

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EVRA cerotto transdermico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Ciascun 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 appropriatamente dal profilo farmacocinetico (vedere paragrafo 5.2).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

EVRA è un 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.

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 paragrafo 'Come iniziare EVRA' di seguito.

Si deve indossare un solo cerotto alla volta.

Ogni cerotto utilizzato 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 in qualsiasi momento della giornata nel giorno di sostituzione. La quarta settimana, a partire dal giorno 22 del ciclo, non si utilizza il cerotto.

Un nuovo ciclo contraccettivo inizia il giorno dopo la settimana senza cerotto; il successivo cerotto 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 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. Come con i contraccettivi

orali combinati, il rischio di ovulazione aumenta ogni giorno oltre il periodo consigliato senza contraccettivi. In caso di rapporti sessuali durante un periodo così esteso senza cerotto, si deve considerare la possibilità di fecondazione.

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 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 finché i bordi non aderiscono bene.

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

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

I cerotti 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 viene applicato ed indossato per una settimana intera (7 giorni). Il giorno in cui il primo cerotto è applicato (giorno 1/giorno di inizio) stabilisce i successivi giorni di sostituzione. Il giorno di sostituzione del cerotto 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, 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 minipillola 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 si stacca parzialmente o completamente

Qualora il cerotto 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 EVRA. Non sono necessarie altre misure contraccettive. Applicare il successivo cerotto EVRA il consueto "giorno di sostituzione".
- per oltre un giorno (24 ore o più) oppure se l'utilizzatrice non sa quando il cerotto 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 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 se non è più adesivo, sostituirlo immediatamente con uno nuovo. Non si devono utilizzare altri adesivi o bende per tenere il cerotto EVRA in posizione.

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

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

L'utilizzatrice potrebbe non essere protetta dalla gravidanza. Deve applicare il primo cerotto 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, si deve considerare la possibilità di fecondazione.

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 EVRA immediatamente. Il successivo cerotto EVRA deve essere applicato il solito "giorno di

sostituzione”. Se durante i 7 giorni precedenti il primo giorno di mancata applicazione del cerotto 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 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.
- alla fine del ciclo (quarta settimana/giorno 22): Se l'utilizzatrice non toglie il cerotto 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 all'inizio della settimana 4 (giorno 22), senza quindi osservare l'intervallo senza cerotto. Si potrà avere metrorragia oppure spotting. Dopo aver portato il cerotto per 6 settimane consecutive, dovrà esservi un intervallo senza cerotto 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 EVRA il giorno corretto. Durante l'intervallo senza cerotto, può scegliere un nuovo giorno di sostituzione, applicando il primo cerotto EVRA del ciclo successivo non appena arriva il giorno desiderato. Non devono mai passare più di 7 giorni senza il cerotto. Più breve è l'intervallo senza cerotto 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 provoca un'irritazione fastidiosa, si può applicare un cerotto nuovo su un'altra parte finché non si arriva al successivo giorno di sostituzione. Si deve usare un solo cerotto alla volta.

Popolazioni speciali

Peso corporeo di 90 kg o più: L'efficacia contraccettiva potrebbe ridursi nelle donne che pesano 90 kg o più.

Insufficienza renale: Non sono stati condotti studi con EVRA in donne con compromissione renale. Non è necessario adattare la dose, ma visto che le pubblicazioni suggeriscono che la frazione libera di etinilestradiolo sia più elevata, EVRA deve essere somministrato a questa popolazione sotto attento controllo.

Insufficienza epatica: Non sono stati condotti studi con EVRA in donne con compromissione epatica. EVRA è controindicato nelle donne con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3).

Donne in post-menopausa: EVRA non è inteso per l'uso come terapia ormonale sostitutiva.

Bambini e adolescenti: L'uso di EVRA non è raccomandato in bambini ed adolescenti di età inferiore a 18 anni in quanto non ci sono sufficienti dati di sicurezza ed efficacia.

4.3 Controindicazioni

EVRA non deve essere usato in presenza di uno dei seguenti disturbi. Se uno di questi disturbi dovesse verificarsi durante l'uso di EVRA, sospenderne immediatamente l'uso.

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Processi trombotici venosi in atto o trascorsi, con o senza embolismo polmonare
- Processi trombotici arteriosi in atto o trascorsi (es. accidente cerebrovascolare, infarto miocardico, trombosi retinica) o prodromi di una trombosi (es. angina pectoris o attacco ischemico transitorio)
- Emicrania con aura focale
- Presenza di fattore/i serio/i o di fattori multipli predisponenti alla trombosi arteriosa
- Ipertensione severa (pressione sanguigna con valori persistenti sistolici ≥ 160 mm Hg o diastolici ≥ 100 mm Hg)
- Diabete mellito con coinvolgimento vascolare
- Dislipoproteinemia ereditaria
- Possibile predisposizione ereditaria alla trombosi venosa o arteriosa, come resistenza alla proteina C attivata (APC), carenza di antitrombina-III, carenza di proteina C, carenza di proteina S, iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiopina, anticoagulante lupico)
- 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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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).

In presenza di qualsiasi delle condizioni/fattori di rischio sotto citati, valutare i benefici dell'uso di EVRA rispetto ai possibili rischi per ciascuna donna e parlarne con la donna stessa prima che decida di iniziare ad usare EVRA. Nell'eventualità di aggravamento, esacerbazione o prima comparsa di qualsiasi di dette condizioni o detti fattori di rischio, è necessario che la donna si rivolga al proprio medico, che deciderà se sospendere o meno l'uso del prodotto.

