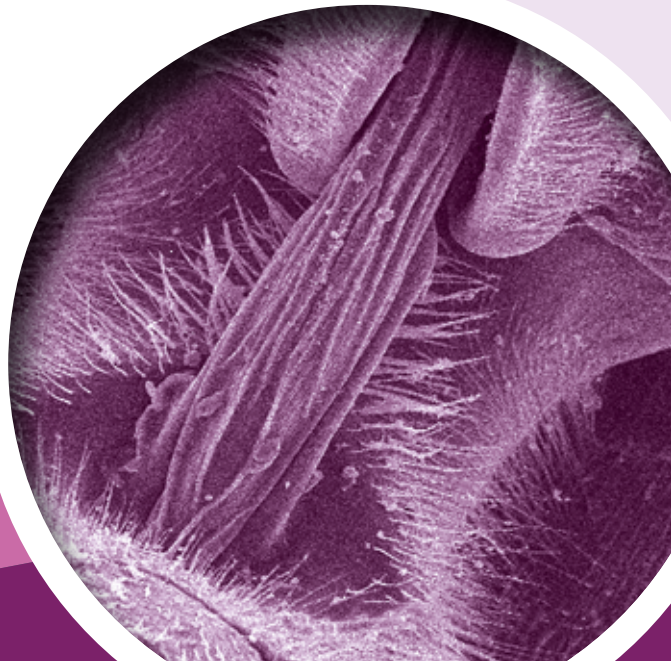


Colposcopia

- Principi di base e indicazioni
 - Cervice normale
 - Lesioni precancerose
 - Carcinoma cervicale
- Follow-up post trattamento



Colposcopia

- Principi di base e indicazioni
- Cervice normale
- Lesioni precancerose
- Carcinoma cervicale
- Follow-up post trattamento

Copyright © 2018 - Momento Medico S.r.l.
Via Terre Risaie, 13 - Zona Ind.le - 84131 Salerno
Tel. 089.3055511 (r.a.) - Fax 089.302450
E-mail: momentomedico@momentomedico.it

18A10042-04/18

Tutti i diritti di traduzione, di riproduzione, adattamento parziale o totale con qualsiasi mezzo (compresi microfilms, copie fotostatiche o xerografiche) sono riservati alla Momento Medico

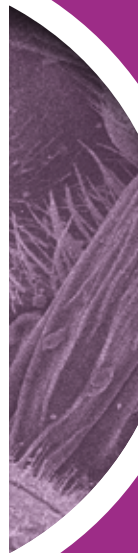
Coordinamento Editoriale a cura del Dipartimento Medico

Grafica, Impaginazione, Fotocomposizione, Edizione, Stampa e Allestimento
Momento Medico

Per la complessità della ricerca iconografica effettuata nella redazione della presente Opera ed in relazione ad alcune immagini, l'Editore si rende disponibile verso gli aventi diritto non identificati.

Indice

1. Principi di base e indicazioni	5
Introduzione.	5
I tre tempi della colposcopia	6
Valutazione generale delle immagini	7
Aspetti colposcopici normali	7
Aspetti colposcopici anormali	8
2. Cervice normale	10
Il rivestimento epiteliale.	10
La giunzione squamocolonnare	11
La zona di trasformazione	12
Ectopia/Ectropion.	13
Cisti di Naboth	13
Decidui in gravidanza	13
3. Lesioni precancerose	28
4. Carcinoma cervicale	45
5. Follow-up post trattamento	57
Bibliografia essenziale	70



1. Principi di base e indicazioni

Introduzione

La colposcopia fu descritta per la prima volta nel 1925 in Germania da Hans Hinselmann, che aveva ipotizzato la possibilità di visualizzare il cancro della cervice nelle sue fasi più precoci, sotto forma di una piccola ulcera o come una piccola lesione esofitica.

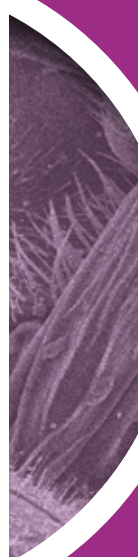
Nonostante ben presto si fosse reso conto che la sua ipotesi era errata, Hinselmann notò che il colposcopio consentiva di osservare modificazioni dell'epitelio cervicale che non rientravano nei limiti della normalità.

Inizialmente, l'impiego della colposcopia rimase limitato alla popolazione di lingua tedesca e solo negli anni '60 del secolo scorso si è affermato nei Paesi di lingua inglese per la diagnosi della neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN) e dell'*early cancer*. Oggi la colposcopia è parte integrante della moderna pratica ginecologica ed è utilizzata per la valutazione dell'epitelio dell'intero tratto genitale inferiore.

La colposcopia consente la visualizzazione e la valutazione della cervice in *real time* per mezzo del colposcopio, un microscopio binoculare. Essenziali per l'esame sono l'ingrandimento e l'illuminazione, sotto forma di un sistema di lenti e di una potente sorgente luminosa.

L'ingrandimento utilizzato è generalmente tra 5x-20x.

Idealmente tutte le donne con citologia cervicale anomala e/o test hrHPV positivo dovrebbero essere sottoposte a colposcopia per identificare quelle con e quelle senza lesioni visibili.



Principali indicazioni

Approfondimento diagnostico dopo test di screening alterato (Pap test o HPV test)

Accertamento diagnostico in presenza di:

- Leucorrea
- Leucoxantorrea
- Perdite ematiche atipiche

Area cervicale sospetta, indipendentemente dalla citologia

Terapia chirurgica cervicale conservativa

Valutazione della risposta alla stimolazione estrogenica (in età fertile, in menopausa fisiologica, in menopausa chirurgica/attinica/chemioterapica)

Selezione del trattamento in pazienti con CIN

Follow-up della CIN trattata

Diagnosi di infezione subclinica da HPV

Patologia vaginale e vulvare

I tre tempi della colposcopia

La tecnica colposcopica prevede innanzitutto la detersione della cervice con soluzione fisiologica per consentire la visualizzazione dei vasi e lo studio dell'angioarchitettura subepiteliale, con l'ausilio di un filtro verde o blu interposto tra la sorgente luminosa e la lente dell'obiettivo, che assorbe la luce rossa facendo apparire i vasi scuri o neri rispetto alla mucosa.

Il secondo tempo prevede l'applicazione di acido acetico al 3 o al 5% che, lasciato in sede per pochi secondi, determina aumento della visibilità delle aree normali e anormali dell'epitelio squamoso esocervicale.



L'epitelio squamoso normale appare roseo, in quanto l'illuminazione del colposcopio evidenzia il colore della trama capillare subepiteliale.

L'epitelio metaplastico, displastico e neoplastico appare di colore bianco opaco (epitelio aceto-bianco), per l'elevata densità nucleare e la maggior concentrazione di proteine che vanno incontro ad agglutinazione impedendo il passaggio della luce, ed è di solito facilmente distinguibile dal normale epitelio a causa di una netta linea di demarcazione tra i due. Questa reazione si verifica dopo circa 1 minuto e persiste per 1-2 minuti. Sulle aree anormali viene eseguita la biopsia mirata.

Il terzo tempo della colposcopia prevede l'applicazione della soluzione iodata di Lugol per il test di Schiller.

Le cellule epiteliali normali assumeranno una colorazione marrone scuro, quasi nera, in quanto l'epitelio squamoso normale, maturo, è caratterizzato da un'abbondanza di glicogeno correlato alla presenza di estrogeni, mentre l'epitelio colonnare e quello anormale, contenenti scarse quantità di glicogeno, restano relativamente privi di colore. Un test di Schiller positivo (cioè ioduro negativo) indica la mancata colorazione e viceversa.

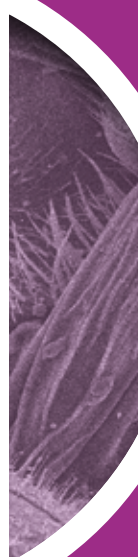
Valutazione generale delle immagini

Devono essere considerate tre variabili:

1. Esame adeguato o inadeguato (ad es. a causa di infiammazione, sanguinamento, cicatrice).
2. Visibilità della giunzione squamocolumnare (completamente visibile, parzialmente visibile e non visibile):
3. Tipo di zona di trasformazione.

Aspetti colposcopici normali

Sono presentati nella sezione "Cervice normale".



Aspetti colposcopici anormali

Vanno definite:

1. localizzazione della lesione (sede, indicata su un quadrante di orologio, localizzazione all'interno o all'esterno della zona di trasformazione)
2. dimensioni della lesione (numero di quadranti cervicali coperti, percentuale della cervice interessata).

Le lesioni minori (Grado 1) includono: mosaico fine, puntato fine, epitelio aceto-bianco sottile, margini a carta geografica.

Le lesioni maggiori (Grado 2) includono: *sharp border* (netta demarcazione fra due epiteli); *inner border sign* (area di netta demarcazione fra due epiteli acetoreattivi, di cui il più interno è più ispessito); *ridge sign* (area aceto-opaca e rilevata sulla giunzione squamocolumnare); epitelio aceto-bianco ispessito; mosaico irregolare, puntato, rapida comparsa dell'aspetto aceto-bianco, sbocchi ghiandolari ispessiti.

Aspetti non specifici includono: leucoplachia (cheratosi, ipercheratosi), erosione, test di Schiller (positivo o negativo).

Fanno sospettare invasione vasi atipici e segni addizionali (fragilità vasale, superficie irregolare, lesione esofitica, necrosi, ulcerazione necrotica, neoformazione).

Quadri miscelanei includono: zona di trasformazione congenita, condiloma, polipo (esocervicale o endocervicale), infiammazione, stenosi, anomalia congenita, esiti di trattamenti, endometriosi.

Gli ASCCP Colposcopy Standards pubblicati nel 2017 hanno aggiornato la terminologia descritta (2011 IFCCP), indicando per il report dell'esame colposcopico i criteri seguenti (*in grassetto, i criteri minimi*):

- **visibilità della cervice (completamente visualizzata/non completamente visualizzata)**

- visibilità della giunzione squamocolumnare (completamente visualizzata /non completamente visualizzata)
- **aceto-reattività (sì/no)**
- **lesione(i) presente(i) (aceto-bianca o altre) (sì/no)**
- lesione visualizzata (completamente visualizzata /non completamente visualizzata)
- localizzazione della(e) lesione(i)
- dimensioni della(e) lesione(i)
- alterazioni vascolari
- altre caratteristiche della(e) lesione(i) (colore/contorni/margini/captazione della soluzione di Lugol/ecc.)
- **impressione colposcopica (normale/benigna; basso grado; alto grado; cancro)**

Differenze fondamentali tra la terminologia 2017 ASCCP e 2011 IFCCP

	ASCCP	IFCCP
Valutazione generale: visibilità della cervice	Completamente visualizzata/ non completamente visualizzata	Adeguate/inadeguata
Valutazione generale: visibilità della giunzione squamocolumnare	Completamente visualizzata/ non completamente visualizzata	Completamente/ parzialmente/non visibile
Valutazione generale: tipo di trasformazione	Non impiegato	Tipo 1, 2 e 3
Aspetti colposcopici anormali	Aspetti di basso grado Aspetti di alto grado	Grado 1 (minore) Grado 2 (maggiore)
Tipo di escissione	Non impiegato	Tipo 1, 2 e 3

Khan et al. J Low Genit Tract Dis 2017;21: 223-229

2. Cervice normale

La cervice varia notevolmente per forma e dimensioni a seconda dell'età e della parità, ma generalmente nella donna adulta è cilindrica, lunga circa 3 cm ed ha un diametro di 2.5 cm.

Caratteristiche colposcopiche normali

Epitelio squamoso nativo (maturo, atrofico)

Epitelio colonnare; ectopia/ectropion

Epitelio squamoso metaplastico; cisti di Naboth; sbocchi ghiandolari

Decidui in gravidanza

Il rivestimento epiteliale

Il rivestimento epiteliale della cervice è di due tipi: squamoso e colonnare.

Epitelio squamoso

- **Epitelio squamoso nativo** L'epitelio squamoso nativo (originario) riveste l'ectocervice e continua con l'epitelio vaginale. Si tratta di un epitelio stratificato, non cheratinizzato, separato dallo stroma sottostante da una lamina basale leggermente ondulata. L'epitelio squamoso nativo non si colora con l'acido acetico, mentre si colora in bruno con la soluzione di Lugol.
- **Epitelio squamoso metaplastico** All'instaurarsi del ciclo ormonale si evidenzia l'epitelio squamoso trasformato (metaplastico). Nell'epitelio squamoso metaplastico, alla colposcopia possono essere visualizzati gli sbocchi ghiandolari e, se tali sbocchi sono ostruiti, possono essere presenti i follicoli di Naboth.

Epitelio colonnare

L'epitelio colonnare è costituito da un singolo strato di cellule colonnari alte con nuclei basali, che si estende tra l'endometrio e l'epitelio squamoso nativo o metaplastico.

L'epitelio colonnare è normalmente presente nell'endocervice e può essere presente a livello ectocervicale (ectopia) o, raramente, nella vagina. Al contrario dell'epitelio squamoso, rosa, l'epitelio colonnare appare rosso e di aspetto vellutato.

Particolarmente nei pochi millimetri subito al di sopra della giunzione squamo-colonnare, l'epitelio colonnare forma proiezioni papillari multiple, i villi "a grappolo", distintivi del tessuto endocervicale. Ciascun villo è ricoperto da uno strato singolo di epitelio colonnare e mostra una porzione centrale costituita da stroma cervicale endocervicale contenente un unico vaso.

La giunzione squamocolumnare

La giunzione squamocolumnare (GSC), il confine tra l'epitelio squamoso stratificato esocervicale e l'epitelio colonnare dell'endocervice, dovrebbe essere situata in corrispondenza dell'ostio cervicale esterno in modo che l'epitelio squamoso si trovi sull'esocervice e l'epitelio colonnare rivesta il canale.

La posizione della GSC varia tra i diversi individui e nelle varie fasi della vita di una donna in quanto soggetta alla trasformazione metaplastica (sostituzione fisiologica di un tipo di epitelio maturo con un altro tipo ugualmente maturo) che si verifica nell'epitelio cervicale dopo la pubertà, dopo la gravidanza e in postmenopausa.

Prima della pubertà, l'ectocervice è rivestita da epitelio squamoso, il canale endocervicale è rivestito da epitelio colonnare e la GSC è situata in corrispondenza dell'ostio cervicale esterno.

Dopo il menarca, l'accrescimento di cervice e utero determina l'eversione cervicale, in modo tale che l'epitelio colonnare diventa visibile sulla superficie vaginale

della cervice. Poiché l'ambiente vaginale, in particolare il pH, è diverso da quello endocervicale, l'epitelio colonnare esposto presenta un processo metaplastico ed è sostituito da epitelio squamoso stratificato (nuova GSC).

Dopo la menopausa, l'eversione cervicale, che ha rappresentato un importante fenomeno durante l'adolescenza, regredisce; pertanto, la zona di trasformazione risale nel canale cervicale. La GSC nativa può essere localizzata ancora più internamente al canale di quanto non lo sia prima della pubertà, ponendosi in tal modo al di fuori dal campo visivo.

L'apparente migrazione della GSC nella vita di una donna



Prima della pubertà

Dopo il menarca

Metaplasia (adolescenza,
gravidanza)

In post menopausa

da Matiluko AF, 2009, modificata

La zona di trasformazione

La zona di trasformazione (TZ) è la zona della cervice tra epitelio squamoso nativo ed epitelio colonnare in cui è possibile identificare gradi variabili di maturità.

La TZ normale (NTZ) reagisce debolmente all'acido acetico e si colora tanto più intensamente al test di Schiller quanto più l'epitelio è maturo.

In base alla terminologia IFCCPC 2011 si distinguono tre tipi di TZ:

- Zona di trasformazione tipo 1, completamente esocervicale e pienamente visibile, piccola o ampia.
- Zona di trasformazione tipo 2, con una componente endocervicale, completamente visibile e con una possibile componente esocervicale che può essere piccola o ampia.
- Zona di trasformazione tipo 3, con una componente endocervicale non completamente visibile e con una possibile componente esocervicale che può essere piccola o ampia.

Ectopia/Ectropion

L'ectopia, una condizione congenita, è definita come la presenza di epitelio cilindrico sull'esocollo. L'ectropion è definito come la presenza di tessuto endocervicale cilindrico muciparo (epitelio, ghiandole e stroma) sull'esocervice, per lo spostamento in sede esocervicale di una mucosa interna causato da lacerazioni da parto o altri eventi traumatici. Ectopia ed ectropion si presentano come una zona periorifizia più o meno ampia, di colore più rosso rispetto alla zona circostante.

Cisti di Naboth

Presente nel 3% circa delle cervici, la cisti di Naboth è una cisti mucosa superficiale che consegue ad un processo di trasformazione cellulare, in cui l'ectropion viene gradualmente sostituito da epitelio pluristratificato metaplastico che causa ostruzione di uno sbocco ghiandolare con conseguente accumulo di muco.

Decidui in gravidanza

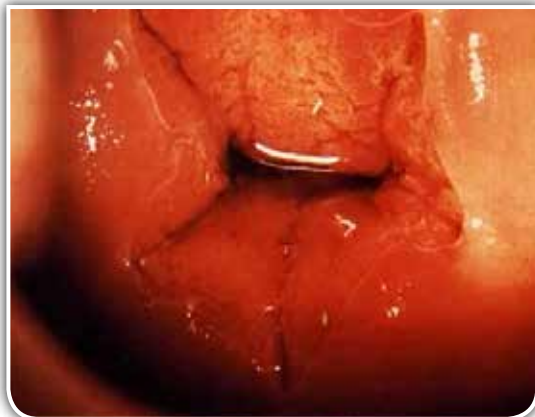
Consiste nella comparsa a livello dello stroma cervicale di modificazioni assimilabili a quelle che si osservano tipicamente a livello dell'endometrio. In genere, la decidui compare prima della 12^a settimana e scompare entro 1 mese dal parto.

2.1 Cervice immatura



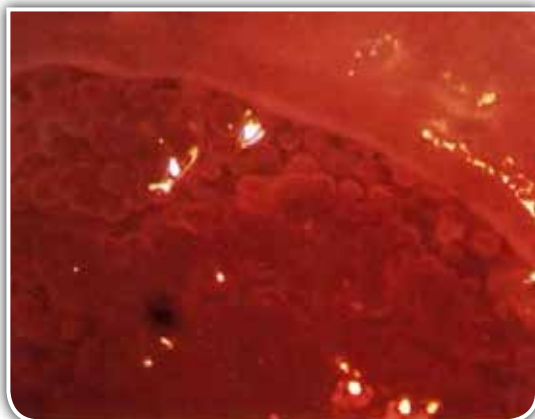
2.2 Cervice normale dopo trasformazione metaplastica





2.3 Cervice normale

Nullipara.



2.4 Cervice normale

Nullipara. Stessa cervice della figura 2.3 a ingrandimento maggiore, che mostra la giunzione squamocolonnare e l'epitelio squamoso. La linea bianca è la zona di trasformazione, sottile in questa paziente.





2.5 Cervice normale

Multipara. *L'ostio cervicale si presenta come una fessura.*



2.6 Cervice normale

Rete capillare normale al di sotto dell'epitelio normale, che è trasparente.

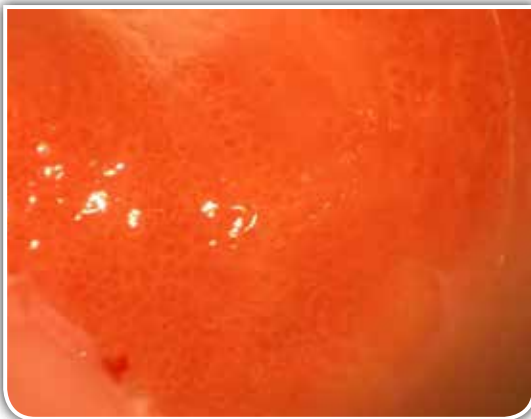


**2.7 Zona di trasformazione
non completamente visualizzata**



**2.8 Zona di trasformazione
completamente visualizzata**





2.9 Ectopia

L'ectopia consiste nella presenza del solo epitelio di superficie, che forma piccole papille architettonicamente simili ai villi intestinali.



2.10 Ectropion

Donna di 28 anni con perdite vaginali e tamponi endocervicale e vaginale negativi.





2.11 Ectopia/Ectropion

Epitelio colonnare sull'esocervice. L'esame colposcopico permette una migliore visualizzazione degli apici sferiformi delle papille e degli eventuali processi di trasformazione normale o anormale.



2.12 Cisti di Naboth

La cisti, traslucante, localizzata sempre nella zona di trasformazione, può avere una grandezza di vari centimetri.

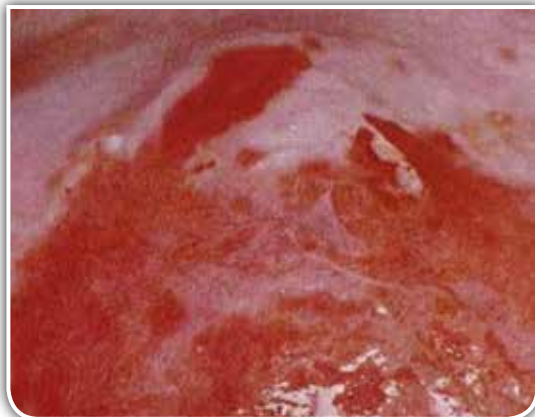
2.13 Cisti di Naboth



2.14 Cisti di Naboth

Spesso sulla superficie della cisti si notano grandi vasi prominenti, con normale ramificazione e organizzazione.





