendono a essere meno avanzati clinicamente rispetto a quelli diagnosticati nelle donne che non hanno mai utilizzato tali medicinali.

In rari casi nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati sono stati riferiti tumori benigni del fegato e, in casi ancora più rari, tumori maligni del fegato. In casi isolati questi tumori hanno determinato emorragie intra-addominali potenzialmente mortali. Nelle donne che usano contraccettivi ormonali combinati i tumori epatici devono essere presi in considerazione nella diagnosi differenziale di forte dolore alla parte superiore dell'addome, ingrossamento del fegato o segni di emorragia intra-addominale.

Con l'uso dei contraccettivi orali combinati che contengono più di 50 µg di etinilestradiolo, il rischio di tumori endometriali e ovarici è ridotto. Resta da confermare se ciò si applichi anche ai contraccettivi ormonali combinati a dosaggi più bassi.

• Altre condizioni

Se si verificano ripetutamente irritazioni cutanee persistenti (ad es, eritema o prurito persistente nel punto di applicazione) anche se tale punto di applicazione viene cambiato in base alle istruzioni, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento transdermico.

Le donne che presentano ipertrigliceridemia o un'anamnesi familiare di tale condizione possono avere un rischio maggiore di pancreatite durante l'uso di contraccettivi ormonali combinati.

Anche se sono stati riportati piccoli aumenti della pressione sanguigna in molte donne che assumono contraccettivi ormonali combinati, aumenti clinicamente rilevanti sono rari. Se però si sviluppa un'ipertensione prolungata clinicamente significativa durante l'uso di Enciela è prudente che il medico sospenda l'applicazione e tratti l'ipertensione. Se appropriato, l'uso di Enciela può essere ripreso qualora si riescano a ottenere valori normali con una terapia antipertensiva.

Durante la gravidanza e durante l'uso dei contraccettivi ormonali combinati è stata riportata la comparsa o il peggioramento delle seguenti condizioni, ma non vi sono prove conclusive su un'associazione con l'uso dei contraccettivi ormonali combinati: ittero e/o prurito correlato a colestasi, formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, corea di Sydenham, herpes gestazionale, perdita di udito dovuta a otosclerosi

Nelle donne affette da angioedema ereditario gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema.

Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere la sospensione dell'uso di Enciela fino a normalizzazione dei marcatori di funzione epatica. Nel caso in cui si verifichi una recidiva di ittero colestatico comparso per la prima volta durante la gravidanza o un trattamento precedente con steroidi sessuali, il trattamento con Enciela deve essere interrotto.

Anche se i contraccettivi ormonali combinati possono avere effetto sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio, non vi sono prove a carico della necessità di modificare il regime terapeutico nelle donne diabetiche che usano contraccettivi ormonali combinati a basso dosaggio (contenenti <0,05 mg di etinilestradiolo). Le donne diabetiche devono però essere monitorate attentamente durante l'uso dei contraccettivi ormonali combinati.

Durante l'uso dei contraccettivi ormonali combinati è stato riportato il peggioramento di depressione endogena, epilessia, malattia di Crohn e colite ulcerosa.

Possono occasionalmente verificarsi cloasmi, specialmente nelle donne con precedenti di cloasma gravidico. Le donne con tendenza ai cloasmi dovrebbero evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette durante l'uso dei contraccettivi ormonali combinati.

Bisogna fare particolare attenzione all'interazione dei contraccettivi ormonali combinati con la lamotrigina (vedere il paragrafo 4.5).

Esami/visite mediche

Prima di iniziare o riprendere l'uso di Enciela 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 ad Enciela rispetto ad altri COC, i sintomi di TEV e TEA, i fattori di rischio noti e cosa fare in caso di sospetta trombosi.

La donna deve anche essere informata della necessità di leggere attentamente il foglio illustrativo e di seguirne i consigli. La frequenza e il tipo di esami devono basarsi sulle linee guida stabilite e devono adattarsi alla singola donna.

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

Riduzione dell'efficacia

L'efficacia di Enciela può essere ridotta, ad esempio, nel caso in cui

- si dimentichi l'applicazione prevista di un cerotto
- si stacchi un cerotto
- si dimentichi di sostituire un cerotto (vedere "Gestione dei cerotti staccati, dimenticati o non sostituiti" al paragrafo 4.2)
- si assumano contemporaneamente altri farmaci (vedere paragrafo 4.5).