Disordini tromboembolici ed altri disordini vascolari

L'uso di qualunque contraccettivo ormonale combinato, incluso EVRA, comporta un maggiore rischio di tromboembolia venosa (trombosi venosa profonda, embolismo polmonare) rispetto al non utilizzo. Studi epidemiologici hanno mostrato che l'incidenza di tromboembolismo venoso (TEV) in donne che non hanno altri fattori di rischio per TEV e che utilizzano contraccettivi orali combinati a basso dosaggio di estrogeni (< 50 microgrammi di etinilestradiolo) varia da 20 a 40 casi per 100.000 donne/anno, ma tale rischio stimato cambia a seconda del tipo di progestinico. Questo dato è da confrontare con i 5-10 casi per 100.000 donne/anno delle non utilizzatrici e i 60 casi per 100.000 gravidanze. La TEV risulta fatale nell'1-2 % dei casi.

I dati derivanti da uno studio retrospettivo di coorte in donne di età compresa tra 15 e 44 anni hanno suggerito che l'incidenza di TEV nelle utilizzatrici di EVRA è aumentata rispetto alle utilizzatrici di contraccettivi orali contenenti levonorgestrel (i cosiddetti contraccettivi orali di "seconda generazione").

L'incidenza è stata 1,4 volte (95% IC 0,9-2,3) superiore in donne con o senza altri fattori di rischio per TEV e 1,5 volte superiore (95% IC 0,8-2,7) in donne senza alcun altro fattore di rischio per TEV.

Studi epidemiologici hanno anche associato l'uso di contraccettivi orali combinati (COC) ad un rischio superiore di tromboembolismo arterioso (infarto miocardico, attacchi ischemici transitori, ictus).

In casi estremamente rari, tra le utilizzatrici di COC si è riferita trombosi a carico di altri vasi, es. vene e arterie epatiche, mesenteriche, renali, cerebrali o retiniche. Non vi è consenso circa l'associazione della comparsa di questi eventi all'uso dei COC.

La sintomatologia della trombosi venosa o arteriosa può includere:

- Dolore e/o edema unilaterale di un arto inferiore
- Improvviso grave dolore al petto, con possibile irradiazione al braccio sinistro
- Improvviso respiro affannoso; improvvisa comparsa di tosse senza una chiara causa
- Qualsiasi cefalea di natura inconsueta, severa e prolungata
- Perdita improvvisa della vista, parziale o totale
- Diplopia
- Pronuncia indistinta o afasia
- Vertigini; collasso con o senza crisi focale
- Debolezza o intorpidimento molto marcato che interessi improvvisamente un solo lato o una sola parte del corpo
- Disturbi motori
- Dolore addominale 'acuto'.

Il rischio di tromboembolia venosa fra le utilizzatrici di contraccettivi combinati aumenta con:

- Innalzamento dell'età;
- Anamnesi familiare positiva (ossia tromboembolia venosa sofferta da un fratello/sorella o da un genitore in età relativamente giovane). Se si sospetta la predisposizione ereditaria, consigliare la donna di rivolgersi ad uno specialista per un consiglio, prima di decidere sull'uso di qualunque contraccettivo ormonale;
- Immobilizzazione prolungata, chirurgia maggiore agli arti inferiori, oppure grave trauma. In queste situazioni si consiglia di interrompere l'uso (almeno 4 settimane prima, nel caso di intervento chirurgico elettivo) e di non riprendere la somministrazione fino a due settimane dopo la completa rimobilizzazione;
- Obesità (indice di massa corporea oltre 30 kg/m²);
- Possibilità maggiore di rischio anche in presenza di tromboflebite superficiale e di vene varicose. Non vi è consenso circa il possibile ruolo di queste condizioni nell'eziologia della trombosi venosa.

Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose fra le utilizzatrici di contraccettivi combinati aumenta con:

- Innalzamento dell'età;
- Fumo (il rischio aumenta ulteriormente con il numero di sigarette fumate e con l'età, specialmente nelle donne di più di 35 anni);
- Dislipoproteinemia;
- Obesità (indice di massa corporea oltre 30 kg/m²);
- Ipertensione;
- Cardiopatia valvolare;
- Fibrillazione atriale;
- Anamnesi familiare positiva (ossia trombosi arteriosa sofferta da un fratello/sorella o da un genitore in età relativamente giovane). Se si sospetta la predisposizione ereditaria, consigliare la donna di rivolgersi ad uno specialista per un consiglio, prima di decidere sull'uso di qualunque contraccettivo ormonale.

I fattori biochimici che potrebbero essere indicativi della predisposizione ereditaria o acquisita alla trombosi venosa o arteriosa includono la resistenza alla Proteina C Attivata (APC), l'iperomocisteinemia, la carenza di antitrombina-III, la carenza di proteina C, la carenza di proteina S, gli anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, anticoagulante lupico).

Altre condizioni mediche che sono state associate a reazioni avverse di tipo circolatorio includevano diabete mellito, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitico-uremica, malattia infiammatoria cronica dell'intestino (es. malattia di Crohn o colite ulcerosa).

L'aumento del rischio di tromboembolia nel puerperio deve essere considerato (vedere paragrafo 4.6).

Un aumento in frequenza o in severità della cefalea (forse un prodromo di eventi cardiovascolari) può essere un motivo per l'immediata sospensione dei contraccettivi combinati.

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

Tumori

In alcuni studi epidemiologici si è riferito un rischio maggiore di cancro cervicale nelle utilizzatrici a lungo termine dei COC ma continuano ad esservi controversie circa il grado di attribuibilità di questo rilievo agli effetti aggravanti 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.

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; calcoli biliari; 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.

Visita/consulto medico

Prima di avviare o riprendere EVRA è necessario ottenere un'anamnesi medica completa (compresa l'anamnesi familiare) ed escludere la possibilità di gravidanza in atto. Misurare anche la pressione arteriosa e procedere a visita medica guidata dalle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dalle avvertenze (vedere paragrafo 4.4). Chiedere inoltre alla donna di leggere attentamente il foglio illustrativo e di attenersi ai consigli in esso riportati.

La frequenza e la natura delle successive visite devono derivare da linee-guida consolidate ed essere adattate individualmente alla paziente, sulla base delle impressioni cliniche.