2.15 Erosione traumatica



**2.16 Atrofia cervico-vaginale
post-menopausale**

*Caratteristiche macchie
vascolari.*





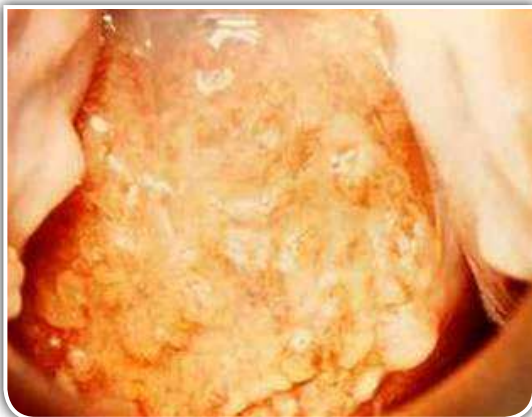
2.17 Atrofia cervico-vaginale post-menopausale

Stesso caso della figura 2.16 dopo applicazione della soluzione di Lugol. La iodio-reazione è caratteristicamente debole ed uniforme.



2.18 Cervice in gravidanza

Deciduosi sottopavimentosa nodulare.



2.19 Cervice in gravidanza
*Deciduosì sottopavimentosa
vegetante.*



2.20 Cervice in gravidanza
*Deciduosì sottopavimentosa
plurifocale.*



2.21 Cervice in gravidanza

Primigravida: cervice a 12 settimane di gestazione.

Si evidenzia la metaplasia squamosa iniziale, con fusione dei villi.



2.22 Cervice in gravidanza

Primigravida: cervice a 16 settimane di gestazione.

Da notare la tonalità bluastra di fondo dell'epitelio, dovuta alla sottostante vascolarizzazione.

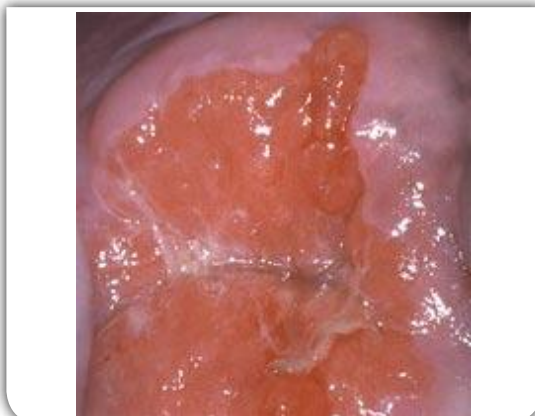




2.23 Cervice in gravidanza

Multipara: cervice a 20 settimane di gestazione.

Si notino i larghi orifizi ghiandolari, con margini ombelicati.



2.24 Cervice in gravidanza

Deciduosi. In gravidanza, lo stroma cervicale può andare incontro a trasformazione deciduale focale che si presenta come una placca rilevata o uno pseudopolipo. Le irregolarità della superficie dello pseudopolipo con vasi prominenti possono simulare una lesione di alto grado (HLSIL) o un cancro.

2.25 Cervice bluastra in gravidanza, con trasformazione a tipo epitelio bianco diffusa



A. *Visione iniziale, con giunzione squamocolonnare non apprezzabile.*



B. *La delicata manipolazione permette l'esposizione della giunzione anteriormente.*



A

2.26 Cervice in gravidanza

*Decidualizzazione
macroscopica degli orifici
ghiandolari in gravidanza.*

A. Basso ingrandimento.



B

B. Elevato ingrandimento.

3. Lesioni precancerose

Le lesioni precancerose dell'epitelio squamoso furono descritte per la prima volta con il termine carcinoma *in situ* (CIS) da Broders nel 1932.

Nel 1953 Reagan introdusse il termine displasia per descrivere tutti i tipi di differenziazione atipica e anormale dell'epitelio squamoso che non soddisfacevano i criteri del CIS.

Nel 1963 Koss presentò la teoria secondo la quale tutte le displasie cervicali (anche la lieve e la moderata) potevano progredire in invasione.

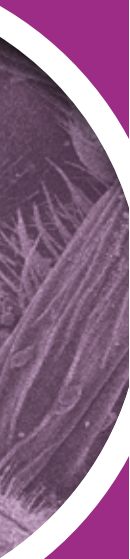
Nel 1968 fu introdotta da Richart la terminologia CIN, che divide le lesioni in:

- CIN1, che corrisponde alla displasia lieve, in cui la lesione topograficamente interessa solo il terzo inferiore dello spessore dell'epitelio immediatamente sovrastante la membrana basale.
- CIN 2, che corrisponde alla displasia moderata, in cui la lesione non supera i due terzi inferiori dello spessore dell'epitelio.
- CIN 3, che corrisponde alla displasia grave ed al CIS, in cui la lesione si estende a tutto lo spessore dell'epitelio.

Le alterazioni della CIN esprimono un difetto di maturazione, differenziazione e polarità cellulare.

La classificazione Bethesda 2001 ha aggiunto a tali lesioni quelle da HPV, introducendo il termine di lesioni intraepiteliali squamose (SIL, *Squamous Intraepithelial Lesions*), distinte in lesioni di basso grado (L-SIL: *Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions*) e lesioni di alto grado (H-SIL, *High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions*).

Tutte le cellule anormali che non soddisfano i criteri delle L-SIL e H-SIL sono inserite nella categoria delle cellule squamose atipiche di significato indeterminato (ASC-US, *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*) o cellule squamose



atipiche-non si può escludere H-SIL (ASC-H, *Atypical squamous cells - cannot exclude*). Viene introdotta inoltre la definizione di cellule atipiche ghiandolari (AGC-US, *atypical glandular cells of undetermined significance/AGC-AIS*) di provenienza dal canale cervicale o dall'endometrio.

L'attuale classificazione WHO (2014) delle lesioni precancerose dell'epitelio squamoso è basata sulle nuove conoscenze sulla carcinogenesi HPV-correlata e sull'assunzione che due geni del virus, E6 ed E7, sono in grado di innescare la trasformazione neoplastica dell'epitelio squamoso.

Tale capacità richiede l'espressione di uno specifico pattern di E6 ed E7, che si verifica solo in una piccola percentuale di infezioni, generalmente associate a genotipi di HPV ad alto rischio (hr-HPV).

Le oncoproteine E6 ed E7 prodotte dal virus si legano a proteine del ciclo cellulare, con conseguente perdita del controllo del ciclo cellulare che diventa geneticamente instabile. Il quadro istopatologico è rappresentato da displasia moderata o severa dell'epitelio squamoso cervicale (CIN 2 o CIN 3, H-SIL).

Nell'infezione permissiva (produttiva), l'espressione dei geni E6 ed E7 si verifica solo nelle cellule basali dell'epiteliale squamoso che sono in grado di rigenerarsi.

L'iperespressione dell'inibizione della chinasi ciclino-dipendente p16INK4a nelle cellule displastiche indica un'attiva espressione dell'oncogene virale E7 ed è un valido aiuto per la definizione delle lesioni H-SIL CIN 2 e CIN 3, in quanto la positività diffusa e a blocchi supporta una lesione precancerosa.

Nelle infezioni da HPV a basso rischio (lr-HPV) L-SIL manca l'iperespressione di p16INK4a e il quadro istopatologico è di coinfezione e/o condiloma o displasia lieve (CIN 1). La piccola percentuale di casi di L-SIL causati da hr-HPV presenta iperespressione di p16INK4a nel terzo basale dell'epitelio.

Il rischio di progressione in carcinoma invasivo delle L-SIL è limitato.

Alla colposcopia, le L-SIL corrispondono ad alterazioni di tipo 1 (minori).

Classificazione WHO delle lesioni precancerose

	WHO 2014	WHO 2003	Sinonimi
Terminologia per le lesioni precancerose HPV-associate dell'epitelio squamoso della cervice	Lesioni intraepiteliali squamose di basso grado (L-SIL)	CIN 1	Displasia lieve Atipia colilocitica Collocitosi
	Lesioni intraepiteliali squamose di alto grado (H-SIL)	CIN 2 CIN 3	Displasia squamosa moderata Displasia squamosa severa Carcinoma <i>in situ</i> (CIS)
Terminologia per le lesioni precancerose intraepiteliali ghiandolari HPV-associate dell'epitelio colonnare della cervice	Adenocarcinoma in situ (AIS)	Displasia ghiandolare endocervicale (EGD)	Neoplasia ghiandolare intraepiteliale cervicale di alto grado (HG-CGIN)

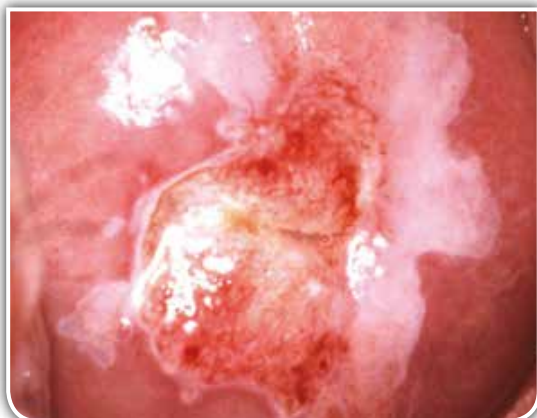
Modificata, da Reich O et al. *Geburtsh Frauenheilk* 2015; 75: 1018–1020





3.1 CIN 1

*Visualizzazione dell'intera
giunzione squamocolumnare e
della lesione.*



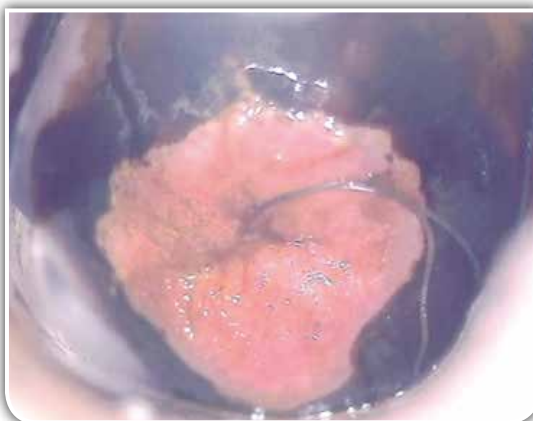
3.2 CIN 1

*Giunzione squamocolumnare
non completamente
visualizzata.*



3.3 CIN 1

*Applicazione di acido acetico
che evidenzia puntato e
mosaico fine.*



3.4 CIN 1

*Osservazione dopo applicazione
di soluzione iodurata di Lugol.*

*Donna di 24 anni con
sanguinamento postcoitale,
perdite vaginali, ectropion
cervicale, tamponi endocervicale
e vaginale alto negativi.*



3.5 CIN 1

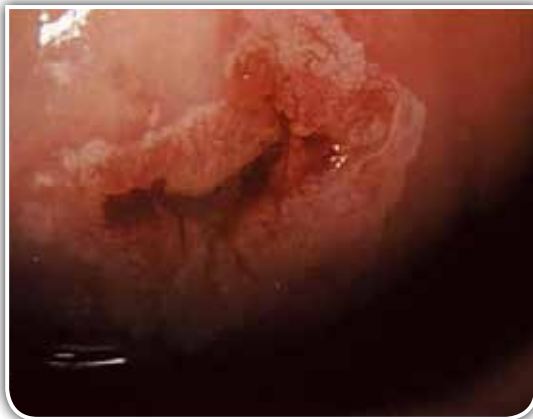
Osservazione dopo applicazione di acido acetico al 5%.

Donna di 29 anni con sanguinamento postcoitale, ectropion cervicale, tamponi endocervicale e vaginale alto negativi.



3.6 CIN 1 in gravidanza

Si osserva una lesione tipo epitelio bianco di grado lieve, con contorno irregolare. È presente un'infezione subclinica da papillomavirus insieme a una CIN 1.



3.7 CIN 1

Zona di transizione anomala.

Lesione acetobianca che mostra tessere di mosaico. Il margine è distinto, ma irregolare.



3.8 CIN 2

Zona di trasformazione atipica.

Mostra un'area centrale con puntato. Nell'angolo superiore destro è visibile una zona mosaico. Si notino le tessere di dimensioni variabili e la dimensione uniforme dei vasi del puntato.



3.9 CIN 2

*Paziente di 31 anni, con HPV ad alto rischio (non HPV 16/18).
Si osservi il segno di Ridge
(area aceto-opaca e rilevata sulla
giunzione squamocolonnare).*



3.10 CIN 2

Vasi atipici.

3.11 H-SIL (CIN 2/3) in gravidanza

*Lesione di grado elevato,
con aree alterate di epitelio
bianco ed un grossolano
pattern a mosaico in cervice in
gravidanza.*



A. *Basso ingrandimento.
Si noti la lassità delle pareti
vaginali.*



B. *Maggiore ingrandimento.*





3.12 H-SIL (CIN 2/3) in gravidanza

**Lesione di grado elevato,
con aree di epitelio bianco e
disegno a mosaico.**

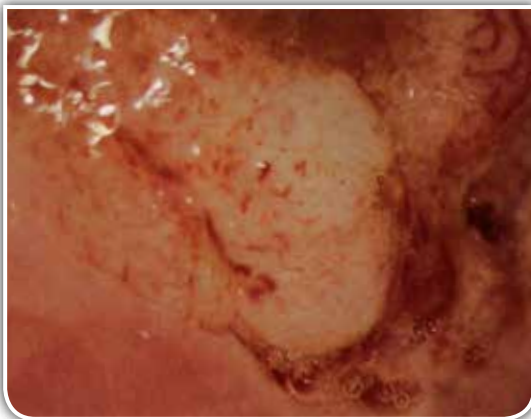
*In basso a sinistra si osservano
i grandi villi ipertrofici, tipici
della gravidanza.*



3.13 CIN 3 in gravidanza

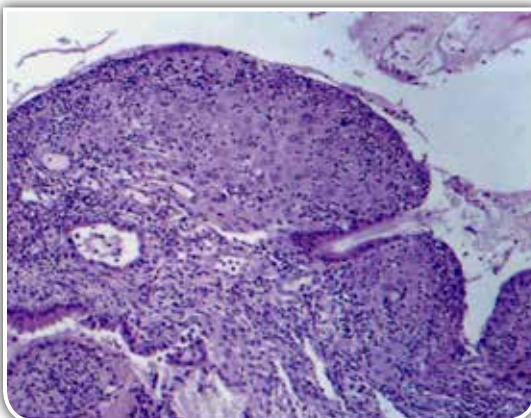
**Cervice alla 20^a settimana
di gestazione.**

*Sulla sinistra, lesione con esteso
epitelio bianco (CIN 3). La
lesione sulla destra è risultata
un'infezione subclinica da
papillomavirus.*



3.14 CIN 3 in gravidanza

Lesione altamente sospetta nella fase iniziale della gravidanza. CIN 3 con microinvasione.



3.15 CIN 3 in gravidanza

Trasformazione deciduale della cervice in gravidanza.



3.16 CIN 3

Lesione cervicale.



3.17 CIN 3

Alterazioni acetobianche ispessite, mosaico grossolano (freccia lunga) e puntato (freccia corta).



3.18 CIN 3

Alterazioni acetobianche ispessite, netta demarcazione fra due epiteli (sharp border).



3.19 CIN 3

CIN 3 estesa per circa 1 cm nel canale cervicale, associata a cospicue alterazioni da HPV, in nullipara di 32 anni.



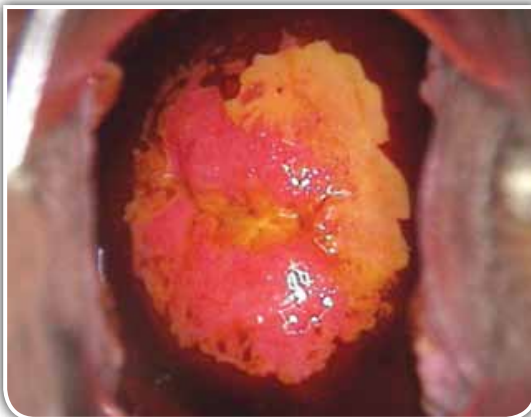
3.20 CIN 3

Stesso caso della figura 3.19, dopo applicazione di soluzione di Lugol. Si notino le differenze da area ad area della iodoreazione.



3.21 CIN 3

Area acetobianca con puntato grossolano.



3.22 CIN 3

La lesione si presenta iodonegativa.



3.23 CIN 3

Visualizzazione non completa della cervice, con impressione colposcopica di L-SIL. L'esame istologico ha accertato una CIN 3.





3.24 CIN 1 e CIN 3

Significativa area di epitelio acetobianco, che non consente di escludere una ASC-H in donna con citologia ASC. L'esame istologico di biopsie multiple ha dimostrato CIN di grado 1 e 3.



3.25 CIN 1 e CIN 3

Visualizzazione non completa della cervice, con impressione colposcopica di H-SIL. L'esame istologico esocervicale ha dimostrato la presenza di CIN 1 e CIN 3, il curettage endocervicale ha rilevato una CIN 3.



3.26 CIN 3

Ampia lesione acetobianca che mostra prevalentemente un quadro di mosaico. Si notino il margine distinto nell'angolo superiore destro e le variabili distanze intercapillari e i vasi puntati nel mosaico ("ombelicazione").



3.27 CIN 3

Donna di 22 anni, HPV 16. È evidente il segno di Ridge.

4. Carcinoma cervicale

Il carcinoma cervicale origina dall'epitelio metaplastico immaturo, che va incontro a fenomeni di displasia.

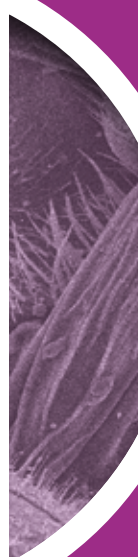
La zona di trasformazione è l'area a maggior rischio e quella in cui inizia il processo di trasformazione neoplastica. In tale zona, infatti, sono presenti cellule embrionali che possono essere particolarmente sensibili all'azione degli agenti oncogeni come il papillomavirus (*Human Papillomavirus*, HPV), che è stato riconosciuto come il più importante agente eziologico del carcinoma cervicale.

Numerose metanalisi hanno dimostrato che la prevalenza di HPV-DNA aumenta in presenza di anomalie citologiche cervicali, secondo un rapporto di proporzionalità con il grado della lesione (da displasia lieve, a grave, a carcinoma invasivo).

In particolare, alcuni sottotipi (4, 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58 e 59) sono associati ad un'elevata percentuale di lesioni intraepiteliali e maligne. I sierotipi 16 e 18 sono i più comuni nella CIN 2, nella CIN 3 e nel carcinoma invasivo.

L'infezione delle cellule epiteliali da parte di *high-risk* HPV (hr-HPV) generalmente porta all'inattivazione di meccanismi di difesa cellulare come p53 e Rb, con la conseguente immortalizzazione delle cellule ospiti che diventano maligne. Tipicamente le lesioni osservate in questo caso sono di alto grado (CIN 2/CIN 3, lesioni maligne) fin dall'inizio. L'infezione delle cellule epiteliali da parte di sierotipi non oncogeni, al contrario, tende a causare lesioni di basso grado (CIN 1), la cui regressione spontanea è frequente, mentre solo il 40-50% circa delle CIN 2 regredisce spontaneamente.

La WHO distingue tre categorie di tumori epiteliali della cervice: **carcinoma a cellule squamose** (circa il 70-80%), **adenocarcinoma** (20-25%) e **altri tumori epiteliali** (carcinoma adenosquamoso, tumori neuroendocrini e carcinoma indifferenziato).



Il carcinoma a cellule squamose e i suoi precursori, le lesioni intraepiteliali squamose, sono correlati all'infezione da HPV in quasi tutti i casi e la presenza del DNA del sierotipo 16 è associata a prognosi sfavorevole.

L'adenocarcinoma endocervicale tipo comune e il suo precursore, l'adenocarcinoma *in situ*, sono HPV-positivi, rispettivamente, in quasi il 90% e il 100% dei casi.

Il sierotipo 18 è più comune nell'adenocarcinoma e nel carcinoma adenosquamoso che nel carcinoma a cellule squamose.

Il carcinoma cervicale può presentarsi in stadio preinvasivo (carcinoma *in situ*), microinvasivo (*early invasive*) e invasivo.

Classificazione istologica WHO dei tumori della cervice

TUMORI EPITELIALI

1. Tumori a cellule squamose e loro precursori

Carcinoma a cellule squamose, non altrimenti specificato

Cheratinizzante

Non cheratinizzante

Basaloide

Verrucoso

Condilomatoso

Papillare

Linfoepitelioma-like

Squamo-transizionale

Carcinoma a cellule squamose early invasive (microinvasivo)

Neoplasia squamosa intraepiteliale

Neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN 3)/Carcinoma a cellule squamose *in situ*

Lesioni benigne a cellule squamose

Condiloma acuminato

Papilloma squamoso

Polipo fibroepiteliale

(Continua)

2. Tumori ghiandolari e precursori

Adenocarcinoma

Adenocarcinoma mucinoso

Endocervicale

Intestinale

A cellule ad anello con castone

A minima deviazione

Villo ghiandolare

Adenocarcinoma endometrioide

Adenocarcinoma a cellule chiare

Adenocarcinoma sieroso

Adenocarcinoma mesonefrico

Adenocarcinoma *early invasive*

Adenocarcinoma *in situ*

Displasia ghiandolare

Lesioni ghiandolari benigne

Papilloma Mulleriano

Polipo endocervicale

3. Altri tumori epiteliali

Carcinoma adenosquamoso

Variante carcinoma a cellule vetrose
(*glassy cell*)

Carcinoma adenoideo cistico

Carcinoma adenoideo basale

Tumori neuroendocrini

Carcinoide

Carcinoide atipico

Carcinoma a piccole cellule

Carcinoma neuroendocrino a grandi
cellule

Carcinoma indifferenziato

**Tumori mesenchimali e condizioni
*tumour-like***

Tumori misti epiteliali e mesenchimali

Tumori melanocitari

Miscellanea di tumori

Tumori linfoidi ed ematopoietici

Tumori secondari

Modificata da Marth et al., *Annals of Oncology*
2017; 28 (Supplement 4): iv72–iv83

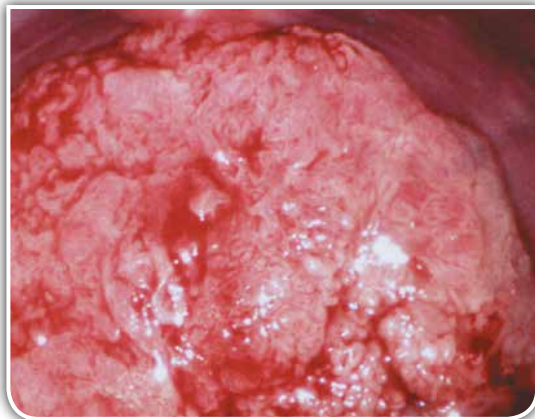


4.1 Sospetto carcinoma cervicale (carcinoma *in situ* alla diagnosi istologica)



4.2 Sospetto carcinoma cervicale





4.3 Carcinoma cervicale

Molti carcinomi cervicali si presentano come masse vascolarizzate, friabili.