Riduzione del controllo del ciclo

Con tutti i contraccettivi ormonali combinati possono verificarsi sanguinamenti irregolari (spotting o sanguinamenti da rottura), specialmente durante i primi mesi di utilizzo. In tale caso, l'applicazione di Enciela deve essere proseguita. La valutazione di eventuali sanguinamenti irregolari ha quindi significato solo dopo un periodo di adattamento di circa tre cicli di utilizzo di Enciela. La percentuale di donne che usano Enciela e che presentano sanguinamenti intra-ciclo dopo questo periodo di adattamento è compresa tra il 7 e il 12%.

Sola una minoranza delle donne, dell'ordine dell'1% per ciclo, è amenorrea.

Se le irregolarità persistono o si verificano dopo cicli regolari di Enciela, si devono prendere in considerazione cause non ormonali e sono opportune misure diagnostiche adeguate per escludere neoplasie o una gravidanza. Tali misure possono includere un raschiamento.

In alcune donne può non verificarsi un'emorragia da sospensione durante l'intervallo senza cerotto. Se Enciela è stato usato secondo le indicazioni descritte al paragrafo 4.2 è improbabile che si sia instaurata una gravidanza. Se però Enciela non è stato usato secondo queste indicazioni prima della prima emorragia da sospensione saltata o se sono saltate due emorragie da sospensione, si deve escludere una gravidanza prima di proseguire l'uso di Enciela.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nota: per identificare potenziali interazioni si devono sempre consultare le informazioni sulla prescrizione dei medicinali assunti in concomitanza.

Effetto di altri medicinali su Enciela

Possono verificarsi interazioni con medicinali che inducono gli enzimi microsomiali con conseguente aumento dell'eliminazione degli ormoni sessuali e quindi sanguinamento da rottura e/o fallimento del contraccettivo.

In letteratura sono state segnalate le seguenti interazioni.

Sostanze che aumentano l'eliminazione dei contraccettivi ormonali combinati (riduzione dell'efficacia dei contraccettivi ormonali combinati per induzione enzimatica):

Barbiturici, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifampicina, rifabutina, e medicinali per l'HIV ritonavir, nevirapina ed efavirenz e probabilmente anche felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato, eslicarbazepina, , modafinil e prodotti a base di erbe contenenti "Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

Gestione

L'induzione enzimatica può essere osservata già dopo pochi giorni di trattamento. L'induzione enzimatica massima si osserva generalmente entro poche settimane. Dopo la cessazione della terapia farmacologica l'induzione enzimatica può proseguire per circa 4 settimane.

Trattamento a breve termine

Le donne in trattamento con farmaci che causano induzione enzimatica devono utilizzare temporaneamente un metodo di barriera o un altro metodo contraccettivo insieme al COC. Il metodo di barriera deve essere usato per tutto il periodo di somministrazione concomitante del medicinale e per 28 giorni dopo la sua interruzione.

Se la terapia farmacologica prosegue oltre il terzo cerotto di un ciclo di applicazione, il cerotto successivo deve essere iniziato subito dopo il primo senza il consueto intervallo senza cerotto.

Trattamento a lungo termine

Nelle donne in trattamento a lungo termine con principi attivi ad induzione enzimatica, si raccomanda un altro metodo contraccettivo non ormonale affidabile.

Sostanze con effetti variabili sull'eliminazione dei contraccettivi ormonali combinati:

Quando somministrati insieme ai contraccettivi ormonali combinati, molte associazioni di inibitori della proteasi dell'HIV e molti inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, incluse le associazioni con

inibitori dell'HCV, possono aumentare o ridurre le concentrazioni plasmatiche di estrogeni o progestinici. L'effetto netto di queste alterazioni in alcuni casi può essere clinicamente rilevante.

Pertanto, per identificare potenziali interazioni e qualsiasi raccomandazione correlata, devono essere consultate le informazioni sulla prescrizione dei medicinali per l'HIV/HCV assunti in concomitanza. In caso di qualsiasi dubbio, le donne in terapia con inibitori della proteasi o inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa devono usare un metodo contraccettivo di barriera aggiuntivo.