Informare le donne che i contraccettivi orali non proteggeranno dalle infezioni da HIV (AIDS) né da altre malattie a trasmissione sessuale.

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. 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.

Non usare preparazioni a base di erbe contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) mentre si utilizza EVRA (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nota: consultare le informazioni sulla prescrizione di farmaci concomitanti per identificare possibili interazioni.

Influenza di altri medicinali su EVRA

Interazioni tra i contraccettivi orali ed altri farmaci possono portare a perdite ematiche e/o al fallimento della protezione contraccettiva. In letteratura sono state riportate le seguenti interazioni.

Metabolismo epatico

Si possono osservare interazioni con i farmaci induttori degli enzimi epatici che possono portare ad un aumento della clearance degli ormoni sessuali (es. fenitoina, barbiturici, primidone, carbamazepina, bosentan, farmaci per il trattamento dell'HIV come ritonavir e nevirapina) e probabilmente anche ossicarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e prodotti contenenti Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). La massima induzione enzimatica, generalmente, si osserva in circa 10 giorni ma può essere mantenuta per almeno 4 settimane dopo la sospensione della terapia.

Interferenze con il ricircolo enteroepatico

Sono stati riferiti casi di insuccesso contraccettivo anche con antibiotici quali penicilline e tetracicline. Il meccanismo di questo effetto non è ancora chiaro. In uno studio di interazione farmacocinetica, la somministrazione orale di tetraciclina cloridrato, 500 mg quattro volte/die per 3 giorni prima del periodo di applicazione di EVRA e per 7 giorni durante detto periodo, non ha influenzato significativamente la farmacocinetica della norelgestromina o dell'etinilestradiolo.

Gestione delle possibili interazioni

Le donne in trattamento a breve termine con uno qualsiasi dei medicinali sopraccitati, appartenenti a queste classi o contenenti tali principi attivi (medicinali che inducono gli enzimi epatici), ad eccezione della rifampicina, devono usare temporaneamente un metodo di barriera in aggiunta ad EVRA, ovvero durante il periodo di assunzione concomitante di questi medicinali e per 7 giorni successivi alla loro interruzione.

Per le donne in trattamento con rifampicina, è necessario utilizzare un metodo di barriera in aggiunta a EVRA in concomitanza del periodo di assunzione di rifampicina e per 28 giorni successivi alla sua interruzione.

Per le donne in terapia a lungo termine con induttori degli enzimi epatici, è necessario prendere in considerazione un altro metodo contraccettivo efficace non ormonale.

Le donne in trattamento con antibiotici (fatta eccezione per rifampicina, vedere sopra) dovranno usare il metodo di barriera fino a 7 giorni dopo la cessazione del farmaco.

Se la somministrazione concomitante dei medicinali continua oltre la fine della settimana di trattamento con il cerotto, applicare immediatamente un nuovo cerotto iniziando un nuovo ciclo di trattamento, senza osservare il consueto intervallo senza cerotto.

Influenza di EVRA su altri medicinali

I contraccettivi ormonali possono influenzare il metabolismo di alcuni principi attivi. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono sia aumentare (esempio, ciclosporina) che diminuire (esempio 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 Gravidanza e allattamento

EVRA è non è indicato in gravidanza.

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

Non vi sono dati clinici relativi alle gravidanze esposte ad EVRA che consentano di pervenire a conclusioni circa la sua sicurezza durante la gravidanza.

Gli studi su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei dati disponibili, non è possibile escludere un rischio potenziale di virilizzazione a seguito dell'esagerata azione ormonale.

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

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.

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

Dati da studi clinici

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.

Stima della frequenza: eventi molto comuni ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$; $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$; $< 1/1000$); molto rari ($< 1/10,000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse negli studi clinici				
	Frequenza				
	Molto comuni	Comuni	Non comuni	Rari	Molto rari

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse negli studi clinici				
	Frequenza				
Infezioni ed infestazioni		Infezioni fungine (solo vaginali), candidosi vaginale, infezioni micotiche vulvovaginali			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Ritenzione di liquidi, ipercolesterolemia		
Disturbi psichiatrici		Depressione, alterazioni dell'umore, sbalzi dell'umore	Disturbi affettivi, ansia, insonnia, diminuzione della libido	Pianto, aumento della libido, voglia di piangere	Aggressività
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa	Capogiri, emicrania			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Embolismo polmonare	
Patologie gastrointestinali	Nausea	Gonfiore addominale, dolore addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore, vomito, diarrea			
Patologie epatobiliari				Colecistite	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne, prurito, irritazione della pelle	Dermatite da contatto, eritema	Cloasma	

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Fastidio al seno	Disturbi al seno, ingrossamento del seno, dolore al seno, dismenorrea, menorragia, metrorragia, spasmo uterino, perdite vaginali	Problemi al seno, ingorgo del seno, gonfiore al seno, malattia fibrocistica del seno, galattorrea, sindrome premestruale, emorragia vaginale, secchezza vaginale	Perdite dai genitali, disturbi mestruali, mestruazioni irregolari	Polimenorrea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di applicazione		Eritema nel sito di applicazione, irritazione nel sito di applicazione, prurito nel sito di applicazione, rash cutaneo nel sito di applicazione, reazioni nel sito di applicazione, affaticamento, malessere	Dermatite nel sito di applicazione, decolorazione nel sito di applicazione, ipersensibilità nel sito di applicazione, dolore nel sito di applicazione, papule nel sito di applicazione, vesciche nel sito di applicazione, edema generalizzato	Orticaria nel sito di applicazione, gonfiore	Edema nel sito di applicazione
Esami diagnostici		Aumento di peso	Aumento della pressione sanguigna, aumento dei trigliceridi nel sangue	Aumento del colesterolo nel sangue	

Dati da esperienza post-marketing

Di seguito vengono elencate altre reazioni avverse, identificate per la prima volta durante l'esperienza post-marketing con EVRA:

Infezioni ed infestazioni Pustole nel sito di applicazione, rash pustoloso

Neoplasie benigne, maligne e non specificate (incluse cisti e polipi) Cancro al seno, cancro al seno di stadio IV, carcinoma della cervice, fibroadenoma del seno, adenoma epatico, neoplasia epatica, leiomioma uterino

Disturbi al sistema immunitario	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperglicemia, resistenza all'insulina
Disturbi psichiatrici	Collera, disturbi emozionali, frustrazione
Patologie del sistema nervoso	Trombosi dell'arteria basilare, infarto del tronco dell'encefalo, occlusione dell'arteria carotidea, embolismo dell'arteria cerebrale, occlusione dell'arteria cerebrale, trombosi dell'arteria cerebrale, emorragia cerebrale, infarto cerebrale, trombosi cerebrale, trombosi venosa cerebrale, eventi cerebrovascolari, alterazione del gusto, ictus embolico, emorragia endocranica, ictus emorragico, trombosi del seno venoso intracranico, infarto ischemico cerebrale, ictus ischemico, infarto lacunare, emicrania con aura, emorragia subaracnoidea, trombosi del seno sagittale superiore, ictus tromboembolico, ictus trombotico, attacco ischemico transitorio, trombosi del seno trasverso
Patologie dell'occhio	Intolleranza alle lenti a contatto
Patologie cardiache	Infarto miocardico acuto, infarto miocardio
Patologie vascolari	Trombosi arteriosa, trombosi arteriosa degli arti, trombosi della vena ascellare, sindrome di Budd-Chiari, trombosi arteriosa coronarica, trombosi venosa profonda, embolismo, trombosi della vena epatica, ipertensione, crisi ipertensiva, trombosi dell'arteria iliaca, trombi intracardiaci, trombosi della vena giugulare, trombosi della vena mesenterica, trombosi venosa pelvica, embolismo periferico, trombosi della vena porta, embolismo renale, trombosi della vena renale, occlusione dell'arteria retinica, trombosi vascolare retinica, occlusione della vena retinica, trombosi della vena splenica, tromboflebiti superficiali, tromboflebiti, trombosi, trombosi della vena cava, trombosi venosa, trombosi venosa degli arti
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Trombosi dell'arteria polmonare, trombosi polmonare
Patologie gastrointestinali	Colite
Patologie epatobiliari	Colelitiasi, colestasi, lesioni epatiche, ittero colestatico
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia, angioedema, dermatite allergica, eczema, eritema multiforme, eritema nodoso, rash esfoliativo, reazioni di fotosensibilità, prurito generalizzato, rash, rash eritematoso, rash pruriginoso, dermatite seborroica, reazione della pelle, orticaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Amenorrea, masse al seno, displasia cervicale, ipomenorrea, menometrorragia, oligomenorrea, soppressione della lattazione

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di applicazione	Ascesso nel sito di applicazione, anestesia nel sito di applicazione, atrofia nel sito di applicazione, sanguinamento nel sito di applicazione, lividi nel sito di applicazione, bruciatura nel sito di applicazione, secrezioni nel sito di applicazione, fastidio nel sito di applicazione, secchezza nel sito di applicazione, eczema nel sito di applicazione, erosione nel sito di applicazione, escoriazione nel sito di applicazione, esfoliazione nel sito di applicazione, indurimento nel sito di applicazione, infezione nel sito di applicazione, infiammazione nel sito di applicazione, masse nel sito di applicazione, noduli nel sito di applicazione, odore nel sito di applicazione, parestesia nel sito di applicazione, reazioni di fotosensibilità nel sito di applicazione, crosta nel sito di applicazione, cicatrice nel sito di applicazione, gonfiore nel sito di applicazione, ulcera nel sito di applicazione, calore nel sito di applicazione, edema al viso, irritabilità, edema localizzato, edema periferico, edema nelle cavità.
Esami diagnostici	Valori anomali di colesterolo nel sangue, valori anomali di glucosio nel sangue, diminuzione del glucosio nel sangue, diminuzione delle lipoproteine a bassa densità
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Complicazioni durante l'uso delle lenti a contatto

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 essere affette da 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: Norelgestromina ed estrogeno. Codice ATC: G03AA13.

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.

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	5831	4592	5095	4005	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 µg + 20 µg EE

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

Sono state eseguite delle analisi esplorative per determinare se negli studi di fase III (n=3319) 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 Proprietà farmacocinetiche, popolazioni speciali), 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 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 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, 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 verso 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_{ss}) è risultata sovrapponibile a quella dei soggetti trattati con EVRA.

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

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

Gli effetti dell'età, del peso corporeo e dell'area di superficie corporea sulla farmacocinetica della norelgestromina e dell'etinilestradiolo sono stati valutati in 230 donne sane in nove studi farmacocinetici con applicazioni singole di EVRA per 7 giorni. Gli aumenti dell'età, del peso e dell'area di superficie corporea sono stati associati a leggere diminuzioni dei valori delle C_{ss} e l'AUC sia per la 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 preclinici 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

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.

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

La 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

Ciascuna 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

Applicare immediatamente dopo l'estrazione dalla bustina protettiva. Dopo l'uso il cerotto contiene ancora una considerevole quantità di principi attivi. I principi attivi ormonali residui del cerotto potrebbero avere effetti dannosi se dovessero raggiungere l'ambiente acquatico. Quindi, il cerotto usato deve essere attentamente eliminato. L'etichetta da utilizzare per l'eliminazione, posta sulla parte esterna della bustina, deve essere sollevata. Il cerotto 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 usato. Qualsiasi cerotto usato o non usato dovrà essere eliminato in accordo alle norme locali o restituito alla farmacia. I cerotti usati non devono essere gettati nella toilette né in sistemi di eliminazione di 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 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE(I)
DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**A. TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE 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 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

- **ALTRE CONDIZIONI**

Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio continuerà a presentare annualmente i Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza (Periodic Safety Update Report, PSUR) fino a quando non verrà diversamente specificato dal CHMP.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE DA 3 CEROTTI
CONFEZIONE DA 9 CEROTTI
CONFEZIONE DA 18 CEROTTI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EVRA cerotto transdermico

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

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

1 cerotto libera 203 microgrammi di norelgestromina e 33,9 microgrammi di etinilestradiolo ogni 24 ore

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Altri ingredienti: poliisobutilene, polibutene, lattato laurilico, crosopovidone, tessuto di poliestere non tessuto

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

3 cerotti transdermici
9 cerotti transdermici
18 cerotti transdermici

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso transdermico

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella bustina e nell'imballaggio originali.
Non refrigerare o congelare.