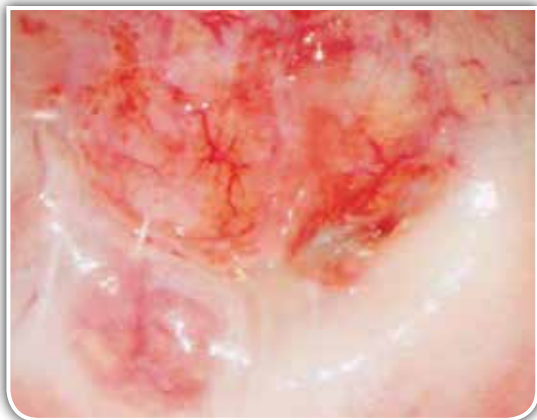
4.4 Carcinoma microinvasivo

4.5 Carcinoma microinvasivo



4.6 Carcinoma microinvasivo





4.7 Carcinoma microinvasivo



4.8 Adenocarcinoma

Lesione allungata aceto-bianca con superficie irregolare nell'epitelio colonnare con vasi ematici atipici (a).

4.9 Carcinoma del labbro posteriore della cervice



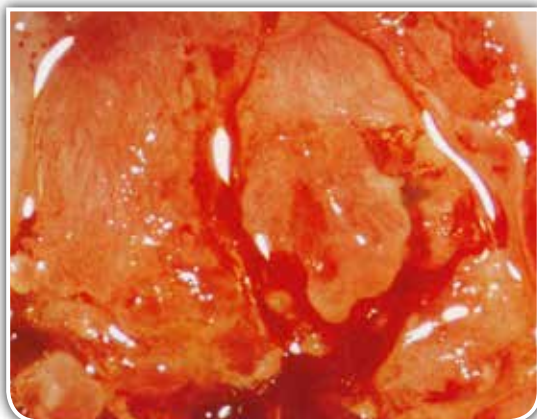
A. Prima dell'applicazione di acido acetico.



B. Dopo applicazione di acido acetico. Si notino i tipici aspetti dell'invasione franca ed anteriormente un alone corrispondente a manifestazioni microinvasive.



4.10 Adenocarcinoma *in situ*



4.11 Adenocarcinoma *in situ* con invasione iniziale

La colposcopia rivela la presenza nell'ostio cervicale esterno di villi ipertrofici, parzialmente fusi, che mostrano sanguinamento da contatto.



4.12 Carcinoma a cellule squamose con invasione iniziale



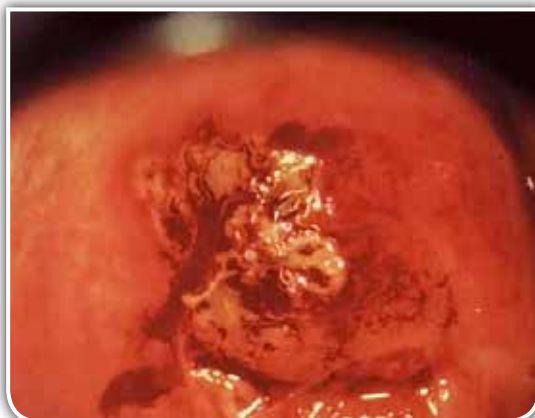
4.13 Carcinoma invasivo





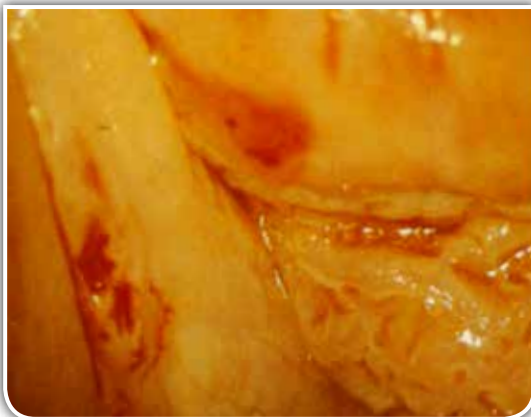
4.14 Carcinoma invasivo

Notare i contorni irregolari e l'aspetto a rilievi ed avvallamenti con vasi ematici atipici nell'area acetobianca.



4.15 Carcinoma squamoso invasivo

Lesione sul labbro anteriore della cervice che mostra grandi vasi a decorso orizzontale sulla superficie. Il contorno è ben distinto e il margine è sollevato.



4.16 Raro carcinoma verrucoso del fornice posteriore

Questa paziente è stata trattata per una CIN 3.

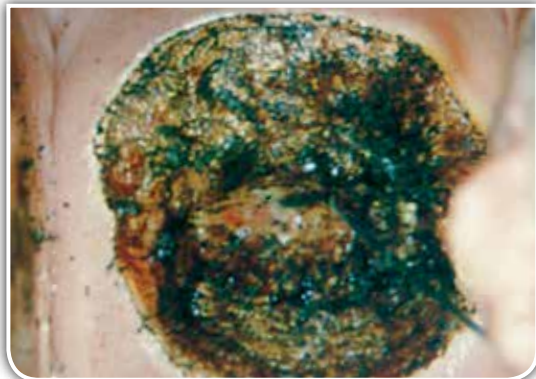
La lesione potrebbe essere facilmente confusa con un condiloma encefaloide.



4.17 Carcinoma invasivo in donna gravida

Disegno vascolare atipico, osservabile a livello di una lesione clinicamente evidente, rilevata, di intenso colore bianco e francamente invasiva.

5. Follow-up post trattamento



5.1 Cervice al termine di conizzazione mediante vaporizzazione laser CO₂

È evidente un difetto cilindrico cervicale.



5.2 Cervice 4 mesi dopo conizzazione mediante vaporizzazione laser

La giunzione squamocolonnare è visibile e nell'epitelio colonnare esposto si rileva un processo metaplastico.



5.3 Cervice 4 mesi dopo conizzazione mediante vaporizzazione laser

*Non è stato applicato acido
acetico.*



A. *Si noti il denso alone bianco da
fibrosi subepiteliale.*



B. *Alone bianco da fibrosi
subepiteliale associato a pliche
radiali.*



5.4 Cervice 4 mesi dopo conizzazione mediante vaporizzazione

*Neovascolarizzazione in corso
di cicatrizzazione che dà origine
a linee punteggiate costituite
da anse capillari. Assenza di
neoplasia residua.*



5.5 Spesse pliche ipercheratosiche causate dalla cicatrizzazione successiva alla conizzazione mediante vaporizzazione laser



5.6 Cervice 4 mesi dopo conizzazione mediante vaporizzazione

***Variazione cromatica dopo
applicazione di acido acetico
nella zona della nuova giunzione
squamocolonnare.***

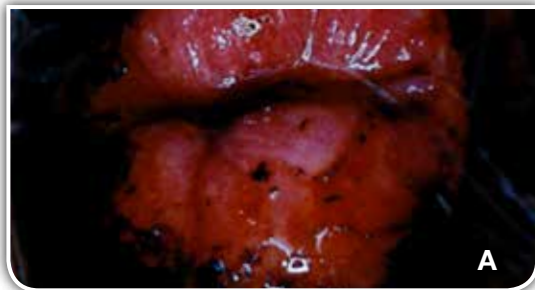
*La biopsia mostra un epitelio
squamoso immaturo. Sono assenti
lesioni neoplastiche residue.*



5.7 Cervice 4 mesi dopo conizzazione mediante vaporizzazione

***È evidente un pronunciato
“bottonone” endocervicale.***





5.8 Escissione della zona di trasformazione mediante grande ansa da diatermia (LLETZ)

A. La cervice prima del trattamento con LLETZ mostra una zona di trasformazione anormale, evidenziata con la soluzione iodata di Lugol.

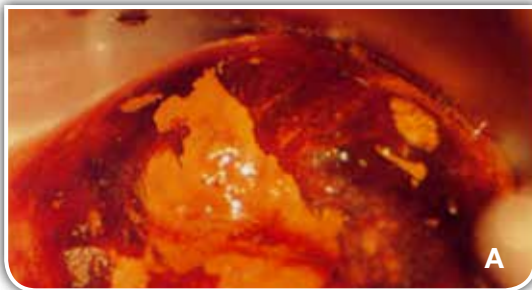


B. Dopo LLETZ si apprezza un vasto e profondo difetto cilindrico residuo dopo 4 applicazioni dell'ansa.

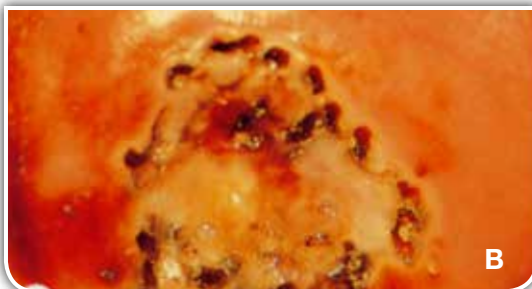


C. La stessa cervice 4 mesi dopo il trattamento. È ben cicatrizzata ed è facilmente visibile una nuova giunzione squamocolonnare.

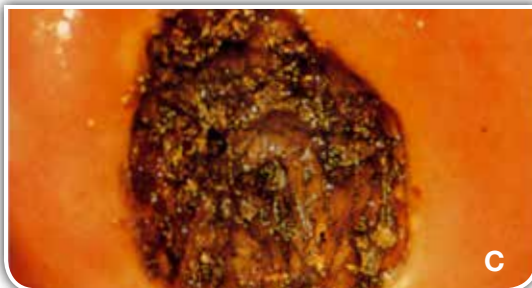
5.9 Diatermia elettrocoagulativa radicale



A. *Lesione multifocale evidenziata con soluzione iodata di Lugol.*



B. *Zona di trasformazione dopo multiple applicazioni di un elettrodo ad ago a 8 mm di profondità.*

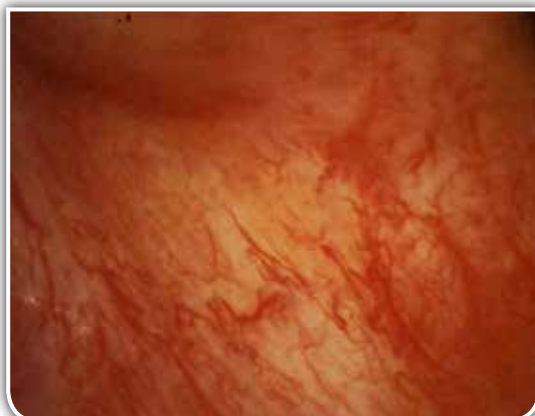


C. *Procedimento ultimato (dopo l'applicazione di un elettrodo sferico).*



**5.10 Cervice 4 mesi dopo
escissione con ansa diatermica
della zona di trasformazione**

*Si noti il marcato "bottone"
endocervicale.*



**5.11 Alterazioni colposcopiche
successive a radioterapia**

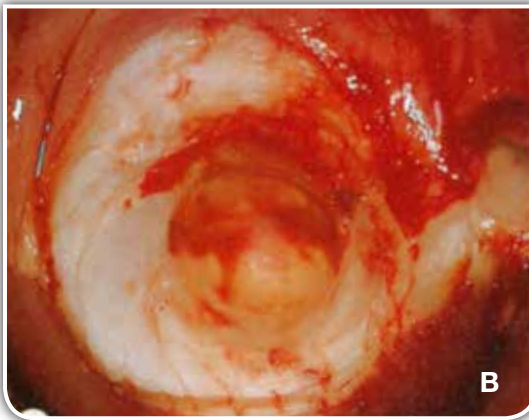
*Si notino i vasi prominenti,
ma regolarmente ramificati.*



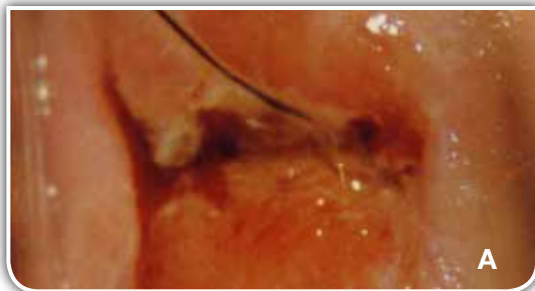
5.12 Distruzione criochirurgica della zona di trasformazione



A. La sonda è stata applicata ed il congelamento è in corso.



B. Effetto "iceball" dopo la rimozione della sonda.



5.13 Trattamento distruttivo di CIN mediante termocoagulazione di Semm

A. Zona di trasformazione prima del trattamento; si osservi il dispositivo anticoncezionale intrauterino in sede.



B. Zona di trasformazione coagulata alla fine del trattamento; da notare che l'area è priva di epitelio a causa della formazione di vescicole.



C. La stessa cervice a guarigione avvenuta.



5.14 Epitelio bianco dopo applicazione di acido acetico sul margine del nuovo ostio cervicale esterno e all'interno del canale cervicale, 4 mesi dopo conizzazione a lama fredda
CIN residua.



5.15 Epitelio bianco dopo applicazione di acido acetico a livello dell'ostio cervicale esterno, 4 mesi dopo conizzazione a lama fredda
CIN 2 con alterazioni da papillomavirus umano.





5.16 Stenosi marcata dell'ostio cervicale esterno successiva a conizzazione a lama fredda



5.17 Cervice dopo sutura per conizzazione a lama fredda

Si noti la stenosi del nuovo ostio cervicale esterno.

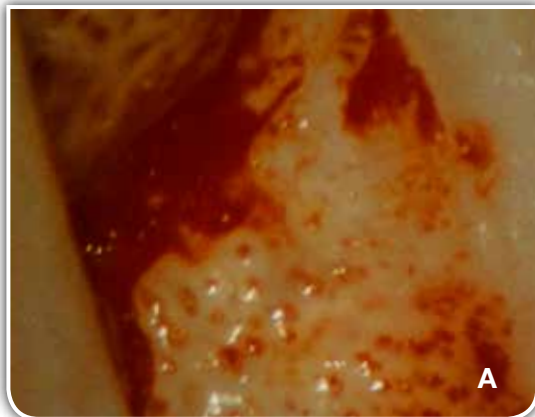


5.18 Stenosi completa del nuovo ostio cervicale esterno dopo conizzazione a lama fredda



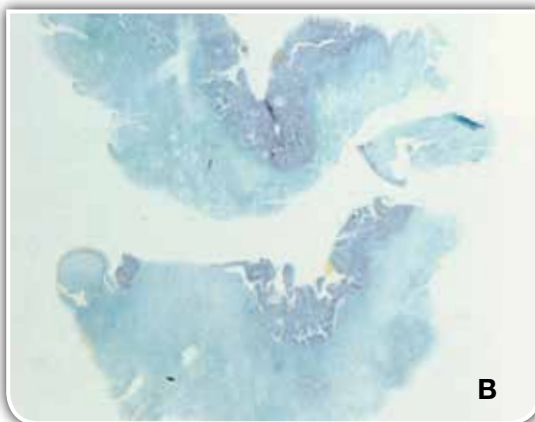
5.19 Cervice dopo conizzazione a lama fredda

Alcune aderenze hanno provocato due piccole aperture nel canale.



5.20 Crescita misconosciuta di residui di epitelio atipico all'interno della linea di sutura post isterectomia in presenza di CIN

A. *Alterazione a tipo epitelio bianco dopo applicazione di acido acetico, associata ad un pattern puntato, intorno e all'interno della plica di sutura dell'angolo vaginale ricostruito dopo isterectomia.*

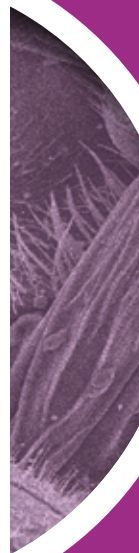


B. *Sezione istologica dopo escissione della plica mostrata in A, in cui si osserva una neoplasia intraepiteliale vaginale residua che si estende fino a 7 mm sotto la superficie.*

Bibliografia essenziale

- Adekunle OO (2012). Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) (Squamous Dysplasia), Intraepithelial Neoplasia, Supriya Srivastava S (Ed.), InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/intraepithelial-neoplasia/cervical-intraepithelial-neoplasia-cin-squamousdysplasia>.
- Ancuta E, Sofroni D, Ancuta C et al. Colposcopic Assessment Among Women with Lower Genital Tract Pathology. Chapter from the book Colposcopy and Cervical Pathology Downloaded from: <http://www.intechopen.com/books/colposcopy-and-cervicalpathology>.
- Apgar BS, Kaufman AJ, Bettcher C et al. Gynecologic Procedures: Colposcopy, Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia, and Endometrial Assessment. AAFP 2013; 87(12):836-843
- Baliga S. Principles and Practice of Colposcopy 2nd edition. Jaypee 2010.
- Barakat R, Berchuck A, Markman M, Randall ME. Principles and Practice of Gynecologic Oncology Sixth edition. Lippincott Williams and Wilkins 2013.
- Boicea A, Pătrașcu A, Șurlin V et al. Correlations between colposcopy and histologic results from colposcopically directed biopsy in cervical precancerous lesions. Rom J Morphol Embryol 2012; 53 (3 Suppl):735–741.
- Bornstein J, Bentley J, Bösz P et al. 2011 Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy.
- Fusco E, Padula F, Mancini E et al. History of colposcopy: a brief biography of Hinselmann. Journal of Prenatal Medicine 2008; 2(2):19–23.
- Grigore M, Cojocaru C, Teleman S. The role of inner border sign and ridge sign in detecting high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol 2016; 5(11):3717-3721.
- Khan MJ, Werner CL, Darragh TM et al. ASCCP Colposcopy Standards: Role of Colposcopy, Benefits, Potential Harms, and Terminology for Colposcopic Practice. J Low Genit Tract Dis 2017; 21:223–229.
- Kuramoto H, Jobo T. Abnormality with Histology and Cytology, with Colposcopic Findings Focusing on the Lesion in Cervical Canal. Chapter from the book Colposcopy and Cervical Pathology Downloaded from: <http://www.intechopen.com/books/colposcopy-and-cervicalpathology>.

- Lax S. Histopathology of cervical precursor lesions and cancer. *Acta Dermatoven APA* 2011; 20(3):125-133.
- Manley KM, Simms RA, Sarah Platt S et al. Unsatisfactory colposcopy: clinical decisionmaking in conditions of uncertainty. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2017; 17:125.
- Marth C, Landoni F, Mahner S et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2017; 28(Supplement 4):iv72–iv83.
- Matiluko AF. Cervical ectropion. Part 1: appraisal of a common clinical finding. *Trends in Urology Gynaecology & Sexual Health* May/June 2009.
- Mehta S, Sachdeva P. *Colposcopy of Female Genital Tract*. Springer 2017.
- Nayar R, Wilbur DC. *The Pap Test and Bethesda* 2014. Journal of the American Society of Cytopathology, Cancer Cytopathology, Journal of Lower Genital Tract Disease, and *Acta Cytologica* 2015.
- Pradjatmo H. Basic principles and diagnostic of colposcopy. *J Med Sci* 2016; 47(2):96-114.
- Reich O, Regauer S, Marth C, et al. Precancerous Lesions of the Cervix, Vulva and Vagina According to the 2014 WHO Classification of Tumors of the Female Genital Tract. *Geburtsh Frauenheilk* 2015; 75:1018–1020.
- Reich O, Regauer S, McCluggage Wg et al. Defining the Cervical Transformation Zone and Squamocolumnar Junction: Can We Reach a Common Colposcopic and Histologic Definition? *International Journal of Gynecological Pathology* 2017.
- Shafi MI, Excerpt SN. . *Colposcopy: A Practical Guide: Second Edition*. Cambridge University Press 2012.
- Zacché G, Barcellona E, Zanoio L. *Patologia del collo dell'utero in Ginecologia e ostetricia* 2nd Edition, Editors Zanoio L, Barcellona E, Zacché G. Elsevier 2013.



Gracial 
desogestrel + etinilestradiolo

GRACIAL 1 blister da 22 cpr

Prezzo al Pubblico € 15,98*

Prescrivibile in classe C - Ricetta ripetibile

Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica

GRACIAL 3 blister da 22 cpr

Prezzo al Pubblico € 39,70*

Prescrivibile in classe C - Ricetta non ripetibile

Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica

LUCILLE

desogestrel + etinilestradiolo



LUCILLE 1 blister da 21 cpr

Prezzo al Pubblico € 16,50*

Prescrivibile in classe C - Ricetta ripetibile

Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica


emla
lidocaina prilocaina

EMLA crema 5% 1 tubo + 2 cerotti occlusivi

Prezzo al pubblico € 12,90*

EMLA crema 5% 5 tubi + 10 cerotti occlusivi

Prezzo al pubblico € 56,50*

Prescrivibile in classe C - Ricetta ripetibile

Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica

**Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche imposte autoritariamente dall'Autorità Sanitaria competente.*

GRACIAL compresse, LUCILLE compresse, EMLA crema. I marchi registrati sono di proprietà di o in licenza alle compagnie del gruppo Aspen®[2019]. Compagnie del gruppo Aspen o suoi licenziatari. Tutti i diritti riservati. Per informazioni complete relative alla prescrizione dei medicinali, si prega di fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto approvato dall'Agenzia Italiana del Farmaco.