Sostanze che aumentano le concentrazioni dei contraccettivi ormonali combinati (inibitori enzimatici)

È stato dimostrato che l'etoricoxib aumenta le concentrazioni plasmatiche di etinilestradiolo (dal 50 al 60%) se assunto in concomitanza a un contraccettivo ormonale trifasico orale. Si ritiene che l'etoricoxib aumenti le concentrazioni di etinilestradiolo perché inibisce l'attività della sulfotransferasi inibendo così il metabolismo dell'etinilestradiolo.

Effetti dei contraccettivi ormonali combinati su altri medicinali

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

Bisogna fare particolare attenzione all'interazione dei contraccettivi ormonali combinati con la lamotrigina. L'uso concomitante non è raccomandato a causa del rischio di riduzione della concentrazione e dell'efficacia della lamotrigina (vedere paragrafo 4.4). L'inizio di contraccettivi ormonali combinati deve essere evitato durante la titolazione della lamotrigina. In donne già in trattamento con la lamotrigina, sono richiesti monitoraggi clinici ed aggiustamenti di dosaggio della lamotrigina durante la fase iniziale di assunzione dei contraccettivi ormonali combinati e dopo la loro interruzione.

Altre forme d'interazione

Analisi di laboratorio

L'uso di steroidi contraccettivi può influenzare i risultati di alcune analisi di laboratorio, tra cui parametri biochimici relativi a funzionalità epatica, tiroidea, surrenale e renale, livelli plasmatici di proteine (di trasporto), ad esempio la globulina legante i corticosteroidi e frazioni lipidiche/lipoproteiche, parametri del metabolismo dei carboidrati e parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni solitamente rientrano nell'intervallo normale di laboratorio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Enciela non è indicato durante la gravidanza. Se si verifica una gravidanza durante l'uso di Enciela, rimuoverlo e interromperne l'utilizzo. Studi epidemiologici estesi non hanno però rivelato né un aumento del rischio di difetti congeniti nei bambini nati da donne che avevano usato contraccettivi ormonali combinati prima della gravidanza né un effetto teratogeno quando i contraccettivi ormonali combinati sono stati usati involontariamente durante le prime fasi della gravidanza.

Il maggior rischio di tromboembolia nel periodo dopo il parto, deve essere preso in considerazione quando viene ripresa l'assunzione di Enciela (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Allattamento

L'allattamento può essere influenzato dai contraccettivi ormonali combinati in quanto essi possono ridurre la quantità e variare la composizione del latte materno. L'uso dei contraccettivi ormonali combinati non è quindi generalmente raccomandato fino a completo svezzamento del bambino da parte della madre. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escreti nel latte.

Fertilità

L'uso di Enciela non altera la fertilità successiva. Dopo rimozione di Enciela, la donna torna alla sua normale fertilità.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari in donne che utilizzano contraccettivi ormonali combinati.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate con l'uso di Enciela sono reazioni nel punto di applicazione (rash, prurito, irritazioni, eritema e ipersensibilità). Esse si verificano in 20,9% delle utilizzatrici. Rare reazioni avverse gravi sono tromboembolie arteriose e venose.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse riportate in studi clinici di fase II e III con Enciela (N = 3.573¹) è riassunta nella tabella seguente. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) e raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Disturbi psichiatrici		Instabilità emotiva	Depressione/umore depresso, riduzione e perdita della libido	
Patologie del sistema nervoso		Emicrania		
Patologie vascolari				Eventi tromboembolici venosi e arteriosi*
Patologie gastrointestinali		Nausea		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Reazione nel punto di applicazione			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Sanguinamento del tratto genitale**, dolore mammario		

¹Gli eventi avversi evidenziati negli studi clinici sono stati codificati usando il dizionario MedDRA (versione 18.1). Per descrivere una determinata reazione, i suoi sinonimi e le condizioni correlate è usato il termine MedDRA preferito. Diversi termini MedDRA che rappresentano lo stesso fenomeno medico sono stati raggruppati insieme come reazioni avverse singole per evitare di diluire o oscurare l'effetto reale.

*- Frequenza stimata, da studi epidemiologici che comprendevano un gruppo di contraccettivi orali combinati. La frequenza era al limite del "molto raro".