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

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

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

Titolare AIC:
Janssen-Cilag International N.V.
Turhoutseweg, 30
B-2340 Beerse, Belgio

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

EVRA

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

EVRA cerotto transdermico

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso transdermico

Leggere il foglio illustrativo.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

Contiene 1 cerotto transdermico

6. ALTRO

Etichette promemoria

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

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

Etichetta da utilizzare per l'eliminazione del cerotto

ETICHETTA DA UTILIZZARE PER L'ELIMINAZIONE DEL CEROTTO

Per eliminare il cerotto usato:

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

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

EVRA cerotto transdermico

Norelgestromina 6 mg ed etinilestradiolo 600 microgrammi

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto a lei personalmente. Non lo dia mai ad altri.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è EVRA e a che cosa serve
2. Prima di usare EVRA
3. Rischi associati all'uso dei contraccettivi ormonali combinati
4. Come usare EVRA
5. Possibili effetti indesiderati
6. Come conservare EVRA
7. Altre informazioni

1. CHE COS'È EVRA E A CHE COSA SERVE

Il nome del medicinale è EVRA cerotto transdermico. Viene chiamato "EVRA" in questo foglio illustrativo. Questo medicinale utilizzato per prevenire la gravidanza (contraccettivo).

EVRA contiene due tipi di ormoni:

- norelgestromina
- etinilestradiolo

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

2. PRIMA DI USARE EVRA

Non usi EVRA

- se è allergica (ipersensibile) alla norelgestromina, all'etinilestradiolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti di EVRA (elencati qui di seguito al paragrafo 7)
- se ha avuto un attacco cardiaco o un tipo di dolore toracico chiamato "angina"
- se ha avuto un ictus o sintomi che possono portare a ictus. Questi includono un'ischemia leggera e transitoria senza effetti a posteriori
- se soffre di pressione elevata (160/100 mmHg o superiore)
- se ha diabete con danni ai vasi sanguigni
- se ha forti mal di testa con sintomi neurologici come alterazioni nella visione o intorpidimento in qualsiasi parte del suo corpo (emicrania con aura focale)
- se ha avuto coaguli di sangue (trombosi) nelle gambe (trombosi venosa profonda o TVP), nei polmoni (embolia polmonare) o in un'altra parte del corpo
- se ha malattie ereditarie che provocano problemi di coagulazione del sangue (come "carenza di proteina C" o "carenza di proteina S")
- se ha livelli di grassi nel sangue molto elevati (colesterolo o trigliceridi)
- se ha malattie ereditarie che influenzano il livello dei grassi nel sangue (chiamate "dislipoproteinemie")
- se ha avuto tumori al fegato o qualsiasi altro problema al fegato
- se le è stato riferito che potrebbe avere un cancro al seno o all'utero, alla cervice o alla vagina
- se ha sanguinamenti vaginali inspiegabili.

Non usi EVRA se si ritrova in una delle situazioni sopra elencate. Se non è sicura si rivolga al medico o al farmacista prima di usare EVRA.

Faccia particolare attenzione con EVRA

Controlli medici

Prima di usare EVRA dovrà recarsi dal medico per una visita.

Prima di usare EVRA controlli con il medico o il farmacista se ha una qualsiasi delle seguenti condizioni, oppure se si sviluppa o si manifesta un peggioramento di queste:

- se pesa 90 kg o più
- se lei o qualche componente della sua famiglia ha alti livelli di grassi nel sangue (trigliceridi o colesterolo)
- se ha pressione sanguigna alta o pressione sanguigna che si tende ad aumentare
- se ha una malattia del sangue chiamata “porfiria”
- se ha una malattia del sistema immunitario conosciuta come “LES” (Lupus Eritematoso Sistemico)
- se ha una malattia del sangue che causa danni al rene conosciuta come “HUS” (sindrome emolitico-uremica)
- se ha perdita dell’udito
- se ha epilessia o ogni altra condizione che può causare convulsioni
- se ha una malattia nervosa che provoca movimenti improvvisi del corpo chiamata “corea di Sydenham”
- se ha diabete
- se ha depressione
- se ha calcoli biliari
- se ha problemi al fegato che includono ingiallimento della pelle e della parte bianca degli occhi (ittero)
- se ha malattia infiammatoria intestinale (malattia di Crohn o colite ulcerosa)
- se ha eruzioni della pelle con bolle durante la gravidanza (detta “herpes gestazionale”)
- se ha “macchie gravidiche”. Si tratta di macchie di colore giallo-bruno, specialmente sul viso (chiamate “cloasma”),
- se pensa di essere in gravidanza.

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

Assunzione di EVRA con altri medicinali

Informi sempre il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica, inclusi i rimedi a base di piante medicinali.

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

Riferisca al medico se lei sta assumendo:

- medicinali usati nell’infezione da HIV (come il ritonavir o la nevirapina)
- medicinali usati per curare le infezioni (come la rifampicina e la griseofulvina)
- medicinali per il trattamento dell’epilessia (come il topiramato, i barbiturici, la fenitoina sodica, la carbamazepina, il primidone, l’ossicarbazepina e il felbamato)
- medicinali per il trattamento della pressione sanguigna elevata nelle arterie polmonari (bosentan)
- l’erba di San Giovanni (iperico) - un rimedio a base di piante medicinali usato per la depressione.