 **aspen**
I T A L I A

Via A. Fleming, 2 • 37135 Verona

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE EMLA 25 mg/g + 25 mg/g crema **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Principi attivi: 1 g di EMLA contiene 25 mg di lidocaina e 25 mg di prilocaina. **Eccipiente con effetti noti:** macrogolglicerolo idrossistearato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Crema. EMLA è un'emulsione olio in acqua nella quale la fase oleosa consiste in una miscela eutettica di lidocaina base e prilocaina base in rapporto 1:1. **4. INFORMAZIONI CLINICHE** **4.1 Indicazioni terapeutiche** EMLA Crema è indicata per: • anestesia topica della cute in concomitanza di: - inserzioni di aghi, come cateteri endovenosi o prelievi di sangue; - interventi chirurgici superficiali; negli adulti e nella popolazione pediatrica • Anestesia topica della mucosa genitale, ad esempio prima di interventi chirurgici superficiali o di anestesia per infiltrazione; negli adulti e negli adolescenti ≥ 12 anni • Anestesia topica delle ulcere alle gambe per facilitare la detersione/lo sbrigliamento meccanico solo negli adulti **4.2 Posologia e modo di somministrazione** **Posologia Adulti e adolescenti** I dettagli delle Indicazioni o Procedure per l'impiego, con Dosaggio e Tempo di Applicazione sono forniti nelle Tabelle 1 e 2. Per ulteriori indicazioni sull'uso appropriato del prodotto in tali procedure, fare riferimento al *Modo di somministrazione*.

Tabella 1 Adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni

Indicazione/Intervento	Dosaggio e Tempo di applicazione
Cute	
Interventi minori, ad es.: inserzione di aghi e interventi chirurgici di lesioni localizzate	2 g (circa $\frac{1}{2}$ tubo da 5 g) oppure circa 1,5 g/10 cm ² per 1-5 ore ¹⁾
Trattamenti dermatologici sulla cute appena rasata di aree estese del corpo, ad es.: epilazione laser (applicazione da parte del paziente stesso)	Dose massima raccomandata: 60 g. Area massima trattata raccomandata: 600 cm ² per un minimo di un'ora e un massimo di 5 ore ¹⁾
Interventi dermatologici su aree estese in ambito ospedaliero, per es.: innesti cutanei a spessore variabile	Circa 1,5-2 g/10 cm ² per 2-5 ore ¹⁾
Cute degli organi genitali maschili Prima dell'iniezione di anestetici locali	1 g/10 cm ² per 15 minuti
Cute degli organi genitali femminili Prima dell'iniezione di anestetici locali ²⁾	1-2 g/10 cm ² per 60 minuti
Mucosa genitale	
Trattamento chirurgico di lesioni localizzate ad es.: rimozioni di verruche genitali (condiloma acuminato) e prima di iniettare anestetici locali	Circa 5-10 g di crema per 5-10 minuti ^{1) 3) 4)}
Prima del <i>curettage</i> del canale cervicale	10 g di crema devono essere applicati nei fornici vaginali laterali per 10 minuti
Ulcere alle gambe	
Solo pazienti adulti Detersione/sbrigliamento meccanico	Circa 1-2 g/10 cm ² fino a un totale di 10 g sull'ulcere alle gambe ^{3) 5)} Tempo di applicazione: 30-60 minuti

1) Dopo un tempo di applicazione più lungo, l'effetto anestetico diminuisce. 2) Sulla cute degli organi genitali femminili, la sola applicazione di EMLA per 60 o 90 minuti non fornisce un'anestesia sufficiente per la termocauterizzazione o la diatermia di verruche genitali. 3) Nei pazienti trattati con dosi >10 g non sono state determinate le concentrazioni plasmatiche, (vedere anche paragrafo 5.2). 4) Negli adolescenti con peso corporeo inferiore a 20 kg la dose massima di EMLA da applicare sulla mucosa genitale deve essere ridotta in proporzione. 5) EMLA è stata impiegata per il trattamento di ulcere alle gambe fino a 15 volte per un periodo di 1-2 mesi senza riscontrare alcuna perdita di efficacia o aumento del numero o della gravità degli eventi avversi.

Popolazione pediatrica

Tabella 2 Pazienti pediatrici da 0 a 11 anni di età

Età	Interventi	Dosaggio e Tempo di applicazione
	Interventi minori ad es.: inserzione di aghi e interventi chirurgici di lesioni localizzate	Circa 1 g/10 cm ² per 1 ora (vedere dettagli sotto)
Neonati e infanti da 0 a 2 mesi ^{1) 2) 3)}		Fino a 1 g e 10 cm ² per 1 ora ⁴⁾
Infanti da 3 a 11 mesi ²⁾		Fino a 2 g e 20 cm ² per 1 ora ⁵⁾
Bambini piccoli e bambini da 1 a 5 anni		Fino a 10 g e 100 cm ² per 1-5 ore ⁶⁾
Bambini da 6 a 11 anni		Fino a 20 g e 200 cm ² per 1-5 ore ⁶⁾
Pazienti pediatrici con dermatite atopica	Prima della rimozione dei molluschi	Tempo di applicazione: 30 minuti

1) Nei neonati a termine e negli infanti di età inferiore a 3 mesi, solo una singola dose deve essere applicata nell'arco di 24 ore. Per i bambini di età pari o superiore a 3 mesi può essere impiegato un massimo di 2 dosi, a distanza di almeno 12 ore nell'arco di 24 ore, vedere paragrafi 4.4 e 4.8. 2) EMLA non deve essere applicata negli infanti fino a 12 mesi di età sottoposti a un trattamento con agenti che inducono la metaemoglobina per problemi di sicurezza, vedere paragrafi 4.4. e 4.8. 3) EMLA non deve essere applicata in età gestazionale inferiore a 37 settimane per problemi di sicurezza, vedere paragrafo 4.4. 4) Il tempo di applicazione > 1 ora non è stato documentato. 5) Dopo un tempo di applicazione fino a 4 ore su 16 cm² non è stato osservato alcun aumento dei livelli di metaemoglobina di rilevanza clinica. 6) L'anestesia diminuisce dopo un tempo di applicazione più lungo.

La sicurezza e l'efficacia per l'uso di EMLA sulla pelle genitale e sulla mucosa genitale non sono state stabilite nei bambini di età inferiore a 12 anni. I dati pediatrici disponibili non dimostrano un'adeguata efficacia per la circoncisione. *Pazienti anziani* Nei pazienti anziani non è necessario ridurre la dose (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). *Pazienti con funzionalità epatica compromessa* Nei pazienti con funzionalità epatica compromessa non è necessario ridurre la dose (vedere paragrafo 5.2). *Pazienti con funzionalità renale compromessa* Nei pazienti con funzionalità renale compromessa non è necessario ridurre la dose. Modo di somministrazione *Uso cutaneo* La membrana protettiva del tubo viene perforata applicando la capsula di chiusura. 1 grammo di EMLA, premuto fuori dal tubo da 30 g, corrisponde a circa 3,5 cm. Se sono necessari elevati livelli di precisione nel dosaggio per evitare il sovradosaggio (ossia a dosi che si avvicinano alla dose massima nei neonati oppure se sono richieste due applicazioni nell'arco di 24 ore), si può usare una siringa in cui 1 mL = 1 g. Uno spesso strato di EMLA deve essere applicato sulla pelle, inclusa la pelle genitale, sotto un bendaggio occlusivo. Per l'applicazione su aree più grandi, come innesti cutanei a spessore variabile, deve essere applicata una fascia elastica sulla parte superiore del bendaggio occlusivo per dare una distribuzione uniforme di crema e proteggere la zona. In presenza di dermatite atopica, il tempo di applicazione deve essere ridotto. Per le procedure relative alla mucosa genitale, non è necessario alcun bendaggio occlusivo. La procedura deve essere iniziata immediatamente dopo la rimozione della crema. **Per le procedure relative alle ulcere delle gambe, uno spesso strato di EMLA deve essere applicato sotto un bendaggio occlusivo. La detersione deve iniziare immediatamente dopo la rimozione della crema. Il tubo di EMLA è per uso singolo quando utilizzato per le ulcere alle gambe: il tubo con il contenuto rimanente deve essere eliminato una volta che il paziente è stato trattato.**

4.3 Controindicazioni Ipersensibilità a lidocaina e/o prilocaina o ad anestetici locali di tipo amidico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** I pazienti con un deficit ereditario di glucosio-6-fosfato deidrogenasi o con metaemoglobinemia idiopatica sono maggiormente sensibili ai principi attivi che inducono metaemoglobinemia. Nei pazienti carenti di glucosio-6-fosfato deidrogenasi l'antidoto blu di metilene non è efficace per ridurre la metaemoglobina e esso stesso può ossidare l'emoglobina; pertanto, non si può somministrare la terapia con blu di metilene. Poiché i dati sull'assorbimento non sono sufficienti, non si deve applicare EMLA su ferite aperte (escluse le ulcere alle gambe). A causa dell'assorbimento potenzialmente maggiore sulla cute appena rasata, è importante rispettare il dosaggio, l'area e il tempo di applicazione raccomandati (vedere paragrafo 4.2). Prestare particolare attenzione quando EMLA viene applicata ai pazienti affetti da dermatite atopica. Un tempo di applicazione più breve, circa 15-30 minuti può essere sufficiente (vedere paragrafo 5.1). Nei pazienti con dermatite atopica, tempi di applicazione superiori ai 30 minuti possono causare un aumento dell'incidenza delle reazioni vascolari locali, in particolare arrossamento della zona di applicazione e in alcuni casi petecchia e porpora (vedere paragrafo 4.8). E' raccomandato un tempo di applicazione della crema di 30 minuti prima di rimuovere i molluschi nei bambini con dermatite atopica. Quando applicata in prossimità degli occhi, EMLA deve essere usata con particolare attenzione in quanto può provocare irritazione agli occhi. Anche la perdita dei riflessi protettivi oculari può portare a un'irritazione corneale e a potenziale abrasione. In caso di contatto con gli occhi, gli occhi devono essere immediatamente sciacquati con acqua o con una soluzione di cloruro di sodio e protetti fino al ripristino della funzione percettiva. EMLA non deve essere usata nei pazienti con un danno alla membrana timpanica. Test condotti su animali da laboratorio hanno dimostrato che EMLA ha un effetto ototossico quando viene instillata nell'orecchio medio. Tuttavia, animali con una membrana timpanica intatta non hanno evidenziato alcuna anomalia dopo trattamento con EMLA nel canale uditivo esterno. Pazienti trattati con farmaci antiaritmici di classe III (ad esempio amiodarone) devono essere sottoposti ad un attento monitoraggio che prenda in considerazione anche l'esecuzione di un ECG, poiché gli effetti cardiaci possono essere additivi. Lidocaina e prilocaina hanno proprietà battericida e antivirale se utilizzate a concentrazioni superiori a 0,5-2%. Per tale ragione, nonostante uno studio clinico suggerisca che la risposta immunitaria, valutata tramite la formazione di ponfi locali, non è influenzata quando EMLA è usata prima del vaccino BCG, gli effetti delle somministrazioni intracutanee dei vaccini vivi devono essere tenuti sotto osservazione. EMLA contiene macrogolglicerolo idrossistearato, che può causare reazioni cutanee locali. *Popolazione pediatrica* Gli studi non sono riusciti a dimostrare l'efficacia di EMLA per la puntura del tallone nei neonati. Nei neonati/infanti di età inferiore a 3 mesi si osserva comunemente un aumento temporaneo, clinicamente non significativo, dei livelli di metaemoglobina fino a 12 ore dall'applicazione di EMLA entro il dosaggio raccomandato. Se la dose raccomandata viene superata il paziente deve essere monitorato per le reazioni avverse secondarie alla metaemoglobinemia (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 4.9). • EMLA non deve essere usata: nei neonati/infanti fino a 12 mesi di età sottoposti a trattamento concomitante con agenti che inducono la metaemoglobina. • nei neonati prematuri con età gestazionale inferiore a 37 settimane in quanto sono a rischio di sviluppare un aumento dei livelli di metaemoglobina. La sicurezza e l'efficacia per l'uso di EMLA sulla pelle genitale e sulla mucosa genitale non sono state stabilite nei bambini di età inferiore a 12 anni. I dati pediatrici disponibili non dimostrano un'adeguata efficacia per la circoncisione.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione Prilocaina, a dosi elevate, può provocare un aumento dei valori di metaemoglobina particolarmente quando è somministrata in associazione con farmaci che inducono la metaemoglobina (ad es. sulfonamidi, nitrofurantoina, fenitoina, fenobarbital). L'elenco non è esaustivo. Qualora venissero applicate dosi elevate di EMLA è necessario valutare il rischio di tossicità sistemica aggiuntiva nei pazienti già in trattamento con altri anestetici locali o con farmaci strutturalmente correlati agli anestetici locali, poiché gli effetti tossici sono additivi. Non sono stati condotti studi di interazione specifica con lidocaina/prilocaina e farmaci antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone), ma in questi casi si raccomanda cautela (vedere anche paragrafo 4.4). Farmaci che riducono la clearance di lidocaina (ad es. cimetidina o betabloccanti) possono causare concentrazioni plasmatiche potenzialmente tossiche quando lidocaina viene applicata a dosi elevate ripetute per un lungo periodo. *Popolazione pediatrica* Non sono stati effettuati studi di interazione specifici nei bambini. Le interazioni sono probabilmente simili a quelle nella popolazione adulta. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** *Gravidanza* Anche se l'applicazione topica è associata solo con un basso livello di assorbimento sistemico, l'uso di EMLA nelle donne in gravidanza deve essere effettuato con cautela in quanto i dati disponibili sono insufficienti per quanto riguarda l'uso di EMLA nelle donne in gravidanza. Tuttavia, gli studi sugli animali non indicano effetti negativi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo post-natale. È stata dimostrata tossicità sulla riproduzione con la somministrazione sottocutanea / intramuscolare di dosi elevate di lidocaina o prilocaina molto superiori all'esposizione da applicazione topica (vedere paragrafo 5.3). Lidocaina e prilocaina attraversano la barriera placentare e possono essere assorbite dai tessuti fetali. E' ragionevole ritenere che lidocaina e prilocaina siano state usate in molte donne in gravidanza e in donne in età fertile. Fino a ora non sono state segnalate alterazioni specifiche relative al processo riproduttivo quali, ad esempio, aumento dell'incidenza di malformazioni o altri effetti dannosi, diretti o indiretti, per il feto. *Allattamento* Lidocaina e, molto probabilmente, prilocaina sono escreti nel latte materno ma in quantità così piccole che, alle dosi terapeutiche indicate, in genere non ci sono rischi per il bambino. EMLA può essere usata durante l'allattamento, se clinicamente necessario. *Fertilità* Studi sugli animali non hanno rilevato alcuna compromissione della fertilità in ratti di sesso maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Alle dosi raccomandate, EMLA ha un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** *Riassunto del profilo di sicurezza* Le reazioni avverse al farmaco (ADR) osservate più frequentemente sono correlate alle condizioni relative alla sede di somministrazione (reazioni locali temporanee al sito di applicazione) e segnalate come comuni. *Tabella delle reazioni avverse* L'incidenza delle reazioni avverse al farmaco (ADR) associate alla terapia con EMLA sono riportate nella tabella sottostante. La tabella è basata sugli eventi avversi segnalati durante gli studi clinici e/o l'esperienza post-marketing. La frequenza delle reazioni avverse è elencata in base alla classe sistemica organica (SOC) di MedDRA e al termine preferito. All'interno di ogni classe sistemica organica, le reazioni avverse sono elencate in base alle seguenti categorie di frequenza: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 3 Reazioni avverse

SOC	Comune	Non comune	Raro
Patologie del sistema emolinfopoietico			Metaemoglobinemia ¹
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità ^{1, 2, 3}
Patologie dell'occhio			Irritazione corneale ¹
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Porpora ¹ , petecchia ¹ (specialmente dopo un'applicazione prolungata nel tempo nei bambini con dermatite atopica o mollusco contagioso)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sensazione di bruciore ^{2, 3} Prurito al sito di applicazione ^{2, 3} Eritema al sito di applicazione ^{1, 2, 3} Edema al sito di applicazione ^{1, 2, 3} Calore al sito di applicazione ^{2, 3} Pallore al sito di applicazione ^{1, 2, 3}	Sensazione di bruciore ¹ Irritazione al sito di applicazione ³ Prurito al sito di applicazione ¹ Parestesia al sito di applicazione ² , come formicolio Calore al sito di applicazione ¹	
1 Cute. 2 Mucosa genitale. 3 Ulcere alle gambe			

Popolazione pediatrica La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse sono simili nei gruppi di pazienti pediatrici e adulti, a eccezione della metaemoglobinemia, che è osservata più frequentemente, spesso in associazione al sovradosaggio (vedere paragrafo 4.9), nei neonati e negli infanti di età compresa tra 0 e 12 mesi. *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 web: www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa. **4.9 Sovradosaggio** Sono stati segnalati casi rari di metaemoglobinemia clinicamente significativa. Alte dosi di prilocaina possono causare un aumento dei livelli di metaemoglobina, in particolare nei soggetti sensibili (paragrafo 4.4), con un dosaggio troppo frequente nei neonati e negli infanti inferiori a 12 mesi di età (paragrafo 4.2) e quando è somministrata in associazione con farmaci che inducono la metaemoglobina (ad esempio sulfonamidi, nitrofurantoina, fenitoina e fenobarbital). Deve essere considerato il fatto che i valori del pulsiossimetro possono sovrastimare la saturazione reale di ossigeno in caso di aumento della frazione di metaemoglobina; pertanto, in caso di sospetta metaemoglobinemia, può essere più utile monitorare la saturazione di ossigeno con la co-ossimetria). I casi clinicamente significativi di metaemoglobinemia devono essere trattati con blu di metilene iniettato lentamente per via endovenosa (vedere anche paragrafo 4.4). Qualora dovessero presentarsi altri sintomi di tossicità sistemica, i segni dovrebbero essere analoghi a quelli indotti da anestetici locali somministrati per altre vie. La tossicità degli anestetici locali si manifesta con sintomi di eccitazione del sistema nervoso o, nei casi più gravi, con depressione del sistema nervoso centrale e cardiovascolare. I sintomi neurologici gravi (convulsioni, depressione del SNC) devono essere trattati sintomaticamente con un'assistenza respiratoria e con la somministrazione di farmaci anticonvulsivanti; i segni circolatori sono trattati in linea con le raccomandazioni per la rianimazione. Dal momento che il tasso di assorbimento attraverso la pelle intatta è lento, un paziente che mostri segni di tossicità deve essere tenuto sotto osservazione per alcune ore dopo il trattamento di emergenza. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE** **5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: Anestetici locali, amidi; codice ATC: N01B B20 *Meccanismo d'azione* EMLA fornisce anestesia dermica grazie al rilascio di lidocaina e prilocaina dalla crema all'epidermide e al derma della cute e nelle zone vicine ai recettori dolorifici dermici e alle terminazioni nervose. Lidocaina e prilocaina sono anestetici locali di tipo amidico. Entrambe stabilizzano le membrane neuronali inibendo il flusso degli ioni necessari per l'inizio e la trasmissione degli impulsi, producendo così l'anestesia locale. La qualità dell'anestesia dipende dal tempo di applicazione e dal dosaggio. *Cute* EMLA è applicata sulla cute intatta coperta con un bendaggio occlusivo. Il tempo necessario per ottenere un'anestesia efficace sulla cute intatta è di 1-2 ore a seconda del tipo di intervento. L'effetto anestetico locale migliora con tempi di applicazione più lunghi da 1 a 2 ore in molte parti del corpo, a eccezione della pelle del viso e degli organi genitali maschili. A causa dello strato sottile di pelle del viso e del flusso elevato di sangue nel tessuto, l'effetto anestetico locale massimo è ottenuto dopo 30-60 minuti sulla fronte e sulle guance. Analogamente, l'anestesia locale degli organi genitali maschili è ottenuta dopo 15 minuti. La durata dell'anestesia ottenuta in seguito all'applicazione di EMLA per 1-2 ore è pari ad almeno 2 ore dopo la rimozione del bendaggio occlusivo, eccetto sul viso in cui la durata è più breve. EMLA è ugualmente efficace e ha lo stesso tempo di inizio dell'effetto anestetico, indipendentemente dalla pigmentazione cutanea chiara o scura (tipi di pelle da I a VI). Negli studi clinici condotti con EMLA applicata sulla cute intatta, non sono state osservate differenze di sicurezza o efficacia (incluso il tempo di inizio dell'effetto anestetico) tra pazienti geriatrici (65-96 anni) e pazienti più giovani. EMLA induce una risposta vascolare bifasica che coinvolge

una fase iniziale di vasocostrizione seguita da una vasodilatazione al sito di applicazione (vedere paragrafo 4.8). A prescindere dalla risposta vascolare, EMLA facilita la procedura eseguita con l'ago, in confronto alla crema placebo. Nei pazienti con dermatiti atopiche si osserva una reazione vascolare simile, ma più breve, accompagnata da eritema dopo 30-60 minuti, che indica un assorbimento più rapido attraverso la cute (vedere paragrafo 4.4). EMLA può causare un aumento temporaneo dello spessore della cute, dovuto in parte all'idratazione dell'area cutanea coperta dal bendaggio occlusivo. Lo spessore della cute diminuisce nel corso di 15 minuti di esposizione all'aria. La profondità dell'anestesia cutanea aumenta in funzione del tempo di applicazione. Nel 90% dei pazienti l'anestesia è sufficiente per l'introduzione di un ago da biopsia (4 mm di diametro) a una profondità di 2 mm dopo 60 minuti e di 3 mm dopo 120 minuti di trattamento con EMLA. L'impiego di EMLA prima dei vaccini contro morbillo-parotite-rosolia o per via intramuscolare contro difterite pertosse tetano-poliovirus inattivato-*Haemophilus influenzae b* o epatite B non influisce sui titoli anticorpali medi, sul tasso di sieroconversione o sulla percentuale dei pazienti che ottengono titoli anticorpali protettivi o positivi dopo l'immunizzazione, in confronto ai soggetti trattati con placebo.