- Gli "eventi tromboembolici venosi e arteriosi" riassumono i seguenti eventi medici: occlusione venosa profonda periferica, trombosi ed embolia/occlusione vascolare polmonare, trombosi, embolia e infarto/infarto miocardico/infarto cerebrale e ictus non specificato come emorragico

** Include gli eventi medici sanguinamento del tratto genitale femminile, sanguinamento uterino non programmato

Descrizione di alcune reazioni avverse

Le reazioni avverse con frequenza molto bassa o con esordio ritardato dei sintomi che si ritiene siano correlate al gruppo dei contraccettivi ormonali combinati, inclusi i contraccettivi orali combinati, sono elencate sotto (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4):

Disturbi circolatori

- 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.

Tumori

- La frequenza di diagnosi di carcinoma mammario è leggermente più alta tra le utilizzatrici di contraccettivi ormonali combinati. Il carcinoma mammario è raro nelle donne di età inferiore a 40 anni per cui l'aumento è piccolo rispetto al rischio globale di tale tumore. Il rapporto di causalità con l'uso dei contraccettivi ormonali combinati non è noto.
- Tumori epatici (benigni e maligni)

Altre condizioni

- Eritema nodoso, eritema multiforme
- Donne con ipertrigliceridemia (rischio maggiore di pancreatite durante l'uso di contraccettivi orali combinati)
- Ipertensione
- Presenza o aggravamento di condizioni la cui correlazione con l'uso di contraccettivi orali combinati non è dimostrata: ittero e/o prurito correlato a colestasi, formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, corea di Sydenham, herpes gestazionale, perdita di udito dovuta a otosclerosi
- Nelle donne affette da angioedema ereditario gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema
- Disturbi della funzione epatica
- Variazioni della tolleranza al glucosio o effetto sulla resistenza periferica all'insulina
- Aggravamento della malattia di Crohn e della colite ulcerosa
- Aggravamento dell'epilessia
- Cloasmi
- Ipersensibilità (inclusi sintomi quali rash, orticaria)

Interazioni

Il sanguinamento da rottura e/o il fallimento del contraccettivo possono essere causati da interazioni tra altri farmaci (induttori enzimatici) e i contraccettivi ormonali combinati (vedere paragrafo 4.5).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

In base all'esperienza generale con i contraccettivi orali combinati, i sintomi che potrebbero verificarsi in questo caso sono: nausea, vomito e, nelle ragazze giovani, leggero sanguinamento vaginale. Non esistono antidoti e il trattamento deve essere sintomatico. Cerotti supplementari o utilizzati in modo improprio devono essere rimossi dalla pelle.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, progestinici ed estrogeni, combinazioni fisse

codice ATC: G03AA10

Meccanismo d'azione

L'effetto contraccettivo dei contraccettivi ormonali combinati si basa sull'interazione di diversi fattori, i più importanti dei quali sono l'inibizione dell'ovulazione e l'alterazione delle secrezioni cervicali.

Efficacia e sicurezza clinica

Nello studio clinico condotto su Enciela nell'Unione europea, in America latina e in Australia sono stati calcolati i seguenti indici di Pearl:

Indice di Pearl (età 18-35 anni, indice di massa corporea ≤ 30 kg/m²)
Insuccesso del metodo: indice di Pearl 0,82 (limite superiore di confidenza al 95%: 1,55)
Insuccesso del metodo ed errore dell'utilizzatrice: indice di Pearl 1,19 (limite superiore di confidenza al 95%: 2,00)

Per la popolazione europea sono stati calcolati i seguenti indici di Pearl:

Indice di Pearl (età 18-35 anni, indice di massa corporea ≤ 30 kg/m²)
Insuccesso del metodo: indice di Pearl 0,40 (limite superiore di confidenza al 95%: 1,18)
Insuccesso del metodo ed errore dell'utilizzatrice: indice di Pearl 0,76 (limite superiore di confidenza al 95%: 1,66)

Nello studio clinico condotto su Enciela negli Stati Uniti sono stati calcolati i seguenti indici di Pearl:

Indice di Pearl (età 18-35 anni, nessuna restrizione per quanto riguarda l'indice di massa corporea)
Insuccesso del metodo: indice di Pearl 2,91 (limite superiore di confidenza al 95%: 4,41)
Insuccesso del metodo ed errore dell'utilizzatrice: indice di Pearl 3,92 (limite superiore di confidenza al 95%: 5,53)

Il tasso di insuccesso può aumentare quando Enciela è usato in modo scorretto.