Se lei assume uno di questi medicinali, deve usare anche un metodo contraccettivo supplementare (per esempio preservativo, diaframma o schiuma spermicida). L’effetto di interferenza di alcuni di questi medicinali può durare fino a 28 giorni dopo che lei ha smesso di prenderli.

I livelli di estrogeni nel sangue derivanti dall'applicazione di EVRA potrebbero aumentare con l'uso concomitante di alcuni medicinali o di succo di pompelmo.

EVRA potrebbe diminuire l'effetto di alcuni medicinali come:

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

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Uso di EVRA con cibi e bevande

Non si prevede che cibi e bevande interferiscano con il meccanismo d'azione di EVRA.

Gravidanza e allattamento

- Non usi EVRA se è in gravidanza o pensa di esserlo
- Non usi EVRA se sta allattando o prevede di allattare

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare qualsiasi medicinale durante la gravidanza o l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Lei può guidare veicoli ed utilizzare macchinari mentre sta usando EVRA.

Malattie trasmesse sessualmente

EVRA non la proteggerà dall'infezione da HIV (AIDS) o da qualsiasi altra malattia trasmessa sessualmente. Queste includono clamidia, herpes genitale, condilomi acuminati, gonorrea, epatite B, sifilide. Usi sempre i preservativi per proteggersi da tali malattie.

Esami clinici

Se deve fare un esame del sangue o delle urine, dica al medico o alla persona che ritira il campione biologico da esaminare che sta utilizzando EVRA. Questo perché EVRA può influenzare alcuni risultati delle analisi.

3. RISCHI ASSOCIATI ALL'USO DEI CONTRACCETTIVI ORMONALI COMBINATI

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

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

Contraccettivi ormonali combinati e coaguli di sangue (trombosi)

L'uso di contraccettivi ormonali combinati, incluso EVRA, potrebbe aumentare la possibilità di trombosi (coaguli di sangue). Con EVRA è possibile che il rischio di coaguli di sangue nelle gambe e/o nei polmoni sia superiore a quello delle pillole contraccettive combinate. Il rischio di formazione di coaguli di sangue non è influenzato dalla durata d'uso del medicinale. Esso ritorna ai normali livelli di rischio pochi mesi dopo l'interruzione del farmaco.

I coaguli di sangue possono occludere una vena o un'arteria e ciò può causare disabilità permanente o perfino la morte.

- Il coagulo di sangue può formarsi in una vena delle gambe (trombosi venosa profonda o TVP) e può muoversi verso i polmoni. Questo può causare dolore toracico, mancanza di respiro o collasso. Questa situazione è chiamata "embolia polmonare" o EP
- In casi molto rari si possono avere coaguli di sangue anche nei vasi sanguigni del cuore (causando un attacco cardiaco) o del cervello (causando un ictus)

- In casi estremamente rari si possono formare coaguli di sangue anche in altri organi, come nel fegato, nell'intestino, nel rene o nell'occhio. Un coagulo di sangue nell'occhio può provocare la perdita della vista oppure visione doppia.

Informi immediatamente il medico se nota uno dei possibili segni di formazione di un coagulo di sangue, come ad esempio:

- dolore o gonfiore alle gambe
- dolore al petto, che potrebbe interessare anche il braccio
- improvvisa mancanza del respiro o improvviso attacco di tosse
- mal di testa insolito, forte o duraturo
- problemi alla vista
- difficoltà a parlare
- capogiri o svenimenti
- debolezza o intorpidimento in un lato o in una parte del corpo
- difficoltà a camminare o a tenere in mano oggetti
- improvviso dolore allo stomaco

Se pensa che potrebbe avere uno dei sintomi sopra riportati, si rivolga immediatamente al medico.

Il rischio della comparsa di un coagulo di sangue aumenta:

- quando diventa anziana
- se lei ha familiarità alla formazione di coaguli di sangue nei vasi sanguigni (vene o arterie)
- se lei fuma, specialmente se lei ha più di 35 anni
- se lei rimane a letto per molti giorni
- se lei è seriamente in sovrappeso
- se lei ha appena avuto un bambino, un aborto spontaneo o un aborto indotto
- se lei ha avuto un grave infortunio, specialmente alle gambe o al bacino
- se lei si è sottoposta ad un intervento chirurgico importante o deve farlo nel prossimo futuro, oppure se le occorre un lungo periodo di riposo a letto. Normalmente non deve usare il cerotto contraccettivo per le due settimane precedenti o per le due settimane successive un intervento chirurgico
- se lei ha avuto coaguli di sangue
- se lei ha disturbi legati ai lipidi presenti nel sangue (colesterolo o trigliceridi)
- se lei ha la pressione sanguigna elevata
- se lei ha problemi cardiaci (problemi di valvole cardiache, ritmo anomalo del cuore).

Contraccettivi ormonali combinati e cancro

Cancro al seno

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

Cancro della cervice

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

Cancro al fegato

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

4. COME USARE EVRA

Usi sempre EVRA seguendo esattamente le istruzioni di questo foglio.

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

Chieda al medico come usare EVRA dopo aver avuto un bambino, un aborto indotto o un aborto spontaneo.

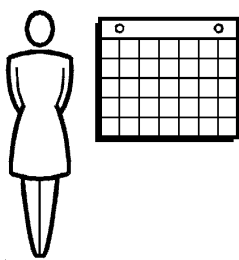
Quanti cerotti utilizzare

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

Importanti informazioni da considerare durante l'uso del cerotto

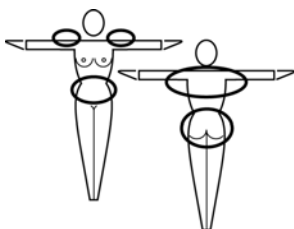
- Cambi EVRA lo stesso giorno di ciascuna settimana. Il cerotto è formulato per agire nell'arco dei 7 giorni
- Non lasci mai passare più di 7 giorni consecutivi senza usare il cerotto
- Usi un solo cerotto alla volta
- Eviti di applicare il cerotto su pelle arrossata, irritata o che presenta tagli
-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

COME USARE IL CEROTTO



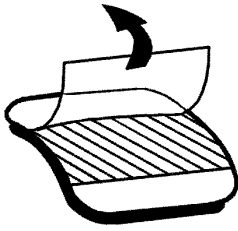
Se usa per la prima volta EVRA, aspetti il giorno in cui ha le mestruazioni.