Mucosa genitale L'assorbimento attraverso la mucosa genitale è più rapido e il tempo di inizio dell'attività è più breve rispetto a quello ottenuto con l'applicazione sulla cute. Dopo 5-10 minuti dall'applicazione di EMLA sulla mucosa genitale femminile, la durata media dell'analgesia efficace verso lo stimolo di un laser all'argon che produce un dolore acuto e lancinante, è stata di circa 15-20 minuti (con un intervallo di variabilità individuale compreso tra 5 e 45 minuti).

Ulcere alle gambe L'anestesia efficace per la detersione di ulcere alle gambe è ottenuta dopo un tempo di applicazione di 30 minuti nella maggior parte dei pazienti. Un tempo di applicazione di 60 minuti può migliorare ulteriormente l'anestesia. La procedura di detersione deve iniziare entro 10 minuti dalla rimozione della crema. Non sono disponibili dati clinici relativi a un periodo di attesa più lungo. EMLA riduce il dolore postoperatorio fino a 4 ore dopo lo sbrigliamento. EMLA riduce il numero di sessioni di detersione richieste per ottenere un'ulcera pulita in confronto allo sbrigliamento con crema placebo. Non sono stati osservati effetti negativi sulla guarigione delle ulcere o sulla flora batterica.

Popolazione pediatrica Studi clinici hanno coinvolto oltre 2.300 pazienti pediatrici di tutte le età e hanno dimostrato l'efficacia per il dolore dell'ago (venipuntura, incannulazione, vaccinazioni s.c. e i.m., puntura lombare), il trattamento laser delle lesioni vascolari e il curettage del mollusco contagioso. EMLA ha diminuito il dolore sia di inserimento dell'ago che dell'iniezione dei vaccini. L'efficacia analgesica è aumentata da 15 a 90 minuti in caso di applicazione sulla pelle normale ma sulle lesioni vascolari in 90 minuti non c'è stato alcun beneficio oltre i 60 min. Non c'è stato alcun beneficio di EMLA contro placebo per la crioterapia con azoto liquido delle verruche comuni. Non può essere dimostrata un'efficacia adeguata per la circoncisione. Undici studi clinici nei neonati e negli infanti hanno mostrato che le concentrazioni di metaemoglobina raggiungono il picco circa 8 ore dopo la somministrazione epicutanea di EMLA, sono clinicamente insignificanti con il dosaggio raccomandato, e tornano a valori normali dopo circa 12-13 ore. La formazione di metaemoglobina è correlata alla quantità cumulativa di prilocaína assorbita per via percutanea, e quindi può aumentare con tempi di applicazione prolungati di EMLA. L'uso di EMLA prima della somministrazione dei vaccini contro morbillo-parotite-rosolia o prima della somministrazione intramuscolare dei vaccini contro difterite pertosse tetano-poliovirus inattivato-*Haemophilus influenzae b* o epatite B non hanno influenzato i titoli anticorpali medi, il tasso di sieroconversione, o la proporzione di pazienti che hanno ottenuto titoli anticorpali protettivi o positivi dopo l'immunizzazione, in confronto ai soggetti trattati con placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento, distribuzione, biotransformazione ed eliminazione L'assorbimento sistemico di lidocaína e prilocaína contenute in EMLA dipende dal dosaggio, dall'area e dal tempo di applicazione. Fattori aggiuntivi sono: lo spessore della cute (che varia a seconda delle parti del corpo), altre condizioni come malattie della cute e rasatura. In seguito all'applicazione su ulcere alle gambe, anche le caratteristiche delle ulcere possono influire sull'assorbimento. Le concentrazioni plasmatiche rilevate dopo il trattamento con EMLA sono inferiori del 20-60% per prilocaína rispetto a lidocaína, a causa di un volume di distribuzione maggiore e di una clearance più rapida. La via principale di eliminazione di lidocaína e prilocaína è il metabolismo epatico e i metaboliti sono escreti attraverso i reni. Tuttavia, la velocità di metabolizzazione e l'eliminazione degli anestetici locali in seguito all'applicazione topica di EMLA sono regolate dal tasso di assorbimento. Pertanto, una diminuzione della clearance, come avviene nei pazienti con funzione epatica gravemente compromessa, ha effetti limitati sulle concentrazioni plasmatiche sistemiche ottenute dopo la somministrazione di una dose singola di EMLA e in seguito a dosi singole ripetute una volta al giorno per un breve periodo (fino a 10 giorni). I sintomi di tossicità degli anestetici locali diventano sempre più evidenti a concentrazioni plasmatiche crescenti a partire da 5 a 10 µg/mL di uno dei due agenti. Si deve presupporre che la tossicità di lidocaína e prilocaína sia additiva.

Cute intatta Dopo applicazione sulla coscia negli adulti (60 g di crema su 400 cm² per 3 ore), l'entità dell'assorbimento è stata circa il 5% di lidocaína e prilocaína. Le concentrazioni plasmatiche massime (media 0,12 e 0,07 µg/mL) sono state raggiunte dopo circa 2-6 ore dall'applicazione. Dopo l'applicazione sul viso (10 g/100 cm² per 2 ore) l'entità dell'assorbimento è stata circa il 10%. Le concentrazioni plasmatiche massime (media 0,16 e 0,06 µg/mL) sono state raggiunte dopo circa 1,5-3 ore. Negli studi di innesti cutanei a spessore variabile negli adulti l'applicazione per un massimo di 7 ore e 40 minuti sulla coscia o sulla parte superiore del braccio su un'area fino a 1.500 cm² ha portato a concentrazioni plasmatiche massime non superiori a 1,1 µg/mL di lidocaína e a 0,2 µg/mL di prilocaína.

Mucosa genitale Dopo un'applicazione di 10 g di EMLA per 10 minuti sulla mucosa vaginale, le concentrazioni plasmatiche massime di lidocaína e prilocaína (media 0,18 µg/mL e 0,15 µg/mL, rispettivamente) sono state raggiunte dopo 20-45 minuti.

Ulcere alle gambe In seguito a una singola applicazione di 5-10 g di EMLA su ulcere alle gambe con un'area fino a 64 cm² per 30 minuti, le concentrazioni plasmatiche massime di lidocaína (intervallo: 0,05-0,25 µg/mL, un singolo valore di 0,84 µg/mL) e di prilocaína (0,02-0,08 µg/mL) sono state raggiunte entro 1-2,5 ore. Dopo un tempo di applicazione di 24 ore su ulcere alle gambe con un'area fino a 50-100 cm², le concentrazioni plasmatiche massime di lidocaína (0,19-0,71 µg/mL) e di prilocaína (0,06-0,28 µg/mL) sono state raggiunte solitamente entro 2-4 ore. Dopo un'applicazione ripetuta di 2-10 g di EMLA su ulcere alle gambe con un'area fino a 62 cm² per 30-60 minuti 3-7 volte alla settimana fino a 15 dosi durante un periodo di un mese, non è stato riscontrato alcun accumulo evidente nel plasma di lidocaína e dei suoi metaboliti monoglicinexilidide e 2,6-xilidina o di prilocaína e del suo metabolita orto-toluidina. La concentrazione plasmatica massima osservata per lidocaína, monoglicinexilidide e 2,6-xilidina è stata pari rispettivamente a 0,41, 0,03 e 0,01 µg/mL. Le concentrazioni plasmatiche massime osservate per prilocaína e orto-toluidina sono state pari rispettivamente a 0,08 µg/mL e 0,01 µg/mL. Dopo un'applicazione ripetuta di 10 g di EMLA su ulcere croniche alle gambe con un'area compresa tra 62 e 160 cm² per 60 minuti una volta al giorno durante 10 giorni consecutivi, la concentrazione plasmatica massima media della somma delle concentrazioni di lidocaína e prilocaína è stata pari a 0,6 µg/mL. La concentrazione massima non dipende dall'età del paziente ma è significativamente (p<0,01) correlata alle dimensioni dell'area dell'ulcera. L'aumento dell'area dell'ulcera di 1 cm² determina un incremento della C_{max} per la somma delle concentrazioni di lidocaína e prilocaína di 7,2 ng/mL. La somma delle concentrazioni plasmatiche massime di lidocaína e prilocaína è inferiore a un terzo di quelle associate a reazioni tossiche, senza registrare alcun accumulo apparente nel corso di 10 giorni.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani Le concentrazioni plasmatiche di lidocaína e prilocaína nei pazienti geriatrici e nei pazienti più giovani, rilevate in seguito all'applicazione di EMLA su cute intatta, sono molto basse e di gran

lunga inferiori a livelli potenzialmente tossici. *Popolazione pediatrica* Le massime concentrazioni plasmatiche di lidocaina e prilocaina dopo l'applicazione di EMLA nei pazienti pediatrici di età diverse sono state anche inferiori ai livelli potenzialmente tossici. Vedere tabella 4.

Tabella 4. Concentrazioni plasmatiche di lidocaina e prilocaina in gruppi di età pediatrica da 0 mesi a 8 anni di età

Età	Quantità applicata di crema	Tempo di applicazione della crema sulla pelle	Concentrazione plasmatica [ng/ml]	
			Lidocaina	Prilocaina
0 - 3 mesi	1 g/10 cm ²	1 ora	135	107
3 - 12 mesi	2 g/16 cm ²	4 ore	155	131
2 - 3 anni	10 g/100 cm ²	2 ore	315	215
6 - 8 anni	10-16 g/100-160 cm ² (1 g/10 cm ²)	2 ore	299	110

5.3 Dati preclinici di sicurezza Negli studi sugli animali la tossicità registrata dopo alte dosi di lidocaina o prilocaina da sole o in associazione, è stata a carico del sistema nervoso centrale e cardiovascolare. Quando è stata utilizzata l'associazione di lidocaina e prilocaina sono stati osservati solo effetti additivi, senza indicazioni di sinergismo o la comparsa di effetti tossici inaspettati. Entrambi i principi attivi hanno mostrato di avere una bassa tossicità orale, fornendo un buon margine di sicurezza nel caso di ingestione accidentale di EMLA. Negli studi sulla tossicità della riproduzione, effetti embriotossici o fetotossici di lidocaina sono stati rilevati a dosi di 25 mg/kg s.c. nel coniglio e di prilocaina iniziando a dosi di 100 mg/kg i.m. nel ratto. A dosi inferiori all'intervallo tossico materno nel ratto, la lidocaina non ha alcun effetto sullo sviluppo postnatale della prole. Non è stata osservata alcuna compromissione della fertilità in ratti di sesso maschile o femminile dovuta a lidocaina o prilocaina. La lidocaina attraversa la barriera placentare mediante semplice diffusione. Il rapporto della dose embriofetale alla concentrazione sierica materna è 0,4-1,3. Nessuno dei due anestetici locali ha evidenziato un potenziale genotossico ai test di genotossicità *in vitro* o *in vivo*. In considerazione delle indicazioni e della durata del trattamento di questi principi attivi, gli studi di cancerogenesi non sono stati condotti su lidocaina o prilocaina da sole o in associazione. Un metabolita di lidocaina, 2,6-dimetilanilina, e un metabolita di prilocaina, 6-toluidina, hanno mostrato evidenza di genotossicità. Questi metaboliti hanno mostrato di possedere un potenziale carcinogenico negli studi tossicologici preclinici sull'esposizione cronica. Una valutazione dei rischi effettuata comparando l'esposizione umana massima calcolata dell'uso intermittente di lidocaina e prilocaina, con l'esposizione negli studi preclinici, indica un ampio margine di sicurezza per l'uso clinico. Gli studi di tollerabilità locale condotti utilizzando una miscela 1:1 (w/w) di lidocaina e prilocaina come emulsione, crema o gel hanno evidenziato che queste formulazioni sono ben tollerate dalla cute intatta e danneggiata e dalle membrane mucosali. Una evidente reazione irritativa è stata osservata a seguito di una singola somministrazione oculare di 50 mg/g di emulsione di lidocaina e prilocaina 1:1 (w/w) in uno studio animale. Questa è la stessa concentrazione degli anestetici locali e una formulazione simile a quella di EMLA. Questa reazione oculare può essere stata influenzata dall'elevato valore di pH della formulazione in emulsione (circa 9), ma è probabilmente anche, parzialmente, il risultato di un potenziale irritativo intrinseco degli anestetici locali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti Polimero dell'acido acrilico, macrogolglicerolo idrossistearato, sodio idrossido, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità Non pertinente.

6.3 Periodo di validità 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione Conservare a temperatura ambiente. Evitare il congelamento.

6.5 Natura e contenuto del contenitore EMLA è disponibile in tubi di alluminio da 5 g e 30 g rivestiti da una membrana protettiva nelle seguenti confezioni: 1 tubo da 5 g + 2 cerotti occlusivi, 5 tubi da 5 g + 10 cerotti occlusivi, 1 tubo da 30 g. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione Precauzioni da prendere prima della manipolazione o della somministrazione del prodotto medicinale. Le persone che applicano o rimuovono spesso la crema devono assicurarsi di evitarne il contatto per prevenire lo sviluppo di ipersensibilità. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO Aspen Pharma Trading Limited, 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, 24 Dublino, Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO A.I.C. 027756016 EMLA 25 mg/g + 25 mg/g crema - tubo da 5 g + 2 cerotti occlusivi; A.I.C. 027756028 EMLA 25 mg/g + 25 mg/g crema - 5 tubi da 5 g + 10 cerotti occlusivi; A.I.C. 027756030 EMLA 25 mg/g + 25 mg/g crema - 1 tubo da 30 g.

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE Data della prima autorizzazione: 16.02.1993. Data del rinnovo più recente: 16.02.2008.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO Giugno 2018

EMLA 25 mg/g + 25 mg/g crema 1 tubo + 2 cerotti occlusivi. Prezzo al pubblico* € 12,90

EMLA 25 mg/g + 25 mg/g crema 5 tubi + 10 cerotti occlusivi. Prezzo al pubblico* € 56,50

Prescrivibili SSN Classe C**

* Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche imposte autoritariamente dall'Autorità Sanitaria competente

** Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica. Ricetta Ripetibile

EMLA crema. I marchi registrati sono di proprietà di o in licenza alle compagnie del gruppo Aspen ©[2019] Compagnie del gruppo Aspen o suoi licenziatari. Tutti i diritti riservati.

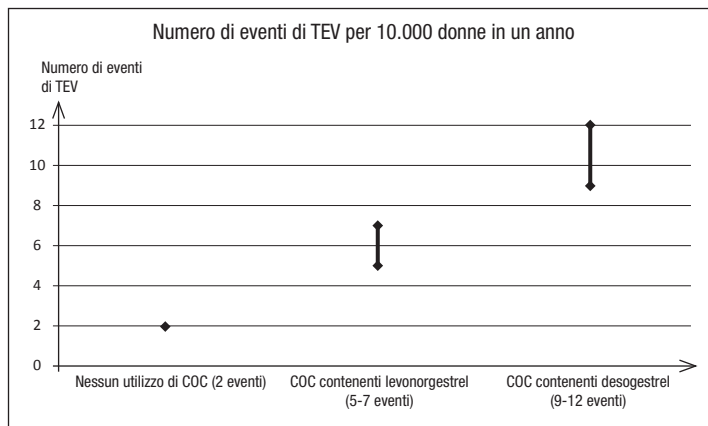
1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE GRACIAL compresse. **2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** • ciascuna compressa di colore blu contiene 0,025 mg di desogestrel e 0,040 mg di etinilestradiolo. • ciascuna compressa di colore bianco contiene 0,125 mg di desogestrel e 0,030 mg di etinilestradiolo. Eccipienti: lattosio <100 mg. Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1. **3 FORMA FARMACEUTICA** Compresse. Compresse rotonde, piatte, con i bordi smussati e di diametro pari a 6 mm. Le compresse sono identificate con "TR8" (per le compresse bianche) o "TR9" (per le compresse blu) su un lato e sono lisce sull'altro lato. **4 INFORMAZIONI CLINICHE** **4.1 Indicazioni terapeutiche.** Contraccezione.

La decisione di prescrivere Gracial deve prendere in considerazione i fattori di rischio attuali della singola donna, in partico-