L'istologia dell'endometrio è stata studiata in 49 donne in uno studio clinico dopo 13 cicli di trattamento. Non vi sono stati risultati anormali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo applicazione dermica di Enciela, l'etinilestradiolo e il gestodene sono ben assorbiti attraverso la pelle. Il rilascio medio di etinilestradiolo e gestodene nel periodo di applicazione di 7 giorni di Enciela determina la stessa esposizione sistemica (AUC) allo stato stazionario osservata dopo somministrazione quotidiana di un contraccettivo orale combinato contenente 0,02 mg di etinilestradiolo e 0,06 mg di gestodene.

Le concentrazioni sieriche di etinilestradiolo e di gestodene sono state determinate durante la terza settimana in diversi cicli di trattamento (dal ciclo 1 al ciclo 7). Le concentrazioni sieriche medie massime di etinilestradiolo, comprese nell'intervallo 36-51 ng/L, sono state raggiunte dopo 1 giorno di applicazione dermica del cerotto. In seguito, le concentrazioni sieriche si sono ridotte a valori medi minimi compresi nell'intervallo 15-23 ng/L al termine dell'intervallo di applicazione di 1 settimana. La concentrazione media durante la settimana 3 è stata compresa nell'intervallo 22-33 ng/L.

Le concentrazioni sieriche medie massime di gestodene totale, comprese nell'intervallo 4,7-7,5 µg/L, sono state raggiunte dopo 1-1,5 giorni di applicazione dermica del cerotto. In seguito, le concentrazioni sieriche si sono ridotte a valori medi minimi compresi nell'intervallo 2,6-4,0 µg/L al termine dell'intervallo di applicazione di 1 settimana. La concentrazione media durante la settimana 3 è stata compresa nell'intervallo 3,6-5,7 µg/L.

Influenza del peso corporeo e dell'indice di massa corporea

Le concentrazioni sieriche di etinilestradiolo e di gestodene durante il trattamento con Enciela dipendono dal peso corporeo o dall'indice di massa corporea della donna. Nelle donne obese con indice di massa

corporea $>35 \text{ kg/m}^2$, le concentrazioni sieriche medie di etinilestradiolo e di gestodene sono inferiori rispettivamente del 24% e del 30% rispetto a quelle osservate nelle donne con un indice di massa corporea $\leq 30 \text{ kg/m}^2$. I dati in donne con indice di massa corporea $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ sono limitati.

Influenza del calore, dell'umidità, dell'esercizio fisico e del punto di applicazione

La farmacocinetica dell'etinilestradiolo e del gestodene in seguito all'applicazione di Enciela è stata studiata in condizioni specifiche di calore, umidità ed esercizio fisico, cioè sauna, idromassaggio, nuoto e diversi esercizi fisici, rispetto all'attività normale. In queste condizioni specifiche è stata generalmente dimostrata la bioequivalenza dei parametri C_{\max} e AUC di etinilestradiolo e gestodene. I risultati indicano che non vi è alcuna differenza clinicamente rilevante nell'esposizione a etinilestradiolo e gestodene osservata in condizioni specifiche riscontrate in un club di fitness come sauna, idromassaggio, nuoto o diversi esercizi fisici rispetto alle normali attività della vita quotidiana.

In uno studio formale di PK (analisi non compartimentale) nel quale sono stati testati tre diversi siti di applicazione, l'esposizione sistemica media a gestodene ed etinilestradiolo è stata superiore rispettivamente del 24 e del 31% quando il cerotto è stato applicato sull'esterno del braccio rispetto ai glutei o all'addome. L'intervallo dei dati di esposizione per i tre punti di applicazione si è ampiamente sovrapposto. In una popolazione – analisi di PK (meta-analisi), la media geometrica di esposizione dell'etinilestradiolo (AUC (0-168) e della C_{\max}) è stata superiore del 41% dopo l'applicazione sul braccio o sui glutei rispetto all'applicazione sull'addome. Per il gestodene totale le corrispondenti differenze della media dell'AUC (0-168) e dei valori di C_{\max} sono stati rispettivamente 26% e 22%. Non vi è alcuna indicazione che le differenze medie di esposizione influenzino la sicurezza o l'efficacia di Enciela.