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



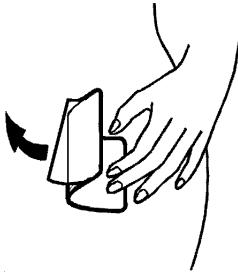
Scelga un punto del corpo su cui applicare il cerotto.

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



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

Eviti di toccare la superficie adesiva.



Metta il cerotto sulla pelle.

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



Indossi il cerotto per 7 giorni (una settimana).

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



- o Il Giorno 15 (Settimana 3) tolga il cerotto usato
- o Applichi un cerotto nuovo.

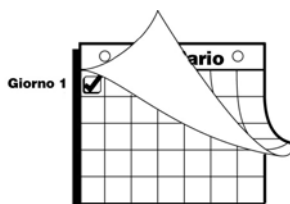
In tutto sono tre le settimane in cui si indossano i cerotti.

Per evitare irritazioni, non applichi il nuovo cerotto esattamente sullo stesso punto del cerotto precedente.



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

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



Per iniziare il ciclo successivo di quattro settimane

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

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

Attività quotidiane durante l'uso del cerotto

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

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

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

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

Se trova difficile ricordarsi di cambiare il cerotto EVRA

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

Se il cerotto si sta staccando oppure si è staccato

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

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

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

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

Potrebbe rimanere in gravidanza se non segue queste istruzioni.

Se dimentica di sostituire il cerotto transdermico

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

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

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

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

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

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

Non occorre ulteriore contraccezione.

- **Per oltre due giorni** (48 ore o più):

- se dimentica di sostituire il cerotto per **oltre 2 giorni, lei potrebbe rimanere incinta**
- inizi un nuovo ciclo di quattro settimane non appena si ricorda, applicando un nuovo cerotto
- ora avrà un diverso 'Giorno di Sostituzione del Cerotto' ed un nuovo Giorno 1

- dovrà inoltre usare un metodo contraccettivo supplementare per la prima settimana del nuovo ciclo.

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

Se dimentica di staccare il cerotto:

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

Non occorre ulteriore contraccezione.

Se lei passa dalla pillola contraccettiva orale ad EVRA

Se sta passando da una pillola contraccettiva orale ad EVRA:

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

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

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

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

Se lei cambia dalla minipillola

- Potrà passare dalla minipillola ad EVRA in qualunque giorno
- Il primo giorno dopo aver smesso di usare la minipillola, applichi il cerotto
- Usi anche un contraccettivo non ormonale fino al Giorno 8, ossia quando cambierà il cerotto.

Se non ha sanguinamento o ha sanguinamento irregolare con EVRA

EVRA può causare sanguinamenti vaginali inattesi o spotting durante le settimane in cui indossa il cerotto

- Questi di solito si interrompono dopo i primi cicli
- Errori nell’uso dei cerotti possono causare spotting o leggeri sanguinamenti
- Continui ad usare EVRA e se il sanguinamento dura di più dei primi tre cicli, si rivolga al medico o al farmacista.

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

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

Se usa più di un cerotto EVRA alla volta

Stacchi i cerotti e contatti immediatamente il medico.

L’uso di troppi cerotti potrebbe causare:

- malessere (nausea, vomito)
- sanguinamento vaginale.

Se interrompe l’uso di EVRA

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

Se ha qualsiasi ulteriore domanda sull’uso di questo prodotto, chiedi al medico o al farmacista.

5. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, EVRA può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se nota la comparsa di qualche effetto indesiderato, ne informi il medico. Se pensa di soffrire di un grave effetto indesiderato mentre usa EVRA, stacchi il cerotto e contatti immediatamente il medico o il farmacista. Nel frattempo, usi un altro metodo contraccettivo.

Gli effetti indesiderati seri associati all'uso dei contraccettivi ormonali combinati sono descritti nel paragrafo 3 ("Rischi associati all'uso dei contraccettivi ormonali combinati"). Legga questo paragrafo per avere ulteriori informazioni.

Effetti indesiderati molto comuni (che interessano più di 1 donna su 10):

- mal di testa
- malessere (nausea)
- fastidio al seno.

Effetti indesiderati comuni (che interessano meno di 1 donna su 10):

- infezioni vaginali da lieviti, a volte chiamate candidosi
- disturbi dell'umore, come depressione, alterazioni dell'umore, sbalzi d'umore
- capogiri
- emicrania
- mal di stomaco o gonfiore allo stomaco
- malessere (vomito) o diarrea
- acne, prurito, irritazione della pelle
- spasmi muscolari
- dolore al seno o ingrossamento del seno
- crampi uterini, mestruazioni dolorose o abbondanti, sanguinamenti tra un periodo mestruale e l'altro o perdite vaginali
- reazioni nel sito di applicazione (come rossore, irritazione, prurito o rash)
- stanchezza o malessere generalizzato
- aumento di peso.

Effetti indesiderati non comuni (che interessano meno di 1 donna su 100):

- gonfiore dovuto a ritenzione idrica
- alti livelli di grassi nel sangue (come colesterolo o trigliceridi)
- emotività
- ansia
- alterazioni del sonno (insonnia)
- calo della libido
- rash cutaneo, rossore della pelle
- rigonfiamento del seno, cisti al seno o produzione anomala di latte dal seno
- sindrome premestruale
- sanguinamenti vaginali o secchezza vaginale
- reazioni nel sito di applicazione del cerotto (come gonfiore, decolorazione della pelle, dolore, macchie, vesciche, ipersensibilità della pelle)
- gonfiore
- aumento della pressione sanguigna.