lare quelli relativi alle tromboembolie venose (TEV) e il confronto tra il rischio di TEV associato a Gracial e quello associato ad altri COC, Contraccettivi Ormonali Combinati (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). **4.2 Posologia e modo di somministrazione** **Modalità di assunzione di Gracial** Le compresse devono essere prese secondo l'ordine indicato sul blister, ogni giorno all'incirca alla stessa ora e, se necessario, con un po' di liquido. Le compresse devono essere prese ogni giorno per 22 giorni consecutivi, iniziando dalle compresse blu per 7 giorni e continuando con quelle bianche per altri 15 giorni. Le confezioni successive devono essere iniziate dopo un intervallo di 6 giorni libero da pillola, durante il quale generalmente si manifesta sanguinamento da sospensione. Tale sanguinamento in genere si presenta dopo 2-3 giorni dall'assunzione dell'ultima compressa e potrebbe essere ancora presente al momento di iniziare la confezione successiva. **Modalità di inizio del trattamento con Gracial.** *Nessun trattamento contraccettivo ormonale (nel mese precedente).* L'assunzione delle compresse deve iniziare il primo giorno del ciclo mestruale naturale (cioè il primo giorno della mestruazione). È possibile iniziare anche tra il secondo e quinto giorno del ciclo ma, in questo caso, durante il primo ciclo si raccomanda di impiegare anche un metodo di barriera nei primi sette giorni di assunzione delle compresse. *Passaggio da un contraccettivo ormonale di tipo combinato (contraccettivo orale combinato, anello vaginale o cerotto transdermico).* La prima compressa di Gracial deve essere assunta preferibilmente il giorno dopo l'ultima compressa attiva del precedente contraccettivo orale combinato (ossia l'ultima compressa contenente il principio attivo) o al più tardi il giorno dopo il consueto intervallo libero da pillola o da placebo del precedente contraccettivo orale combinato. Nel caso di precedente utilizzo di un anello vaginale o di un cerotto transdermico, l'assunzione di Gracial deve iniziare preferibilmente il giorno stesso della rimozione di tale dispositivo, o al più tardi il giorno previsto per la successiva applicazione. Se la donna ha utilizzato il precedente metodo contraccettivo coerentemente e correttamente e ha la ragionevole certezza che non sia incinta, si può anche cambiare dal precedente trattamento contraccettivo ormonale combinato al nuovo, in qualunque giorno del ciclo. L'intervallo libero da ormoni del precedente metodo non deve mai essere esteso oltre il periodo di tempo raccomandato. *Passaggio da un contraccettivo a base di solo progestinico (minipillola, iniezione, impianto) o da un sistema intrauterino a rilascio progestinico (IUS).* La donna può cambiare in qualsiasi momento se proviene dalla minipillola (da un impianto o da un IUS il giorno della sua rimozione, da un iniettabile il giorno in cui dovrebbe essere praticata la successiva iniezione), ma in ogni caso deve essere avvertita di usare anche un metodo contraccettivo di barriera per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse. *Dopo un aborto al primo trimestre.* È possibile iniziare immediatamente senza bisogno di ulteriori misure contraccettive. *Dopo un parto o un aborto al secondo trimestre.* Per le donne che allattano vedere il paragrafo 4.6. L'assunzione del contraccettivo non deve cominciare prima del 21°-28° giorno dopo un parto o dopo un aborto al secondo trimestre. Se l'assunzione viene posticipata, la donna deve essere avvertita di utilizzare anche un metodo di barriera nei primi 7 giorni di assunzione delle compresse. Tuttavia, se nel frattempo si fossero avuti rapporti sessuali, prima di iniziare effettivamente l'assunzione del contraccettivo orale combinato, si deve escludere una gravidanza o si deve attendere la comparsa della prima mestruazione. **Assunzione irregolare.** Se il **ritardo nell'assunzione** di una qualunque compressa è inferiore alle 12 ore, la protezione contraccettiva non risulta ridotta. La compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo e le compresse successive secondo il ritmo consueto. Se il **ritardo nell'assunzione** di una qualunque compressa è superiore alle 12 ore, la protezione contraccettiva può risultare ridotta. In questo caso il comportamento da seguire può essere guidato dalle due regole basilari di seguito indicate: 1. la mancata assunzione delle compresse non deve mai protrarsi oltre i sei giorni. 2. per ottenere un'adeguata soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio è necessario assumere le compresse ininterrottamente per 7 giorni. Di conseguenza, nella pratica quotidiana possono essere dati i seguenti suggerimenti: • **Prima settimana.** L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Le altre compresse devono essere prese secondo il ritmo consueto. Inoltre, nei successivi 7 giorni deve essere impiegato un metodo di barriera, come ad esempio un profilattico. Se durante la settimana precedente si sono avuti rapporti sessuali, si deve prendere in considerazione la possibilità che si sia instaurata una gravidanza. Maggiore è il numero di compresse dimenticate e più ravvicinato è l'intervallo libero da pillola, maggiore è il rischio di gravidanza. • **Seconda settimana.** L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Le altre compresse devono essere prese secondo il ritmo consueto. Non è necessario impiegare alcun metodo contraccettivo aggiuntivo, a condizione che, nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata, le compresse siano state assunte correttamente; tuttavia, in caso contrario o se le compresse dimenticate sono più di una, si deve raccomandare l'impiego di precauzioni aggiuntive per 7 giorni. • **Terza settimana.** Considerata l'imminenza dell'intervallo libero da pillola, il rischio di ridotta affidabilità contraccettiva è maggiore. Tuttavia, modificando lo schema di assunzione della pillola si può ancora prevenire la riduzione della protezione contraccettiva. Adottando una delle seguenti due opzioni non vi è pertanto necessità di usare metodi contraccettivi aggiuntivi purché nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata tutte le compresse siano state prese correttamente. In caso contrario si deve raccomandare di seguire la prima delle due opzioni e di usare anche precauzioni aggiuntive nei successivi 7 giorni. 1. L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Le altre compresse devono essere prese secondo il ritmo consueto. La confezione successiva deve essere iniziata subito dopo aver terminato la precedente, cioè senza osservare intervallo libero da pillola tra le due confezioni. In questo caso è improbabile che si verifichi sanguinamento da sospensione prima della fine della seconda confezione; tuttavia, durante l'assunzione delle compresse, possono presentarsi spotting o sanguinamento da rottura. 2. Si può anche raccomandare di sospendere l'assunzione delle compresse della confezione in corso. Si deve quindi osservare un intervallo libero da pillola che duri fino a 6 giorni, compresi quelli nei quali sono state dimenticate le compresse, e poi proseguire con una nuova confezione. Qualora la donna abbia dimenticato di assumere le compresse e nel primo regolare intervallo libero da pillola non si presenti sanguinamento da sospensione, bisogna considerare l'eventualità di una gravidanza. **Raccomandazioni in caso di disturbi gastrointestinali.** In presenza di gravi disturbi gastrointestinali, l'assorbimento può non essere completo e devono essere adottate ulteriori misure contraccettive. Se entro 3-4 ore dall'assunzione della compressa si verifica vomito, seguire le raccomandazioni, se applicabili, relative alla mancata assunzione di compresse nel paragrafo "Assunzione irregolare". Se la donna non vuole modificare il consueto schema posologico, deve prendere una o più compresse extra da una nuova confezione. **Modalità per saltare o per posticipare una mestruazione.** Posticipare una mestruazione non è un'indicazione del prodotto. Tuttavia, se in casi eccezionali è necessario posticipare una mestruazione, si deve continuare l'assunzione delle compresse bianche di Gracial prendendole da un'altra confezione, senza osservare l'intervallo libero da pillola. L'assunzione delle compresse può essere prolungata per quanto desiderato fino alla fine della seconda confezione per un massimo di 15 giorni. Durante questo periodo può manifestarsi sanguinamento da rottura o spotting. Dopo il consueto intervallo di 6 giorni libero da pillola, si riprende regolarmente l'assunzione di Gracial. Per spostare la mestruazione in modo che abbia inizio un giorno della settimana diverso da quello consueto, si può abbreviare la durata del successivo intervallo libero da pillola di quanti giorni si desidera. Più breve sarà l'intervallo, maggiore il rischio che non si presenti sanguinamento da sospensione ma piuttosto sanguinamento da rottura o spotting durante l'assunzione delle compresse della seconda confezione (come quando si posticipa una mestruazione). **Popolazione pediatrica.** Non ci sono dati disponibili sulla sicurezza e l'efficacia negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni. **4.3 Controindicazioni** I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati nelle seguenti condizioni. Qualora durante l'impiego del COC compaia per la prima volta una qualunque di queste condizioni, l'assunzione del prodotto deve essere immediatamente interrotta. • Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV) o Tromboembolia venosa – TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o pregressa (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP]) o 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 o Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4) o Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4) • Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA) o Tromboembolia arteriosa – tromboembolia arteriosa in corso o pregressa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris) o Malattia cerebrovascolare – ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack*, TIA)) o Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante) o Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali o 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 • dislipoproteinemie gravi • Pancreatite, in atto o pregressa, associata a grave ipertrigliceridemia; • Grave malattia epatica, in atto o pregressa, fino a quando i valori della funzionalità epatica non sono tornati alla norma; • Tumori epatici (benigni o maligni), in atto o pregressi; • Patologie maligne accertate o sospette, ormono-dipendenti (per esempio, degli organi genitali o della mammella); • Iperplasia endometriale; • Sanguinamento vaginale di natura non accertata; • Gravidanza accertata o sospetta; • Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 • L'uso di Gracial è controindicato insieme a medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** **Avvertenze** Nel caso in cui fosse presente una delle condizioni o uno dei fattori di rischio menzionati sotto, l'idoneità di Gracial deve essere discussa con la donna. In caso di peggioramento o di prima comparsa di uno qualsiasi di questi fattori di rischio o di queste condizioni, la donna deve rivolgersi al proprio medico per determinare se l'uso di Gracial debba essere interrotto. 1. **Disturbi della circolazione** **Rischio di tromboembolia venosa (TEV).** L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) determina un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso. **I prodotti che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati a un rischio inferiore di TEV. Il rischio associato agli altri prodotti come Gracial può essere anche doppio. La decisione di usare un prodotto diverso da quelli associati a un rischio di TEV più basso deve essere presa solo dopo aver discusso con la donna per assicurarsi che essa comprenda il rischio di TEV associato a Gracial, il modo in cui i suoi attuali fattori di rischio influenzano tale rischio e il fatto che il rischio che sviluppi una TEV è massimo nel primo anno di utilizzo. Vi sono anche alcune evidenze che il rischio aumenti quando l'assunzione di un COC viene ripresa dopo una pausa di 4 o più settimane.** Circa 2 donne su 10.000 che non usano un COC e che non sono in gravidanza, svilupperanno una TEV in un periodo di un anno. In una singola donna, però, il rischio può essere molto superiore, a se-

¹ Queste incidenze sono state stimate dalla totalità dei dati degli studi epidemiologici, usando i rischi relativi per i diversi prodotti comparati con i 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.



conca dei suoi fattori di rischio sottostanti (vedere oltre). Si stima¹ che su 10.000 donne che usano un COC contenente desogestrel, 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. La TEV può essere fatale nell'1-2% dei casi. 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). Gracial 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). Non vi è accordo sul possibile ruolo delle vene varicose e della tromboflebite superficiale nell'esordio e nella progressione della trombosi venosa. Il maggior rischio di tromboembolia in gravidanza, in particolare nel periodo di 6 settimane del puerperio, deve essere preso in considerazione (per informazioni su "Gravidanza e allattamento" vedere paragrafo 4.6).

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, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso del cerotto/della pillola/dell'anello (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.
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.	Se Gracial 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

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. L'uso di contraccettivi orali combinati è stato generalmente associato ad un aumento del rischio di infarto acuto del miocardio (IMA) o ictus, rischio fortemente influenzato dalla presenza di altri fattori di rischio (per esempio fumo, pressione arteriosa elevata ed età) (vedi anche qui di seguito). Questi eventi si verificano di rado. Non è stato studiato in che modo Gracial modifichi il rischio di IMA. **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). Gracial 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, diplopia; - improvvisa emicrania, grave o prolungata, senza causa nota; - perdita di conoscenza o svenimento con o senza convulsioni; - addome acuto. 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. 2. Molto raramente, nelle

donne che assumono un contraccettivo orale combinato, è stata riportata trombosi a carico di altri distretti vascolari, ad esempio arterie e vene epatiche, mesenteriche, renali o retiniche.

Tumori • Una persistente infezione da papilloma virus umano (HPV) costituisce il fattore di rischio più importante nel cancro della cervice uterina. Studi epidemiologici indicano che il trattamento a lungo termine con contraccettivi orali combinati contribuisce a questo aumentato rischio; tuttavia continua a non esservi certezza su quanto questo risultato sia attribuibile ad effetti confondenti quali la metodologia di screening cervicale e le differenze nel comportamento sessuale, incluso l'utilizzo di contraccettivi di barriera, o un'associazione causale.

• Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che fanno attualmente uso di contraccettivi orali combinati hanno un rischio relativo (RR = 1,24) lievemente aumentato di avere diagnosticato un cancro della mammella e che l'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione del trattamento. Dal momento che nelle donne al di sotto dei 40 anni il cancro mammario è evento raro, il numero di casi in più di cancro mammario diagnosticati nelle donne che assumono o hanno assunto di recente un contraccettivo orale combinato è basso rispetto al rischio complessivo di cancro mammario. Questi studi non forniscono alcuna prova di questo rapporto causale. Il rischio aumentato osservato può essere dovuto ad una più precoce diagnosi di cancro mammario nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici degli stessi o a una combinazione di entrambi i fattori. Il cancro mammario diagnosticato nelle utilizzatrici di contraccettivo orale tende a essere clinicamente meno avanzato rispetto a quello diagnosticato nelle donne che non hanno mai usato un contraccettivo orale.

• Nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati sono stati riportati raramente tumori epatici benigni e, ancor più raramente, tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragia intraddominale che ha messo la paziente in pericolo di vita. Se una donna che assume un contraccettivo orale combinato dovesse presentare forte dolore nella parte alta dell'addome, ingrossamento epatico o segni indicativi di emorragia intraddominale, nella diagnosi differenziale deve essere presa in considerazione la possibilità di un tumore epatico.

3. Aumento della ALT • Durante le sperimentazioni cliniche con pazienti trattati per infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, si sono verificati incrementi della transaminasi (ALT) 5 volte maggiori del limite superiore di normalità (ULN) più frequentemente in donne che usavano medicinali contenenti etinilestradiolo come i contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

4. Altre condizioni • Donne con ipertigliceridemia o storia familiare di questa condizione possono presentare un aumentato rischio di pancreatite qualora assumano contraccettivi orali combinati.

• Benché in molte donne che assumono contraccettivi orali combinati siano stati riscontrati lievi innalzamenti della pressione sanguigna, aumenti clinicamente rilevanti sono un evento raro. Non è stata stabilita una relazione tra l'uso di contraccettivi orali combinati e comparsa di ipertensione clinicamente significativa. Tuttavia, se durante l'uso di un contraccettivo orale combinato si verifica ipertensione clinicamente significativa e sostenuta, per prudenza il medico deve far sospendere l'assunzione del contraccettivo orale combinato e trattare l'ipertensione. Se appropriato, l'impiego del contraccettivo orale combinato può essere ripreso qualora con la terapia antipertensiva siano stati ottenuti valori normali di pressione sanguigna.

• Sia durante la gravidanza sia durante l'assunzione di contraccettivi orali combinati è stata riportata comparsa o aggravamento delle condizioni di seguito elencate; tuttavia non vi è prova conclusiva della correlazione tra dette condizioni e l'uso di contraccettivi orali combinati: ittero e/o prurito da colestasi, formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitico-uremica, corea di Sydenham, herpes gestationis, perdita dell'udito da otosclerosi, angioedema (ereditario).

• Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere l'interruzione del trattamento con il contraccettivo orale combinato finché i marker della funzionalità epatica non siano tornati alla norma. La ricomparsa di ittero colestatico manifestatosi per la prima volta in gravidanza o durante un precedente trattamento con steroidi sessuali impone l'interruzione del contraccettivo orale combinato.

• Benché i contraccettivi orali combinati possano influenzare la resistenza periferica all'insulina e la tolleranza al glucosio, non vi è prova della necessità di un aggiustamento del regime terapeutico nelle pazienti diabetiche che usano contraccettivi orali combinati a basso dosaggio (contenenti < 0,05 mg di etinilestradiolo). Tuttavia, durante l'assunzione del contraccettivo orale combinato le pazienti diabetiche debbono essere seguite attentamente.

• Associati all'impiego di contraccettivi orali combinati sono stati riportati morbo di Crohn e colite ulcerosa.

• Può comparire occasionalmente cloasma, soprattutto nelle donne con storia di cloasma gravidico. Durante l'assunzione di contraccettivi orali combinati, le pazienti con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette.

• Le donne che, durante l'assunzione dei contraccettivi orali combinati, diventano significativamente depresse, devono interrompere il trattamento ed utilizzare un metodo contraccettivo alternativo per determinare se tale sintomo è farmaco-correlato. Donne con storia di depressione devono essere tenute sotto stretto controllo ed il trattamento deve essere sospeso se si presenta una depressione grave.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti. Gracial contiene < 100 mg di lattosio a compressa; devono tenere conto di ciò le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, che assumono una dieta priva di lattosio. Nella scelta di un metodo contraccettivo tutte le suddette informazioni devono essere tenute in considerazione.

Esami/visite mediche. Prima di iniziare o riprendere l'uso di Gracial si deve raccogliere un'anamnesi completa (inclusa l'anamnesi familiare) e si deve escludere una gravidanza. Si deve misurare la pressione arteriosa ed eseguire un esame clinico, guidato dalle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dalle avvertenze (vedere paragrafo 4.4). È importante attirare l'attenzione della donna sulle informazioni relative alla trombosi venosa o arteriosa, incluso il rischio associato a Gracial 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 ed 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 dei contraccettivi orali combinati può diminuire ad esempio in caso di mancata assunzione di una o più compresse (paragrafo 4.2), di disturbi gastrointestinali (paragrafo 4.2) o di assunzione contemporanea di altri medicinali (paragrafo 4.5). Preparati a base di erbe contenenti erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) non devono essere usati mentre si prende Gracial a causa del rischio di una riduzione delle concentrazioni nel plasma e una riduzione degli effetti clinici di Gracial (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione").

Riduzione del controllo del ciclo. Durante l'assunzione di qualunque contraccettivo orale combinato possono verificarsi sanguinamenti vaginali irregolari (spotting o sanguinamento da rottura), soprattutto nei primi mesi di trattamento. Pertanto, la valutazione di un qualunque sanguinamento vaginale irregolare ha significato solo dopo una fase di assestamento della durata di circa tre cicli di trattamento. Se i sanguinamenti irregolari persistono o si manifestano dopo cicli precedentemente regolari, si deve prendere in considerazione un'eziologia non ormonale e per escludere malignità o una gravidanza, debbono essere attuate misure diagnostiche adeguate. Queste possono comprendere un raschiamento. In alcune donne può non presentarsi sanguinamento da sospensione durante l'intervallo libero da pillola. Se il contraccettivo orale combinato è stato assunto secondo quanto descritto nel paragrafo 4.2 è improbabile che si sia instaurata una gravidanza. Tuttavia, se prima del mancato sanguinamento da sospensione il contraccettivo orale combinato non è stato assunto secondo queste indicazioni o se i sanguinamenti da sospensione non verificatisi sono due, prima di continuare a prendere il contraccettivo orale combinato si deve escludere una gravidanza.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione. Nota: devono essere consultate le informazioni prescrittive dei medicinali da assumere in combinazione al fine di identificare potenziali interazioni.

Effetti di altri medicinali su Gracial Con i medicinali che inducono gli enzimi microsomiali si possono verificare interazioni che possono determinare un aumento della clearance degli ormoni sessuali e possono determinare perdite ematiche intermestruali e/o insuccesso dell'efficacia del contraccettivo orale.

Gestione L'induzione enzimatica può essere già osservata dopo qualche giorno di trattamento. L'induzione enzimatica massimale si osserva generalmente entro poche settimane. Dopo l'interruzione della terapia l'induzione enzimatica può persistere per circa 4 settimane.

Trattamento a breve termine. Le donne sottoposte a trattamenti con induttori enzimatici devono temporaneamente adottare, oltre al contraccettivo orale combinato, un metodo di barriera o un altro metodo di contraccezione. Il metodo di barriera deve essere usato per tutto il periodo di assunzione concomitante del farmaco e nei 28 giorni successivi alla sospensione della terapia. Se la somministrazione del farmaco concomitante prosegue anche dopo la fine di una confezione di contraccettivo orale combinato, la successiva confezione dello stesso dovrà essere iniziata senza osservare il consueto intervallo libero da pillola.

Trattamento a lungo termine. Alle donne sottoposte a trattamenti a lungo termine con induttori enzimatici si raccomanda un altro metodo di contraccezione affidabile e non ormonale. In letteratura sono state riportate le seguenti interazioni.

Sostanze che aumentano la clearance dei contraccettivi orali combinati (efficacia diminuita dei contraccettivi orali combinati da parte di induttori enzimatici), per esempio: Barbiturici, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifabutina, rifampicina, il farmaco per l'HIV ritonavir, nevirapina ed efavirenz e possibilmente anche felbamato, griseofulvina, ossicarbazepina, modafinil, topiramato e prodotti contenenti il rimedio a base di erbe "Erba di S. Giovanni" (*Hypericum perforatum*).

Sostanze con effetto variabile sulla clearance dei contraccettivi orali combinati. Quando sono co-somministrati con i contraccettivi orali combinati, molte combinazioni di inibitori delle proteasi HIV e gli inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici, comprese combinazioni con gli inibitori HCV e/o combinazioni con medicinali contro il virus dell'epatite C (HCV) (ad es. boceprevir, telaprevir), possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di estrogeni o progestinici. L'effetto netto di questi cambiamenti in alcuni casi può essere clinicamente rilevante. Di conseguenza, per identificare le potenziali interazioni e qualsiasi raccomandazione relativa, devono essere consultate le informazioni prescrittive relative a farmaci HIV/HCV concomitanti. In caso di dubbi, la donna sottoposta a terapia con gli inibitori delle proteasi o gli inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici deve utilizzare un metodo contraccettivo di barriera.

Effetti di Gracial su altri medicinali I contraccettivi orali possono influenzare il metabolismo di altri principi attivi. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono aumentare (ad esempio, ciclosporina) o diminuire (ad esempio, lamotrigina). La somministrazione concomitante di inibitori del CYP3A4 forti (ad es. chetoconazolo, itraconazolo, claritromicina) o moderati (ad es. fluconazolo, diltiazem, eritromicina) può aumentare le concentrazioni sieriche di estrogeni o progestine, incluso etonogestrel, il metabolita attivo di desogestrel.

Interazioni farmacodinamiche. L'uso concomitante di medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirina può aumentare il rischio di incrementi di ALT (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Pertanto le utilizzatrici di Gracial devono passare ad un metodo contraccettivo alternativo (ad es. contraccezione a base di solo progestinico o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questo regime terapeutico combinato. Gracial può essere iniziato di nuovo 2 settimane dopo la fine del trattamento con questo regime terapeutico combinato.

Esami di laboratorio. L'impiego di steroidi contraccettivi può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio, tra i quali parametri biochimici della funzionalità epatica, tiroidea, corticosurrenalica e renale, livelli plasmatici delle proteine (di trasporto), per esempio della globulina legante i corticosteroidi e delle frazioni lipido/lipoproteiche, parametri del metabolismo glucidico, della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni rientrano, in genere, nel range dei valori normali di laboratorio.

4.6 Gravidanza e allattamento Gracial non è indicato durante la gravidanza. Se la gravidanza si instaura durante il trattamento con Gracial, ne deve essere interrotta la somministrazione. Tuttavia, la maggior parte degli studi epidemiologici non ha rivelato un aumentato rischio di difetti alla nascita in bambini nati da donne che avevano usato un contraccettivo orale combinato prima della gravidanza, né alcun effetto teratogeno qualora, all'inizio della gravidanza, fosse stato inavvertitamente assunto un contraccettivo orale combinato. Il maggior rischio di tromboembolia nel periodo dopo il parto, deve essere preso in considerazione quando viene ripresa l'assunzione di Gracial (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). L'allattamento al seno può essere influenzato dai contraccettivi orali combinati, in quanto questi possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. L'uso dei contraccettivi orali combinati deve perciò essere sconsigliato fino al termine dell'allattamento. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte, ma non vi è prova che ciò danneggi la salute del bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare e di usare macchi-

nari. **4.8 Effetti indesiderati** Descrizione di alcune reazioni avverse. Nelle donne che usano COC è stato osservato un maggior rischio di eventi trombotici e tromboembolici arteriosi e venosi, tra cui infarto miocardico, ictus, attacchi ischemici transitori, trombosi venosa ed embolia polmonare, ipertensione, tumori ormono-dipendenti (ad es. tumori epatici, cancro mammario), cloasma e tale rischio è discusso più dettagliatamente nel paragrafo 4.4. Come con tutti i contraccettivi orali combinati si possono verificare modifiche nelle caratteristiche del sanguinamento vaginale, soprattutto nei primi mesi di trattamento. Queste modifiche possono includere cambiamenti nella frequenza (assente, ridotta, più frequente o continua), nella intensità (ridotta o aumentata) o nella durata del sanguinamento. Gli effetti indesiderati probabilmente correlati al prodotto che sono stati riportati nelle utilizzatrici di Gracial o di un contraccettivo orale combinato in generale sono elencati nella tabella di seguito¹. Tutte le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi, organi e frequenza: comune ($\geq 1/100$, $<1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$).