Confronto tra i dati relativi ad Enciela transdermico e a un contraccettivo orale combinato

In uno studio di biodisponibilità relativa, le concentrazioni sieriche allo stato stazionario e i parametri farmacocinetici di etinilestradiolo e gestodene dopo applicazione di Enciela sono stati confrontati con quelli di un contraccettivo orale combinato contenente 0,020 mg di etinilestradiolo e 0,075 mg di gestodene. I valori medi allo stato stazionario della C_{\max} di etinilestradiolo e gestodene erano generalmente inferiori del 30-40% dopo applicazione di Enciela rispetto al contraccettivo orale combinato. L'esposizione (AUC e C_{av}) all'etinilestradiolo era comparabile dopo entrambe le vie di somministrazione mentre l'esposizione al gestodene (concentrazione del farmaco non legato) era inferiore del 18% dopo applicazione di Enciela. Questi dati hanno determinato stime medie di esposizione/dose per Enciela uguali a quelle relative alla somministrazione orale quotidiana di 0,020 mg di etinilestradiolo e 0,06 mg di gestodene. La variabilità tra i soggetti (CV%) per i principali parametri farmacocinetici come C_{\max} e AUC in seguito ad applicazione di Enciela è stata inferiore per l'etinilestradiolo ma superiore per il gestodene rispetto a quella determinata dopo somministrazione orale.

Distribuzione

L'etinilestradiolo è legato fortemente (approssimativamente il 98%) ma in modo aspecifico all'albumina sierica ma non all'SHBG. Il gestodene è ampiamente legato all'albumina sierica e all'SHBG. Solo l'1% circa delle concentrazioni sieriche totali del farmaco è presente come steroide libero, il 40-80% è legato all'SHBG. L'etinilestradiolo induce un forte aumento delle concentrazioni sieriche di SHBG mentre la somministrazione di gestodene causa una lieve riduzione di tali concentrazioni. Dopo applicazione dermica ripetuta di Enciela, le concentrazioni sieriche medie allo stato stazionario dell'SHBG sono comprese nell'intervallo 201-237 nmol/L.

Dopo somministrazione endovenosa di etinilestradiolo, è stato determinato un volume apparente di distribuzione di 3-9 L/kg. Il volume di distribuzione apparente rispettivo del gestodene è di circa 0,7 L/kg.

Biotrasformazione

L'etinilestradiolo (EE) è metabolizzato principalmente mediante idrossilazione aromatica ma si forma un'ampia varietà di metaboliti idrossilati e metilati che sono presenti come metaboliti liberi e come coniugati con glucuronidi e solfati. La principale via metabolica dell'etinilestradiolo è la 2-idrossilazione CYP450-dipendente e la formazione del catecol estrogeno 2-idrossi-EE. La 2-idrossilazione dell'EE è catalizzata dalle famiglie di geni CYP2C, CYP2E e CYP3A. Il tasso di eliminazione metabolica è compreso nell'intervallo 2-7 mL/min/kg.

Il gestodene è completamente metabolizzato a metaboliti generalmente più polari. Il metabolismo del gestodene è caratterizzato dall'idrossilazione in diverse posizioni del nucleo steroideo e dalla riduzione

della funzione 3-cheto e del doppio legame delta-4. Non sono stati descritti metaboliti attivi. Oltre a CYP3A4, diversi altri enzimi del citocromo P450 possono contribuire in misura minore al metabolismo del gestodene.

In due studi che hanno indagato l'effetto degli inibitori del CYP3A4 (ketoconazolo, eritromicina), le concentrazioni sieriche allo stato stazionario di etinilestradiolo non erano influenzate da nessuno dei due inibitori. Per il gestodene, la somministrazione contemporanea degli inibitori ha determinato un aumento rispettivamente dell'11 e del 34% dell'AUC(0-168) di ketoconazolo ed eritromicina. Questo piccolo aumento, che determina un'esposizione all'interno dell'intervallo dei contraccettivi orali combinati in commercio, non è considerato clinicamente rilevante.