Effetti indesiderati rari (che interessano meno di 1 donna su 1000):

- pianto incontrollato
- aumento della libido
- coaguli di sangue nel polmone
- infiammazione della cistifellea
- macchie giallo-brunastre sul viso
- mestruazioni irregolari
- orticaria nel sito di applicazione del cerotto
- aumento dei livelli di colesterolo.

Effetti indesiderati molto rari (che interessano meno di 1 donna su 10.000):

- aggressività
- mestruazioni più frequenti del normale.

Altri effetti indesiderati includono:

- altri problemi nel sito di applicazione del cerotto, reazioni cutanee o reazioni allergiche
- tumori non-cancerosi (benigni) al seno o al fegato
- cancro al seno, alla cervice o al fegato
- fibromi uterini
- livelli anomali di zuccheri, colesterolo o insulina nel sangue
- coaguli di sangue, occlusione di arterie, attacco cardiaco o ictus
- problemi nell'indossare lenti a contatto
- ipertensione
- infiammazione del colon
- calcoli biliari o blocco del dotto biliare
- alterazione del gusto
- ingiallimento della cute e della parte bianca degli occhi
- perdita di capelli
- ipersensibilità alla luce solare
- mestruazioni meno frequenti, scarse o assenti
- rabbia, irritabilità o frustrazione.

Se ha disturbi di stomaco

- La quantità di ormoni rilasciata da EVRA non dovrebbe essere influenzata da vomito o diarrea
- Lei non necessita di usare un ulteriore metodo contraccettivo se ha disturbi di stomaco.

Lei potrebbe avere spotting, leggero sanguinamento, fastidio al seno o potrebbe avvertire malessere durante i primi 3 cicli. Normalmente il problema scompare ma, se persiste, controlli con il medico o il farmacista.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

6. COME CONSERVARE EVRA

Tenere EVRA fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

Non refrigerare o congelare.

Non usi EVRA dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

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

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

I cerotti usati non devono essere gettati nella toilette né in sistemi di eliminazione dei rifiuti per mezzo di liquidi. Chieda al farmacista come eliminare eventuali cerotti che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

7. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene EVRA

I principi attivi di EVRA sono norelgestromina 6 mg ed etinilestradiolo 600 microgrammi. I principi attivi vengono rilasciati per un periodo di 7 giorni ed ogni 24 ore vengono rilasciati una media di 203 microgrammi di norelgestromina e 34 microgrammi di etinilestradiolo.

Gli eccipienti del cerotto sono poliisobutilene, polibutene, crosprovidone, tessuto di poliestere nontessuto e lattato laurilico.

Descrizione dell'aspetto di EVRA e contenuto della confezione

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

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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Janssen-Cilag International N.V.
Turnhoutseweg, 30, B-2340 Beerse, Belgio

Produttore:

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.
Roderveldlaan 1
B-2600 Berchem
Tél/Tel: + 32 3 280 54 11

Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.
Roderveldlaan 1
B-2600 Berchem
Tél: +32 3 280 54 11

България

Johnson & Johnson d.o.o.
Бизнес Парк София,
Младост 4, сграда 4, етаж 3
София 1715
Тел.: +359 2 489 94 00 (05)

Magyarország

JANSSEN-CILAG Kft.
H-2045 Törökbálint, Tó Park
Tel. : +36 23 513-800

Česká republika

JANSSEN-CILAG s.r.o.
Karla Engliše 3201/6
CZ-150 00 Praha 5
Tel. +420 227 012 222

Malta

A.M.Mangion Ltd
Triq Ġdida fi Triq Valletta
Luqa LQA 6000
Malta
tel:+356 2397 6000

Danmark

JANSSEN-CILAG A/S
Hammerbakken 19
Postboks 149
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Nederland

JANSSEN-CILAG B.V.
Postbus 90240
NL-5000 LT Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137-955- 955

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp.z o.o.
Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική
A.E.B.E.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: 0030 210 8090000

España

JANSSEN-CILAG, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
Campo de las Naciones
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

JANSSEN-CILAG
1, rue de Camille Desmoulins
TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux Cedex 9
Tel: 0800 25 50 75 or
+ 33 1 55 00 44 44

Ireland

JANSSEN-CILAG Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
UK - HP12 4EG Buckinghamshire
Tel: +44 1 494 567 567

Ísland

JANSSEN-CILAG AB
c/o Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Iceland
tel. (+354) 535 7000

Italia

JANSSEN-CILAG SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02/2510.1

Norge

JANSSEN-CILAG A.S.
Hoffsveien 1 D
N- 0275 Oslo
Tlf: + 47 24 12 65 00

Österreich

JANSSEN-CILAG Pharma GmbH.
Pfarrgasse 75
A-1232 Wien
Tel:+43 1 610 300

Polska

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o., ul.
Hłzecka 24,
PL- 02-135 Warszawa
Tel.: + 48 22 -237 60 00

Portugal

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA, LDA
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
2734-503 Barcarena
Tel: +351 21-4368835

România

Johnson & Johnson d.o.o. Rep.Office Janssen-
Cilag
Str. Tipogrfilor nr.11 - 15
013714Bucureşti
Tel: +4 0212071800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000, Ljubljana
Tel. + 386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson&Johnson s.r.o.
Plynárenská 7/B
SK- 824 78 Bratislava 26
tel. +421 233 552 600

Suomi/Finland

JANSSEN-CILAG OY
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 20 7531 300

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
7 Ανδροκλέους
CY-1060 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 755 214

Sverige

JANSSEN-CILAG AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
filiāle Latvijā
Matrožu iela 15
Rīga, LV-1048
Tel: + 371 678 93561

United Kingdom

JANSSEN-CILAG Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
UK - HP12 4EG Buckinghamshire
Tel: +44 1 494 567 567

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

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