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ritenzione dei liquidi	
Disturbi psichiatrici	Umore depresso, alterazioni dell'umore	Riduzione della libido	Aumento della libido
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa	Emicrania	
Patologie dell'occhio			Intolleranza alle lenti a contatto
Patologie vascolari			Tromboembolia venosa (TEV), tromboembolia arteriosa (TEA)
Patologie gastrointestinali	Nausea, dolori addominali	Vomito, diarrea	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash, orticaria	Eritema nodoso, eritema multiforme
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolore al seno, tensione mammaria	Ipertrofia mammaria	Secrezioni vaginali, secrezioni mammarie
Esami diagnostici	Aumento di peso		Perdita di peso
<i>1 Viene riportato il termine MedDRA più idoneo a descrivere una certa reazione avversa. Non vengono riportati sinonimi o affezioni correlate; ciononostante anch'essi devono essere presi in considerazione.</i>			

Interazioni L'interazione tra contraccettivi orali ed altri farmaci (induttori enzimatici) può causare sanguinamento intermestruale e/o insuccesso della contraccezione stessa (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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa. **4.9 Sovradosaggio** Non sono stati riportati effetti negativi seri dovuti a sovradosaggio. In questa circostanza possono presentarsi sintomi quali nausea, vomito e nelle ragazze, lieve sanguinamento vaginale. Non vi sono antidoti ed un ulteriore trattamento deve essere sintomatico. **5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: Contraccettivi ormonali sistemici, preparati sequenziali estro-progestinici Codice ATC: G03AB05 Gracial è un contraccettivo orale bifasico contenente, come progestinico, il desogestrel. Lo schema posologico bifasico consiste nella somministrazione di una bassa dose di progestinico, poi gradualmente aumentata, mentre viene, contemporaneamente, ridotta la dose di estrogeno. L'effetto contraccettivo dei contraccettivi orali combinati si fonda sull'interazione di vari fattori; i più importanti sono l'inibizione dell'ovulazione e le modificazioni della secrezione cervicale. Oltre a proteggere dal rischio di gravidanza, i contraccettivi orali combinati presentano diverse proprietà positive le quali, accanto a quelle negative (vedere le "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego" e gli "Effetti indesiderati"), possono essere utili nella scelta del metodo di controllo delle nascite da adottare. Il ciclo mestruale è più regolare, la mestruazione è spesso meno dolorosa e le perdite ematiche meno abbondanti. Quest'ultima situazione può determinare una diminuzione dell'incidenza di sideropenia. Esiste, inoltre, con contraccettivi orali combinati a dosaggi più alti (50 µg di etinilestradiolo) evidenza di un ridotto rischio di tumori fibrocistici della mammella, di cisti ovariche, malattia infiammatoria pelvica, gravidanza ectopica e cancro endometriale e ovarico. Rimane da confermare se ciò si applichi anche ai contraccettivi orali di tipo combinato a dosaggi più bassi. **Popolazione pediatrica.** Non sono disponibili dati clinici sull'efficacia e sulla sicurezza negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. **5.2 Proprietà farmacocinetiche. Desogestrel. Assorbimento.** Dopo somministrazione orale, il desogestrel viene rapidamente e completamente assorbito e convertito in etonogestrel. Il picco dei livelli sierici viene raggiunto in circa 1,5 ore. La biodisponibilità è del 62-81%. **Distribuzione.** L'etonogestrel si lega all'albumina sierica e alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). Solo il 2-4% delle concentrazioni sieriche totali del medicinale è presente come steroide libero, mentre il 40-70% si lega specificamente all'SHBG. L'aumento di SHBG indotto dall'etinilestradiolo influenza la distribuzione rispetto alle proteine sieriche, determinando un incremento della frazione legata all'SHBG ed una riduzione della frazione legata all'albumina. Il volume di distribuzione apparente del desogestrel è di 1,5 l/kg. **Metabolismo.** L'etonogestrel è completamente metabolizzato dalle vie metaboliche note degli steroidi. L'entità della clearance metabolica nel siero è di circa 2 ml/min/kg. Con la somministrazione concomitante di etinilestradiolo non sono state rilevate interazioni. **Eliminazione.** I livelli sierici di etonogestrel diminuiscono in modo bifasico. La fase finale di eliminazione terminale è caratterizzata da una emivita di circa 30 ore. Il desogestrel ed i suoi metaboliti vengono escreti per via urinaria e per via biliare, con un rapporto di circa 6:4. **Condizioni allo stato stazionario.** La farmacocinetica dell'etonogestrel è influenzata dai livelli dell'SHBG, che vengono triplicati dall'etinilestradiolo. Dopo somministrazione giornaliera, i livelli sierici del medicinale aumentano di circa 2-3 volte, raggiungendo lo stato stazionario nella seconda metà del ciclo di trattamento. **Etinilestradiolo. Assorbimento.** L'etinilestradiolo somministrato per via orale viene rapidamente e completamente assorbito. Il picco dei livelli sierici viene raggiunto in 1-2 ore. La biodisponibilità assoluta, dopo coniugazione presistemica e metabolismo di primo passaggio, è all'incirca del 60%. **Distribuzione.** L'etinilestradiolo è largamente, ma non specificamente, legato all'albumina sierica (approssimativamente per il 98,5%) e induce un aumento nelle concentrazioni sieriche dell'SHBG. È stato determinato un volume di distribuzione apparente di circa 5 l/kg. **Metabolismo.** L'etinilestradiolo è soggetto a coniugazione presistemica a livello sia della mucosa dell'intestino tenue sia del fegato. La principale via metabolica dell'etinilestradiolo è l'idrossilazione aromatica ma si forma anche una ampia gamma di metaboliti idrossilati e metilati, presenti come metaboliti liberi e coniugati con glucuronidi e solfati. L'entità della clearance metabolica è pari a circa 5 ml/min/kg. **Eliminazione.** I livelli sierici dell'etinilestradiolo diminuiscono in modo bifasico, e la fase di eliminazione è caratterizzata da una emivita di circa 24 ore. Il medicinale immutato non viene escreto, i metaboliti dell'etinilestradiolo vengono escreti per via urinaria e per via biliare con un rapporto di 4:6. L'emivita di escrezione dei metaboliti è di circa 1 giorno. **Condizioni allo stato stazionario.** Le concentrazioni allo stato stazionario sono raggiunte dopo 3-4 giorni, quando i livelli sierici del medicinale sono più elevati del 30-40% rispetto alla singola somministrazione. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** I dati preclinici non hanno evidenziato rischi specifici per l'uomo quando i contraccettivi orali combinati vengono assunti secondo quanto raccomandato. Questo è quanto emerge dagli studi convenzionali sulla tossicità per somministrazioni ripetute, sulla genotossicità, sul potenziale cancerogeno e sulla tossicità riproduttiva. Occorre comunque ricordare che gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di alcuni tessuti e tumori ormono-dipendenti. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** Compresse blu: silice colloidale anidra, lattosio monoidrato, amido di patate, povidone, acido stearico, alfa-tocoferolo e indigotina (E132). Compresse bianche: silice colloidale anidra, lattosio monoidrato, amido di patate, povidone, acido stearico, alfa-tocoferolo. **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 3 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** Blister in PVC/alluminio inserito in una bustina di alluminio laminato. Confezioni: 22 e 3 x 22 compresse. Ciascun blister contiene 22 compresse (7 compresse blu e 15 compresse bianche). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** Nessuna istruzione particolare. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Aspen Pharma Trading Limited, 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus Dublin 24, Irlanda **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** 1 blister da 22 compresse AIC: 032338016, 3 blister da 22 compresse AIC: 032338028. **9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DI AUTORIZZAZIONE** Maggio 1998/Maggio 2008 **10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO** Marzo 2018.

GRACIAL 22 cpr Prezzo al pubblico € 15,98*

Prescrivibile in classe C - Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica. Ricetta ripetibile.

GRACIAL 3 blister da 22 cpr Prezzo al Pubblico € 39,70*

Prescrivibile in classe C - Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica. Ricetta non ripetibile.

* Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche imposte autoritariamente dall'Autorità Sanitaria competente.

GRACIAL compresse. I marchi registrati sono di proprietà di o in licenza alle compagnie del gruppo Aspen ©[2019] Compagnie del gruppo Aspen o suoi licenziatari. Tutti i diritti riservati.

Aspen Italia, via A. Fleming 2, 37135 Verona

LUCILLE

desogestrel + etinilestradiolo

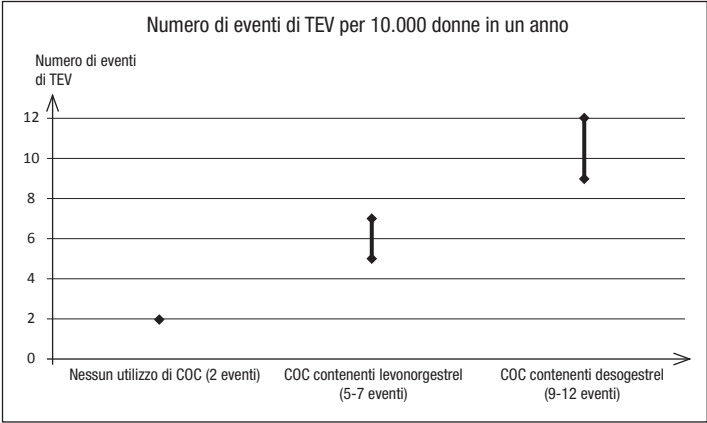


1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE Lucille, compresse rivestite con film. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** • ciascuna compressa gialla contiene 0,050 mg di desogestrel e 0,035 mg di etinilestradiolo; • ciascuna compressa rossa contiene 0,100 mg di desogestrel e 0,030 mg di etinilestradiolo; • ciascuna compressa bianca contiene 0,150 mg di desogestrel e 0,030 mg di etinilestradiolo. Eccipiente con effetti noti: lattosio < 65 mg. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Compressa rivestita con film. Le compresse sono rotonde, biconvesse e del diametro di 5 mm. Hanno impresso su un lato "VR 4" (compresse gialle), "VR 2" (compresse rosse), "TR 5" (compresse bianche) e sono lisce sull'altro lato. **4. INFORMAZIONI CLINICHE 4.1 Indicazioni terapeutiche.** Contraccezione. La decisione di prescrivere Lucille deve prendere in considerazione i fattori di rischio attuali della singola donna, in

particolare quelli relativi alle tromboembolie venose (TEV) e il confronto tra il rischio di TEV associato a Lucille e quello associato ad altri Contraccettivi Ormonali Combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** Posologia. Una compressa deve essere presa giornalmente per 21 giorni consecutivi, iniziando con le compresse gialle per 7 giorni, seguite da quelle rosse per 7 giorni ed infine da quelle bianche per 7 giorni. Ciascuna confezione successiva deve essere iniziata trascorsi 7 giorni di intervallo libero da pillola, durante i quali si verifica di solito una emorragia da sospensione. Questa inizia in genere 2-3 giorni dopo l'assunzione dell'ultima compressa e può non essere terminata prima dell'inizio della confezione successiva. **Popolazione pediatrica.** La sicurezza e l'efficacia di desogestrel negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. **Modo di somministrazione** Uso orale. **Come prendere Lucille.** Le compresse devono essere prese seguendo l'ordine indicato sulla confezione, ogni giorno all'incirca alla stessa ora, se necessario con un po' di liquido. **Come iniziare a prendere Lucille.** *Nessun precedente trattamento contraccettivo ormonale (nel mese precedente).* L'assunzione delle compresse deve iniziare il 1° giorno del ciclo mestruale naturale (cioè il primo giorno del sanguinamento mestruale). È possibile iniziare anche tra il 2° e 5° giorno del ciclo ma durante il primo ciclo si raccomanda di impiegare anche un metodo di barriera nei primi 7 giorni di assunzione delle compresse. **Passaggio da un contraccettivo ormonale di tipo combinato (contraccettivo orale combinato, anello vaginale o cerotto transdermico).** La donna deve iniziare il trattamento con Lucille preferibilmente il giorno dopo l'ultima compressa attiva del precedente contraccettivo orale combinato (l'ultima compressa contenente il principio attivo), ma al più tardi il giorno dopo il consueto intervallo libero da pillola o il giorno dopo l'ultima compressa di placebo del precedente contraccettivo orale combinato. Nel caso sia stato utilizzato un anello vaginale o un cerotto transdermico, la donna deve iniziare a prendere Lucille preferibilmente il giorno della rimozione di tale dispositivo, ma al più tardi il giorno previsto per la successiva applicazione. Se la donna ha usato il precedente metodo contraccettivo coerentemente e correttamente e si ha la ragionevole certezza che non sia incinta, si può anche cambiare dal precedente trattamento contraccettivo ormonale combinato al nuovo, in qualunque giorno del ciclo. L'intervallo libero da ormoni del precedente metodo non deve mai essere esteso oltre la lunghezza raccomandata. È possibile che non tutti i metodi contraccettivi (cerotto transdermico, anello vaginale) siano in commercio in tutti i paesi dell'Unione Europea. **Passaggio da un contraccettivo a base di solo progestinico (minipillola, iniezione, impianto) o da un sistema intrauterino a rilascio progestinico (IUS).** La donna può cambiare in qualsiasi giorno se proviene dalla minipillola (da un impianto o da un IUS il giorno della sua rimozione, da un iniettabile il giorno in cui deve essere praticata la successiva iniezione), ma in ogni caso deve essere avvertita di usare anche un metodo contraccettivo di barriera per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse. **Dopo un aborto al primo trimestre.** La donna può iniziare immediatamente, senza bisogno di prendere ulteriori misure contraccettive. **Dopo un parto o un aborto al secondo trimestre.** Per le donne che allattano, vedere il paragrafo 4.6. Le donne devono essere avvisate di iniziare il trattamento nel periodo tra il 21° e il 28° giorno dopo un parto o un aborto al secondo trimestre. Se si inizia più tardi, la donna deve essere avvisata di utilizzare in più un metodo di barriera nei primi 7 giorni di assunzione delle compresse. Tuttavia se si fossero già avuti rapporti sessuali, prima di iniziare l'assunzione del contraccettivo orale combinato si deve escludere una gravidanza o si deve attendere la comparsa della prima mestruazione. **Comportamento in caso di mancata assunzione delle compresse.** Se il ritardo nell'assunzione di una qualunque compressa è inferiore alle 12 ore, la protezione contraccettiva non risulta ridotta. La compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo e le compresse successive secondo il ritmo consueto. Se il ritardo nell'assunzione di una qualunque compressa è superiore alle 12 ore, la protezione contraccettiva può risultare ridotta. In questo caso il comportamento da seguire può essere guidato dalle due regole basilari di seguito indicate: 1. l'assunzione delle compresse non deve essere interrotta per più di 7 giorni. 2. per ottenere un'adeguata soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio è necessario assumere le compresse ininterrottamente per 7 giorni. Di conseguenza nella pratica quotidiana possono essere dati i seguenti suggerimenti: • **Prima settimana (compresse gialle)** L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Le altre compresse devono essere prese secondo il ritmo consueto. Inoltre, nei successivi 7 giorni deve essere impiegato un metodo di barriera come un profilattico. Se durante i 7 giorni precedenti si sono avuti rapporti sessuali, si deve prendere in considerazione la possibilità di una gravidanza. Maggiore è il numero di compresse non assunte per dimenticanza e quanto più ravvicinate sono all'intervallo libero da pillola, maggiore è il rischio di gravidanza. • **Seconda settimana (compresse rosse).** L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Le altre compresse devono essere prese secondo il ritmo consueto. Non è necessario impiegare alcun metodo contraccettivo aggiuntivo, a condizione che nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata la donna abbia assunto le compresse correttamente. Tuttavia, in caso contrario o se le compresse dimenticate sono più di una, si deve raccomandare l'impiego di precauzioni aggiuntive per 7 giorni. • **Terza settimana (compresse bianche).** A causa dell'imminenza dell'intervallo libero da pillola, il rischio di ridotta affidabilità contraccettiva è imminente. Tuttavia, modificando lo schema di assunzione della pillola, si può ancora prevenire la riduzione della protezione contraccettiva. Attenendosi ad una delle seguenti due opzioni non vi è pertanto necessità di usare metodi contraccettivi aggiuntivi purché nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata tutte le compresse siano state prese correttamente. In caso contrario si deve raccomandare di seguire la prima di queste due opzioni e di usare anche precauzioni aggiuntive nei successivi 7 giorni. 1. L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Le altre compresse devono essere prese secondo il ritmo consueto. La confezione successiva deve essere iniziata non appena è terminata la precedente confezione, cioè non deve essere lasciato alcun intervallo tra le confezioni. È improbabile che si verifichi una emorragia da sospensione fino alla fine della seconda confezione; ma durante l'assunzione delle compresse, possono presentarsi spotting o emorragia da rottura. 2. Si può anche raccomandare di sospendere l'assunzione delle compresse della confezione in corso. Si deve allora osservare un intervallo libero da pillola fino a 7 giorni, compresi quelli in cui si sono dimenticate le compresse e proseguire poi con una nuova confezione. Qualora la donna abbia dimenticato di assumere le compresse ed in seguito non presenti emorragia da sospensione nel primo regolare intervallo libero da pillola, bisogna considerare la possibilità di una gravidanza. **Raccomandazioni in caso di disturbi gastrointestinali.** In caso di gravi disturbi gastrointestinali, l'assorbimento può non essere completo e devono essere adottate misure contraccettive aggiuntive. Se entro 3-4 ore dall'assunzione della compressa si verifica vomito, seguire le raccomandazioni, se applicabili, relative alla mancata assunzione di compresse nel paragrafo 4.2. "Comportamento in caso di mancata assunzione delle compresse". Se la donna non vuole modificare il consueto schema di assunzione, deve prendere la/le compressa/e extra necessaria/e da un'altra confezione. **Modalità per spostare o posticipare una mestruazione.** Posticipare una mestruazione non è un'indicazione del prodotto. Tuttavia, se in casi eccezionali è necessario posticipare una mestruazione, si deve continuare l'assunzione delle compresse bianche prendendole da un'altra confezione di Lucille, senza osservare l'intervallo libero da pillola. Il prolungamento può essere continuato per un massimo di 7 giorni, fino alla fine della seconda confezione. Durante questo periodo possono manifestarsi emorragia da rottura o spotting. Dopo il consueto intervallo di 7 giorni libero da pillola, si riprende regolarmente l'assunzione di Lucille. Per spostare la mestruazione ad un giorno della settimana diverso da quello consueto, si può abbreviare il prossimo intervallo libero da pillola di quanti giorni si desidera. Più breve è l'intervallo, maggiore è il rischio che non si presenti emorragia da sospensione e si presenterà emorragia da rottura e spotting durante l'assunzione delle compresse della seconda confezione (proprio come quando si posticipa una mestruazione). **4.3 Controindicazioni.** I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati nelle seguenti condizioni. Qualora durante l'impiego del COC compaia per la prima volta una qualunque di queste condizioni, l'assunzione del prodotto deve essere immediatamente interrotta. • Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV) o Tromboembolia venosa – TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o peggiora (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP]) o Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia venosa, come resistenza alla proteina C attivata (incluso fattore V Leiden), carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S o Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4) o Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4) • Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA) o Tromboembolia arteriosa – tromboembolia arteriosa in corso o peggiora (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris) o Malattia cerebrovascolare – ictus in corso o peggiora o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack*, TIA)) o Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come Iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante) o Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali o 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 • dislipoproteinemica grave • Pancreatite o storia di pancreatite se associata a grave ipertrigliceridemia. • Grave malattia epatica, in atto o peggiora, fino a quando i valori della funzionalità epatica non sono tornati alla norma. • Tumori epatici, in atto o peggiora (benigni o maligni). • Patologie maligne, note o sospette, ormono-dipendenti (ad es. degli organi genitali o delle mammelle). • Iperplasia endometriale. • Emorragia vaginale di natura non accertata. • Gravidanza accertata o sospetta. • Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 • L'uso di Lucille è controindicato insieme a medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego. Avvertenze.** Nel caso in cui fosse presente una delle condizioni o uno dei fattori di rischio menzionati sotto, l'idoneità di Lucille deve essere discussa con la donna. In caso di peggioramento, o di prima comparsa di uno qualsiasi di questi fattori di rischio o di queste condizioni, la donna deve rivolgersi al proprio medico per determinare se l'uso di Lucille debba essere interrotto. 1. **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. Il rischio associato agli altri prodotti come Lucille può essere anche doppio. La decisione di usare un prodotto diverso da quelli associati a un rischio di TEV più basso deve essere presa solo dopo aver discusso con la donna per assicurarsi che essa comprenda il rischio di TEV associato a Lucille, 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

¹ Queste incidenze sono state stimate dalla totalità dei dati degli studi epidemiologici, usando i rischi relativi per i diversi prodotti comparati con i 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.



settimane. • Circa 2 donne su 10.000 che non usano un COC e che non sono in gravidanza, svilupperanno una TEV in un periodo di un anno. In una singola donna, però, il rischio può essere molto superiore, a seconda dei suoi fattori di rischio sottostanti (vedere oltre). • Si stima¹ che su 10.000 donne che usano un COC contenente desogestrel, 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. • La TEV può essere fatale nell'1-2% dei casi. 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). Lucille 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). Non vi è accordo sul pos-

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, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso del cerotto/della pillola/dell'anello (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.
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.	Se Gracial 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

sibile ruolo delle vene varicose e della tromboflebite superficiale nell'esordio e nella progressione della trombosi venosa. Il maggior rischio di tromboembolia in gravidanza, in particolare nel periodo di 6 settimane del puerperio, deve essere preso in considerazione (per informazioni su "Gravidanza e allattamento" vedere paragrafo 4.6). **Sintomi di TEV (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare).** Nel caso si presentassero sintomi di questo tipo, le donne devono rivolgersi immediatamente a un medico e informarlo che stanno assumendo un COC. I sintomi di trombosi venosa profonda (TVP) possono includere: - gonfiore unilaterale della gamba e/o del piede o lungo una vena della gamba; - dolore o sensibilità alla gamba che può essere avvertito solo in piedi o camminando; - maggiore sensazione di calore nella gamba colpita; pelle della gamba arrossata o con colorazione anomala. I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere: - comparsa improvvisa e inspiegata di mancanza di respiro e di respirazione accelerata; - tosse improvvisa che può essere associata a emottisi; - dolore acuto al torace; - stordimento grave o capogiri; - battito cardiaco accelerato o irregolare. Alcuni di questi sintomi (come "mancanza di respiro" e "tosse") sono aspecifici e possono essere interpretati erroneamente come eventi più comuni o meno gravi (ad es. infezioni delle vie respiratorie). Altri segni di occlusione vascolare possono includere: dolore improvviso, gonfiore o colorazione blu pallida di un'estremità. Se l'occlusione ha luogo nell'occhio i sintomi possono variare da offuscamento indolore della vista fino a perdita della vista. Talvolta la perdita della vista avviene quasi immediatamente. **Rischio di tromboembolia arteriosa (TEA).** Studi epidemiologici hanno associato l'uso dei COC a un aumento del rischio di tromboembolie arteriose (infarto miocardico) o di incidenti cerebrovascolari (ad es. attacco ischemico transitorio, ictus). Gli eventi tromboembolici arteriosi possono

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.