In uno studio che ha indagato l'effetto di Enciela su una singola somministrazione di midazolam, un substrato modello per le sostanze metabolizzate dal CYP3A4, non è stato osservato alcun aumento clinicamente rilevante delle concentrazioni plasmatiche di midazolam. La somministrazione concomitante di midazolam ha determinato un lieve aumento, pari al 7% e al 14% rispettivamente dell'AUC(0-t_{last}) e della C_{max} di midazolam.

Eliminazione

L'etinilestradiolo non viene escreto in misura significativa in forma immodificata. I metaboliti dell'etinilestradiolo vengono escreti in un rapporto vie urinarie-vie biliari di 4:6. La riduzione della concentrazione sierica è caratterizzata da almeno due fasi di eliminazione con un'emivita terminale di circa 16 ore determinata dopo somministrazione endovenosa che ha portato a concentrazioni generalmente non quantificabili due giorni dopo la rimozione del cerotto.

Il gestodene non viene escreto in forma immodificata. I suoi metaboliti vengono escreti in un rapporto vie urinarie-vie biliari di circa 6:4. Dopo la rimozione del cerotto, le concentrazioni sieriche totali del gestodene si riducono più lentamente rispetto a quelle dell'etinilestradiolo con un'emivita terminale media di circa 26 ore.

Linearità/Non linearità

La farmacocinetica dell'etinilestradiolo è lineare per quanto riguarda l'intervallo 0,020 mg-0,100 mg. Non è stata osservata alcuna variazione clinicamente rilevante della farmacocinetica dell'etinilestradiolo nel tempo.

La farmacocinetica del gestodene dipende dalla concentrazione dell'SHBG che è a sua volta influenzata dagli estrogeni, dagli androgeni e anche dal gestodene. Dopo applicazione dermica ripetuta di Enciela, sono osservate concentrazioni dell'SHBG da 3 a 4 volte più elevate rispetto ai valori basali tipici. Di conseguenza, i livelli sierici di gestodene allo stato stazionario differiscono da quelli dopo applicazione singola. Queste variazioni dipendenti dall'SHBG causano una variazione non lineare della farmacocinetica del gestodene nel tempo. Inoltre, in base a tre studi che hanno indagato la farmacocinetica di Enciela in un periodo di tre cicli, si ritiene che la farmacocinetica del gestodene non legato dipenda dalla concentrazione. La farmacocinetica del gestodene è quindi considerata non lineare per quanto riguarda il tempo e la concentrazione.

Popolazioni particolari

Sesso

Enciela è indicato solo per le donne.

Donne anziane

Enciela non è indicato dopo la menopausa.

Indice di massa corporea

I dati sull'efficacia contraccettiva in donne con un indice di massa corporea ≥ 30 kg/m² sono limitati.

Compromissione renale

Enciela non è stato studiato in donne con compromissione renale. A causa della metabolizzazione completa dell'etinilestradiolo e del gestodene a metaboliti inattivi prima dell'eliminazione e a causa della disponibilità di una seconda via di escrezione attraverso il fegato non è atteso alcun aumento del rischio per le donne con compromissione renale.

Compromissione epatica

Enciela non è stato studiato in donne con compromissione epatica. Enciela è controindicato nelle donne con malattie epatiche gravi pregresse o in corso finché i valori della funzione epatica non sono tornati nella norma. Vedere anche paragrafo 4.3.

Differenze etniche

La farmacocinetica dell'etinilestradiolo è stata studiata in associazione a un altro progestinico in donne caucasiche, cinesi e giapponesi e non ha mostrato alcuna differenza clinicamente significativa. La farmacocinetica di Enciela non è stata studiata in modo specifico in donne di diverse etnie. Non sono noti enzimi polimorfici che contribuiscano in misura maggiore alla metabolizzazione del gestodene. I dati disponibili in donne caucasiche, di colore ed ispaniche non indicano alcuna differenza rilevante nella farmacocinetica di Enciela tra le diverse razze/etnie. Dati molto limitati sono disponibili per le donne asiatiche.