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). Lucille 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). **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. **2. Tumori** • Studi epidemiologici indicano che l'uso a lungo termine di contraccettivi

orali mostra un fattore di rischio per lo sviluppo di cancro della cervice nelle donne con infezione da papilloma virus umano (HPV). Tuttavia c'è ancora incertezza su quanto questo risultato sia influenzato da effetti confondenti (per esempio differenza nel numero di partners o nell'utilizzo di contraccettivi di barriera).

- Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha riportato che le donne che attualmente stanno usando contraccettivi orali combinati hanno un rischio relativo (RR = 1,24) lievemente aumentato di avere diagnosticato un cancro della mammella. L'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione dell'uso del contraccettivo orale combinato. Dal momento che nelle donne al di sotto dei 40 anni il cancro della mammella è raro, il numero in eccesso di casi di cancro della mammella diagnosticati nelle donne che assumono al momento o hanno assunto di recente un contraccettivo orale combinato è basso in relazione al rischio complessivo di cancro della mammella. Questi studi non forniscono alcuna prova di questo rapporto causale. Il maggior rischio osservato può essere dovuto ad una più precoce diagnosi di cancro della mammella nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici dei contraccettivi orali combinati o ad una combinazione di entrambi. Il cancro della mammella diagnosticato nelle utilizzatrici di contraccettivo orale tende ad essere clinicamente meno avanzato rispetto a quello diagnosticato nelle donne che non hanno mai usato un contraccettivo orale.
- Nelle donne che assumono COC sono stati riportati in rari casi tumori epatici benigni e ancor più raramente, tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragia intraddominale che ha messo la paziente in pericolo di vita. Se una donna che assume un COC dovesse presentare forte dolore nella parte alta dell'addome, ingrossamento epatico o segni indicativi di emorragia intraddominale, nella diagnosi differenziale deve essere preso in considerazione un tumore epatico.

3. Aumento della ALT • Durante le sperimentazioni cliniche con pazienti trattati per infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, si sono verificati incrementi della transaminasi (ALT) 5 volte maggiori del limite superiore di normalità (ULN) più frequentemente in donne che usavano medicinali contenenti etinilestradiolo come i contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

4. Altre condizioni • Donne con ipertigliceridemia o storia familiare di questa condizione possono essere ad aumentato rischio di pancreatite quando assumono COC. • Benché in molte donne che assumono COC sia stato riportato un lieve innalzamento della pressione arteriosa, aumenti clinicamente rilevanti sono rari. Non è stata stabilita una relazione tra impiego di COC ed ipertensione. Tuttavia, se durante l'uso di un COC si sviluppa ipertensione clinicamente significativa, per prudenza il medico deve far sospendere l'assunzione del COC e trattare l'ipertensione. Se appropriato, l'impiego del COC può essere ripreso se con la terapia antipertensiva possono essere ottenuti valori normali di pressione arteriosa.- Sia durante la gravidanza che durante l'assunzione di COC è stata riportata comparsa o aggravamento delle condizioni di seguito elencate ma non vi è prova conclusiva di una correlazione con l'uso di COC: ittero e/o prurito da colestasi; formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremico-emolitica, corea di Sydenham, herpes gestationis, perdita dell'udito da otosclerosi, angioedema (ereditario).
- Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere l'interruzione del trattamento con il COC finché i markers della funzionalità epatica non ritornano alla norma. La ricomparsa di ittero colestatico già manifestatosi in gravidanza o durante precedenti trattamenti con steroidi sessuali richiede l'interruzione del COC.
- Benché i COC possano influenzare la resistenza periferica all'insulina e la tolleranza al glucosio, non vi è prova della necessità di un aggiustamento del regime terapeutico nelle pazienti diabetiche che usano COC. Tuttavia durante l'assunzione del COC le pazienti diabetiche debbono essere seguite attentamente.
- Malattia di Crohn e colite ulcerosa sono stati associati all'impiego di COC. • Può verificarsi occasionalmente cloasma, soprattutto nelle donne con storia di cloasma gravidico. Durante l'assunzione di COC, le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette.
- L'umore depresso e la depressione sono effetti indesiderati ben noti dell'uso di contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.8). La depressione può essere grave ed è un fattore di rischio ben noto per il comportamento suicidario e il suicidio. Alle donne va consigliato di contattare il medico in caso di cambiamenti d'umore e sintomi depressivi, anche se insorti poco dopo l'inizio del trattamento.
- Lucille contiene un quantitativo < a 65 mg di lattosio per compressa. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, che assumono una dieta priva di lattosio devono tenere conto di queste quantità. Nella scelta di un metodo contraccettivo tutte le suddette informazioni devono essere tenute in considerazione. *Esami/visite mediche.* Prima di iniziare o riprendere l'uso di Lucille si deve raccogliere un'anamnesi completa (inclusa l'anamnesi familiare) e si deve escludere una gravidanza. Si deve misurare la pressione arteriosa ed eseguire un esame clinico, guidato dalle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dalle avvertenze (vedere paragrafo 4.4). È importante attirare l'attenzione della donna sulle informazioni relative alla trombosi venosa o arteriosa, incluso il rischio associato a Lucille 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 dei COC può risultare ridotta nel caso per esempio, si dimentichi di assumere compresse (vedere paragrafo 4.2. "Comportamento in caso di mancata assunzione delle compresse"), in caso di disturbi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.2 "Raccomandazioni in caso di disturbi gastrointestinali") o di assunzione contemporanea di altri medicinali (vedere paragrafo 4.5. "Interazioni"). Preparati a base di erbe contenenti erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) non devono essere usati mentre si prende Lucille a causa del rischio di una riduzione delle concentrazioni nel plasma ed una riduzione degli effetti clinici di Lucille (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

Diminuzione del controllo del ciclo. Durante l'assunzione di qualunque COC possono verificarsi sanguinamenti vaginali irregolari (spotting o emorragia da rottura), soprattutto nei primi mesi di trattamento. Pertanto, la valutazione di un qualunque sanguinamento vaginale irregolare è significativa solo dopo una fase di assestamento della durata di circa tre cicli. Se le emorragie irregolari persistono o si manifestano dopo cicli precedentemente regolari, allora si devono prendere in considerazione cause non ormonali e per escludere malignità o una gravidanza, debbono essere attuate misure diagnostiche adeguate, che possono comprendere un raschiamento. In alcune donne può non presentarsi emorragia da sospensione durante l'intervallo libero da pillola. Se il COC è stato assunto secondo quanto descritto al paragrafo 4.2 è improbabile che si sia instaurata una gravidanza. Tuttavia, se il COC non è stato assunto correttamente prima della prima mancata emorragia da sospensione o se non si sono verificate due emorragie da sospensione, si deve escludere una gravidanza prima di continuare a prendere il COC.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione Nota: devono essere consultate le informazioni prescrittive dei medicinali da assumere in combinazione al fine di identificare potenziali interazioni.

Effetti di altri medicinali su Lucille Con i medicinali che inducono gli enzimi microsomiali si possono verificare interazioni che possono determinare un aumento della clearance degli ormoni sessuali e possono determinare sanguinamento intermestruale e/o insuccesso dell'efficacia del contraccettivo orale.

Gestione L'induzione enzimatica può essere già osservata dopo pochi giorni di trattamento. L'induzione enzimatica massimale si osserva generalmente entro poche settimane. Dopo l'interruzione della terapia l'induzione enzimatica può persistere per circa 4 settimane.

Trattamento a breve termine Le donne sottoposte a trattamenti con induttori enzimatici medicinali o prodotti a base di erbe devono temporaneamente adottare, oltre al contraccettivo orale combinato, un metodo di barriera o un altro metodo di contraccezione. Il metodo di barriera deve essere usato per tutto il periodo di assunzione concomitante del farmaco e nei 28 giorni successivi alla sospensione della terapia. Se la somministrazione del farmaco concomitante prosegue anche dopo la fine di una confezione di contraccettivo orale combinato, la successiva confezione dello stesso dovrà essere iniziata immediatamente dopo la precedente senza osservare il consueto intervallo libero da pillola.

Trattamento a lungo termine Alle donne sottoposte a trattamenti a lungo termine con principi attivi induttori enzimatici si consiglia un altro metodo di contraccezione affidabile e non ormonale. In letteratura sono state riportate le seguenti interazioni.

Sostanze che aumentano la clearance dei contraccettivi orali combinati (efficacia diminuita dei contraccettivi orali combinati da parte di induttori enzimatici), ad esempio: Barbiturici, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifabutina, rifampicina, il farmaco per l'HIV ritonavir, nelfinavir, nevirapina ed efavirenz e possibilmente anche felbamato, griseofulvina, ossicarbazepina, topiramato e prodotti contenenti "Erba di S. Giovanni" (*Hypericum perforatum*).

Sostanze con effetti variabili sulla clearance dei contraccettivi orali combinati. Quando sono co-somministrati con i contraccettivi orali combinati, molte combinazioni di inibitori delle proteasi HIV e gli inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici, e/o combinazioni con medicinali contro il virus dell'epatite C (HCV) (ad es. boceprevir, telaprevir), possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di estrogeni o progestinici. L'effetto netto di questi cambiamenti in alcuni casi può essere clinicamente rilevante. Di conseguenza, le informazioni prescrittive relative a farmaci concomitanti HIV/HCV devono essere consultate per identificare le potenziali interazioni e qualsiasi raccomandazione relativa. In caso di dubbi, la donna sottoposta a terapia con gli inibitori delle proteasi o gli inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici deve utilizzare un metodo contraccettivo supplementare di barriera.

Sostanze che diminuiscono la clearance dei COC (inibitori enzimatici) La rilevanza clinica delle possibili interazioni con gli inibitori enzimatici non è ancora nota. La somministrazione concomitante di inibitori del CYP3A4 forti (ad es. chetoconazolo, itraconazolo, claritromicina) o moderati (ad es. fluconazolo, diltiazem, eritromicina) può aumentare le concentrazioni sieriche di estrogeni o progestine, incluso etonogestrel, il metabolita attivo di desogestrel. E' stato dimostrato che dosi di etoricoxib da 60 a 120 mg/giorno aumentano le concentrazioni plasmatiche di etinilestradiolo da 1,4 a 1,6 rispettivamente, quando assunte insieme ai contraccettivi ormonali combinati contenenti 0,035 mg di etinilestradiolo.

Effetti di Lucille su altri medicinali. I contraccettivi orali possono interferire con il metabolismo di altri medicinali. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono aumentare (ad es. ciclosporina) o diminuire (ad es. lamotrigina). I dati clinici indicano che etinilestradiolo inibisce la clearance dei substrati di CYP1A2 portando ad un aumento debole (ad es. teofilina) o moderato (ad es. tizanidina) delle loro concentrazioni plasmatiche.

Interazioni farmacodinamiche. L'uso concomitante di medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirina può aumentare il rischio di incrementi di ALT (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Pertanto le utilizzatrici di Lucille devono passare ad un metodo contraccettivo alternativo (ad es. contraccezione a base di solo progestinico o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questo regime terapeutico combinato. Lucille può essere iniziato di nuovo 2 settimane dopo la fine del trattamento con questo regime terapeutico combinato.

Esami di laboratorio L'impiego di steroidi contraccettivi può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio tra i quali parametri biochimici della funzionalità epatica, tiroidea, corticosteronale e renale, livelli plasmatici delle proteine (di trasporto), per esempio della globulina legante i corticosteroidi e delle frazioni lipido/lipoproteiche, parametri del metabolismo glucidico e parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni rientrano, in genere, nel range dei valori normali di laboratorio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento. **Gravidanza.** Lucille non è indicato durante la gravidanza. Se la gravidanza si manifesta durante il trattamento con Lucille, l'ulteriore somministrazione del farmaco deve essere interrotta. Comunque, la maggior parte degli studi epidemiologici non ha rivelato un aumento del rischio di difetti alla nascita nei bambini nati da madri che hanno usato i COC prima della gravidanza, né un effetto teratogeno quando i COC sono stati inavvertitamente presi all'inizio della gravidanza. Il maggior rischio di tromboembolia nel periodo dopo il parto, deve essere preso in considerazione quando viene ripresa l'assunzione di Lucille (vedere paragrafi 4.2. e 4.4).

Allattamento. L'allattamento al seno può essere influenzato dai COC, in quanto essi possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. L'uso dei COC non deve essere generalmente raccomandato fino al termine dello svezzamento. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte, ma non vi è prova che ciò influisca negativamente sulla salute del bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Lucille non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati.

Descrizione di reazioni avverse selezionate. 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. Altri effetti indesiderati sono stati segnalati nelle donne che usano COC. Questi effetti includono: ipertensione; tumori ormono-dipendenti (ad es. tumori del fegato, cancro della mammella); cloasma e sono discussi più dettagliatamente nel paragrafo 4.4. Come con tutti i COC si possono verificare modifiche nelle caratteristiche del sanguinamento vaginale, soprattutto nei primi mesi di trattamento. Queste modifiche possono includere cambiamenti nella frequenza (assente, ridotta, più frequente o continua), nella intensità (ridotta o aumentata) o nella durata del sanguinamento. Gli effetti indesiderati possibilmente correlati al prodotto che sono stati riportati nelle utilizzatrici di Lucille o di COC in generale sono elencati nella tabella di seguito¹.

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ritenzione dei liquidi	
Disturbi psichiatrici	Umore depresso, alterazioni dell'umore	Riduzione della libido	Aumento della libido
Patologie del sistema	Mal di testa	Emicrania	
Patologie dell'occhio			Intolleranza alle lenti a contatto
Patologie vascolari			Tromboembolia venosa (TEV), tromboembolia arteriosa (TEA)
Patologie gastrointestinali	Nausea, dolori addominali	Vomito, diarrea	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash, orticaria	Eritema nodoso, eritema multiforme
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolore al seno, tensione mammaria	Ipertrofia mammaria	Secrezioni vaginali, secrezioni mammarie
Esami diagnostici	Aumento di peso		Perdita di peso
¹ Viene riportato il termine MedDRA più idoneo a descrivere una certa reazione avversa. Non vengono riportati sinonimi o affezioni correlate; ciononostante anch'essi devono essere presi in considerazione.			

Tutte le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi, organi e frequenza: comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) e raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$). Interazioni. L'interazione tra contraccettivi orali ed altri farmaci (induttori enzimatici) può causare sanguinamento intermestruale e/o insuccesso della contraccezione stessa (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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse. **4.9 Sovradosaggio.** Non sono stati riportati effetti dannosi seri dovuti a sovradosaggio. In questa circostanza possono presentarsi sintomi quali nausea, vomito e nelle ragazze giovani, lieve sanguinamento vaginale. Non vi sono antidoti ed un eventuale trattamento deve essere sintomatico. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, progestinici ed estrogeni, preparati sequenziali, Codice ATC: G03AB05. L'effetto contraccettivo dei COC si basa sull'interazione di vari fattori, i più importanti dei quali sono l'inibizione dell'ovulazione e i cambiamenti che si verificano a livello della secrezione cervicale. Oltre all'azione protettiva nei confronti delle gravidanze, i COC presentano diverse proprietà positive le quali, accanto a quelle negative (vedere "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego" ed "Effetti indesiderati"), possono essere utili nel decidere il metodo di controllo delle nascite da adottare. Il ciclo mestruale è più regolare, la mestruazione è spesso meno dolorosa e le perdite ematiche meno abbondanti. Quest'ultima situazione può determinare una diminuzione dell'incidenza di sideropenia. Inoltre, con i COC a più alto dosaggio (50 µg di etinilestradiolo) c'è evidenza di una riduzione del rischio di tumori fibrocistici della mammella, cisti ovariche, malattia infiammatoria pelvica, gravidanza ectopica e cancro endometriale ed ovarico. Rimane da confermare se ciò si applichi anche ai COC a più basso dosaggio. Studi clinici hanno dimostrato che Lucille riduce in modo significativo i parametri androgenici 3- α androstenediolo-glucuronide, androstenedione, DHEA-S e testosterone libero. **Popolazione pediatrica.** Non sono disponibili dati clinici sull'efficacia e sulla sicurezza negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. **5.2 Proprietà farmacocinetiche Desogestrel.** **Assorbimento.** Dopo somministrazione orale, desogestrel, viene rapidamente e completamente assorbito e convertito in etonogestrel. Il picco delle concentrazioni sieriche di etonogestrel aumenta da 1,5 ng/ml al giorno 7 a 5 ng/ml al giorno 21 del ciclo e viene raggiunto in circa 1,5 ore dopo l'assunzione. La biodisponibilità è del 62-81%. **Distribuzione.** Etonogestrel è legato all'albumina sierica e alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). Solo il 2-4% delle concentrazioni sieriche totali del farmaco è presente come steroide libero, il 40-70% è legato specificamente al SHBG. L'aumento di SHBG indotto da etinilestradiolo influenza la distribuzione rispetto alle proteine del siero, causando un aumento della frazione legata al SHBG ed una diminuzione della frazione legata all'albumina. Il volume apparente di distribuzione di desogestrel è di 1,5 l/kg. **Biotrasformazione.** Etonogestrel è completamente metabolizzato attraverso le vie del metabolismo degli steroidi. L'entità della clearance metabolica sierica è di circa 2 ml/min/kg. Non è stata trovata interazione con etinilestradiolo somministrato in concomitanza. **Eliminazione.** I livelli sierici di etonogestrel diminuiscono in modo bifasico. La fase di eliminazione terminale è caratterizzata da una emivita di circa 30 ore. Desogestrel e i suoi metaboliti sono escreti in un rapporto urina:bile di circa 6:4. **Condizioni allo steady-state.** La farmacocinetica di etonogestrel è influenzata dai livelli del SHBG, che vengono triplicati da etinilestradiolo. Dopo somministrazione giornaliera, i livelli sierici del farmaco aumentano di circa 2-3 volte, raggiungendo le condizioni allo steady state durante la seconda metà del ciclo di trattamento. **Etinilestradiolo.** **Assorbimento.** Dopo somministrazione orale, etinilestradiolo viene rapidamente e completamente assorbito. Il picco delle concentrazioni sieriche, pari a circa 80 pg/ml, viene raggiunto entro 1-2 ore. La biodisponibilità assoluta, dopo coniugazione presistemica e metabolismo di primo passaggio, è all'incirca del 60%. **Distribuzione.** Etinilestradiolo è largamente, ma non specificamente, legato all'albumina sierica (approssimativamente per il 98,5%) e induce un aumento nelle concentrazioni sieriche del SHBG. È stato determinato un volume di distribuzione apparente di circa 5 l/kg. **Biotrasformazione.** Etinilestradiolo è soggetto a coniugazione presistemica a livello sia della mucosa del piccolo intestino, sia del fegato. La principale via metabolica di etinilestradiolo è l'idrossilazione aromatica, ma si forma anche una ampia varietà di metaboliti idrossilati e metilati, presenti come metaboliti liberi e coniugati con glucuronidi e solfati. L'entità della clearance metabolica è pari a circa 5 ml/min/kg. **Eliminazione.** I livelli sierici di etinilestradiolo diminuiscono in modo bifasico, la fase di eliminazione terminale è caratterizzata da una emivita di circa 24 ore. Il farmaco immutato non viene escreto, i metaboliti di etinilestradiolo sono escreti in un rapporto urina:bile pari a 4:6. L'emivita dell'escrezione dei metaboliti è di circa 1 giorno. **Condizioni allo steady state.** Le concentrazioni delle condizioni allo steady state vengono raggiunte dopo 3-4 giorni, quando i livelli sierici del farmaco sono più elevati del 30-40% rispetto alla assunzione di una singola dose. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Tuttavia, deve essere tenuto presente che gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di alcuni tessuti e tumori ormono-dipendenti. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti.** Nucleo della compressa tutto-rac-alfa-tocoferolo lattosio monoidrato amido di patata povidone silice colloidale anidra acido stearico. **Rivestimento** ferro ossido rosso (E172)* ferro ossido giallo (E172)** ipromellosa macrogol 400 talco titanio diossido (E171). **6.2 Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 3 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella sua confezione originale. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Blister in PVC/Alluminio, inserito in una bustina di alluminio. Confezioni da: 21; 3x21 e 6x21 compresse. Ciascun blister contiene 21 compresse (7 compresse gialle, 7 rosse e 7 bianche). **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento** Nessuna istruzione particolare. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** Aspen Pharma Trading Limited 3016 Lake Drive Citywest Business Campus Dublin 24, Irlanda. **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** 21 compresse rivestite con film – AIC n. 037120019. 3 x 21 compresse rivestite con film – AIC n. 037120021. 6 x 21 compresse rivestite con film – AIC n. 037120033. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Novembre 2006. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** Dicembre 2018.

* solo nelle compresse con 0,100 mg desogestrel/0,030 mg etinilestradiolo (compresse rosse)

** solo nelle compresse con 0,050 mg desogestrel/0,035 mg etinilestradiolo (compresse gialle)

Lucille 21 cpr Prezzo al Pubblico € 16,50*

* Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche imposte autoritariamente dall'Autorità Sanitaria competente.

Prescrivibile in classe C**

**Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica. Ricetta ripetibile.

LUCILLE compresse. I marchi registrati sono di proprietà di o in licenza alle compagnie del gruppo Aspen ©[2019] Compagnie del gruppo Aspen o suoi licenziatari. Tutti i diritti riservati.

Aspen Italia, via A. Fleming 2, 37135 Verona