Fumo

Non vi è alcuna indicazione che il fumo abbia un impatto sulla farmacocinetica dell'etinilestradiolo e del gestodene.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nelle adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Enciela nelle bambine e nelle adolescenti pre-menarca.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici sui principi attivi non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tollerabilità locale, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione. Si deve però tenere a mente che gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di alcuni tessuti e tumori dipendenti dagli ormoni. Studi di biocompatibilità sul cerotto e i suoi materiali non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo in termini di sicurezza locale e sistemica del cerotto.

Valutazione del rischio ambientale (Environmental Risk Assessment, ERA)

Le sostanze attive gestodene e l'etinilestradiolo sono un rischio per l'ambiente, specialmente per i pesci. Inoltre, il gestodene e l'etinilestradiolo sono sostanze persistenti nell'ambiente. I cerotti usati o inutilizzati devono essere smaltiti in base alle normative locali vigenti. In caso di dubbi consultare il farmacista (vedere paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Rivestimento posteriore:

Strato esterno di polietilene (PE) a bassa densità

Strato adesivo:

Adesivo contenente:

Estere della rosina idrogenata

Polibutene

Poliisobutilene

Pentaeritritol tetrakis(3-(3,5-di-terz-butil-4-idrossifenil)propionato)

Bemotrizinolo

Foglio di separazione:

Pellicola di polietilene tereftalato (PET)

Matrice adesiva:

Adesivo contenente:
Esteri della rosina idrogenata
Polibutene
Poliisobutilene
Pentaeritritolo tetrakis(3-(3,5-di-terz-butil-4-idrossifenil)propionato)

Rivestimento di rilascio:
Pellicola di polietilene tereftalato (PET) siliconizzata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella bustina originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Materiale del confezionamento primario

Una bustina è composta da quattro strati: una pellicola di polietilene a bassa densità (strato più interno), un foglio di alluminio, uno strato di carta e una pellicola di polietilene tereftalato.

Un foglio di separazione in polietilene tereftalato siliconizzato impedisce l'adesione del cerotto transdermico all'interno della bustina.

Materiale del confezionamento secondario

Le bustine sono etichettate e confezionate insieme a un opuscolo (che include una scheda promemoria e adesivi promemoria) in una scatola di cartone ripiegata.

Ogni scatola ripiegata contiene 3, 9 o 18 cerotti transdermici Enciela in bustine individuali.

È 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 sua rimozione dalla bustina protettiva.

Per prevenire interferenze con le proprietà adesive di Enciela, non si devono applicare trucchi, creme, lozioni, polveri o altri prodotti topici alla zona di pelle in cui Enciela è o sarà applicato.

Le sostanze attive gestodene ed etinilestradiolo sono un rischio per l'ambiente, specialmente per i pesci. Inoltre, il gestodene e l'etinilestradiolo sono sostanze persistenti nell'ambiente. I cerotti usati non devono essere gettati nel gabinetto né immessi nei sistemi di smaltimento dei rifiuti liquidi. Il cerotto usato deve essere smaltito attentamente in base alle seguenti istruzioni.

La bustina originale deve essere conservata dopo l'uso per smaltire il cerotto. Il cerotto usato deve essere piegato a metà, con i lati adesivi/appiccicosi verso l'interno. Lo si deve inserire nella bustina originale e chiuderla piegando il lato aperto.

Sulla bustina si trova un'etichetta in due parti. La prima parte dell'etichetta deve essere sollevata e può essere usata per chiudere il lato ripiegato della bustina. Sulla seconda parte, situata sotto la prima, si trovano le istruzioni per lo smaltimento.

Il cerotto deve essere smaltito in modo sicuro fuori dalla portata dei bambini o degli animali domestici.

I cerotti usati o inutilizzati devono essere smaltiti in base alle normative locali vigenti. In caso di dubbi consultare il farmacista.

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

AIC 042423018 - "60 Microgrammi/24 Ore + 13 Microgrammi/24 Ore Cerotto Transdermico" 3 Cerotti In Bustina Singola

AIC 042423020 - "60 Microgrammi/24 Ore + 13 Microgrammi/24 Ore Cerotto Transdermico" 9 Cerotti In Bustina Singola

AIC 042423032 - "60 Microgrammi/24 Ore + 13 Microgrammi/24 Ore Cerotto Transdermico" 18 Cerotti In Bustina Singola

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO