

- Colposcopia e patologie della vulva
  - Lesioni precancerose vulvari
- Colposcopia e patologie della vagina
  - Lesioni precancerose della vagina
  - Patologie cervicali benigne



# Colposcopia

- Colposcopia e patologie della vulva
- Lesioni precancerose vulvari
- Colposcopia e patologie della vagina
- Lesioni precancerose della vagina
- Patologie cervicali benigne

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](mailto:momentomedico@momentomedico.it)

18A10245-05/18

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. Colposcopia e patologie della vulva . . . . .	5
Colposcopia della vulva . . . . .	5
Lichen vulvari . . . . .	8
Infezioni vulvari . . . . .	9
2. Lesioni precancerose vulvari . . . . .	24
3. Colposcopia e patologie della vagina . . . . .	49
Colposcopia della vagina . . . . .	49
4. Lesioni precancerose della vagina . . . . .	56
Carcinoma a cellule squamose . . . . .	59
Adenocarcinoma . . . . .	59
5. Patologie cervicali benigne . . . . .	71
Infezione da HSV . . . . .	71
Condilomi . . . . .	72
Tricomoniasi . . . . .	73
Polipo cervicale . . . . .	73
 Bibliografia essenziale . . . . .	 94





# 1. Colposcopia e patologie della vulva

## Colposcopia della vulva

L'osservazione della vulva con il colposcopio a diversi gradi di ingrandimento (vulvoscopia) è una parte essenziale dell'esame colposcopico, sebbene non sia molto utile per la diagnosi delle lesioni vulvari a causa delle normali caratteristiche istologiche di questa zona, rivestita da epitelio pavimentoso stratificato cheratinizzato che è opaco e, pertanto, non consente la visualizzazione dei vasi sottostanti.

I pattern vascolari sono meno marcati e meno affidabili rispetto a quelli evidenziati dalla colposcopia della cervice. Puntato e mosaico sono difficili da visualizzare, tranne sulla faccia interna delle piccole labbra e a livello del vestibolo, dove l'epitelio non è cheratinizzato. Pertanto, leucoplachia ed epitelio aceto-bianco sono le manifestazioni colposcopiche più frequenti della patologia vulvare.

### Indicazioni della colposcopia

Valutazione di una paziente che lamenta prurito vulvare, per escludere SPI, VIN ed *early cancer* mediante biopsia di lesioni colposcopicamente anormali.

Valutazione di una paziente che lamenta bruciore vulvare, per escludere SPI e VIN mediante biopsia mirata di lesioni colposcopicamente anormali.

Valutazione di una paziente con SPI o condiloma vaginale e/o cervicale, per escludere SPI e VIN.

Valutazione di una paziente con CIN e/o VAIN, per escludere una VIN.

Definire a maggiore ingrandimento i caratteri di piccole alterazioni individuate a occhio nudo (VIN, cancro, malattia di Paget).

La vulvosopia non ha valore per la valutazione di lesioni pigmentate vulvari diverse dalla VIN e nelle dermatosi non neoplastiche.

## I tempi della vulvosopia

La vulvosopia include il meato uretrale esterno, il perineo, l'area perineale e l'ano. L'esame vulvosopico, preceduto da un'accurata anamnesi, prevede vari tempi, il primo dei quali è rappresentato dall'ispezione a occhio nudo. Questa parte è di particolare importanza in quanto può rilevare aree di eritema, leucoplachia, iperpigmentazione, ulcerazioni e atrofia, presenza di verruche genitali o di un carcinoma invasivo.

Successivamente si procede all'applicazione di acido acetico al 3-5%, lasciato in sede in genere per 2-3 minuti.

L'esame delle aree di leucoplachia richiede l'applicazione ripetuta dell'acido acetico a concentrazione più elevata (5%).

L'esame vulvosopico dovrebbe essere effettuato al più basso ingrandimento (6x) per una rapida scansione della vulva, passando successivamente ad un maggiore ingrandimento per esaminare più piccole lesioni satelliti.

Valore soltanto storico hanno il test di Collins, che impiega il blu di toluidina per identificare una neoplasia in quanto la colorazione è tanto più intensa quanto maggiore è la presenza di materiale nucleare, e il test di Lugol per la localizzazione della giunzione squamomucosa, che danno elevate percentuali di falsi positivi e falsi negativi.

## Caratteristiche vulvosopiche

Caratteristiche vulvosopiche importanti per la diagnosi di molte lesioni sono le alterazioni del colore, dei contorni della superficie, dell'angioarchitettura e della topografia.



## Colore

In condizioni normali l'applicazione di acido acetico al 5% per alcuni minuti determina una variabile aceto-reattività che si estende dalla linea vulvovaginale lateralmente per vari millimetri, ma non raggiunge la forchetta.

Aceto-reattività che si estende oltre i limiti normali e aree isolate aceto-bianche sono rilievi anormali.

### Limitazioni dell'utilità della vulvosopia

Marcate modificazioni aceto-bianche sono rilevabili in una percentuale di donne normali che può raggiungere il 65%.

L'acido acetico può causare aceto-reattività della cute normale del vestibolo e di varianti anatomiche normali come la papillomatosi vestibolare.

L'aceto-reattività è aspecifica: qualunque condizione infiammatoria vulvare, incluse infezioni e traumi da rapporto sessuale, può causare aceto-reattività.

Per la diagnosi della natura delle lesioni è fondamentale la biopsia.

## Contorni della superficie

Piccole labbra e anello imenale presentano numerose papille e rughe che, in caso di coalescenza, possono essere erroneamente identificate con un'infezione da Papilloma Virus Umano (HPV).

## Angioarchitettura

I vasi sono raramente visibili a causa della cheratinizzazione. Vasi atipici sono visualizzati nel carcinoma invasivo.

## Lichen vulvari

Le dermatosi vulvari più comuni sono il *Lichen sclerosus* e il *Lichen planus*.

### *Lichen sclerosus*

È una dermatosi cutaneo-mucosa caratterizzata da alterazioni del trofismo e della maturazione epiteliale.

Le lesioni tipiche sono rappresentate da papule biancastre madreperlacee, piatte, poligonali, isolate o confluenti in placche.

La superficie è atrofica ed eventualmente presenta lesioni da grattamento.

L'epidermide appare assottigliata, con appiattimento delle papille dermiche; è costante l'ipercheratosi, con lo strato corneo che risulta frequentemente più spesso dell'epidermide.

Le localizzazioni più frequenti sono la superficie posteriore delle piccole labbra, che possono diventare estesamente atrofiche, e la regione clitoridea.

### *Lichen planus*

Si può presentare come papule rosse a margini sfumati, che talora formano aree eritemato-erosive con contorno biancastro (*Lichen planus erosivo*); piccole papule rossastre cutanee o biancastre vulvari isolate o confluenti (*Lichen planus classico*); papule violacee a superficie liscia desquamante, confluenti in placche (*Lichen planus ipertrofico*).

## Infezioni vulvari

Le infezioni vulvari possono avere localizzazione variabile e varia eziologia.

### Classificazione delle infezioni vulvari

<b>Virali</b>	Papilloma Virus Umano (HPV) (condiloma, condilomatosi) Herpes virus tipo 2, tipo 1 (vulvite erpetica) Poxvirus (mollusco contagioso)
<b>Batteriche</b>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (uretrite) <i>Haemophilus ducrey</i> <i>Treponema pallidum</i> (ulcera sifilitica) <i>Gardnerella vaginalis</i> (vagini batterica) <i>Chlamydia trachomatis</i> (linfogranuloma venereo) Stafilococchi, Streptococchi, Enterococchi, <i>Escherichia coli</i> , Peptostreptococchi, <i>Bacteroides</i>
<b>Micotiche</b>	<i>Candida albicans</i> , <i>Candida glabrata</i>
<b>Parassitarie</b>	<i>Trichomonas vaginalis</i>

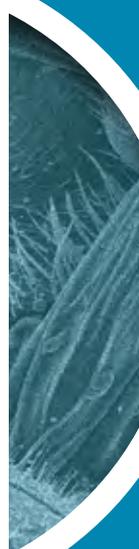
### Aspetti vulvoscopici caratteristici di un'infezione vulvare

**Cute:** aree aceto-bianche e rilevate o aree con alti spot giallo-bianchi. In caso di prevalenza di lesioni eritematose si può sospettare una vulvite micotica, un'infezione da *Treponema pallidum*, l'erisipela o una cellulite sottocutanea.

**Mucosa:** area aceto-bianca non rilevata.

Possono essere evidenziate fissurazioni, erosioni e ulcere.

La presenza di rigonfiamenti può far sospettare un'infezione delle ghiandole sudoripare o sebacee o una bartolinite.



## Infezioni virali

### *Herpes simplex virus (HSV)*

L'80% delle lesioni vulvari e genitali è sostenuto dall'*Herpes simplex virus* tipo 2 (HSV2), il 15% dall'HSV1. Le lesioni vulvari sono rappresentate da piccole vescicole con base eritematosa sui genitali esterni, talora confluenti, che si ulcerano.

### *Papilloma virus umano (HPV)*

L'HPV è responsabile dello sviluppo di lesioni benigne (condiloma acuminato), di lesioni precancerose e di alcuni tipi di carcinoma a cellule squamose.

Si distinguono l'**infezione clinica**, l'**infezione subclinica** e l'**infezione latente**.

- L'**infezione clinica** è caratterizzata da lesioni evidenti senza ingrandimento o applicazione di acido acetico (condilomi acuminati e papule pigmentate o meno). Il condiloma acuminato è sostenuto da tipi di HPV a basso rischio (HPV 6 e HPV 11). L'aspetto dei condilomi vulvari esaminati ad occhio nudo è patognomonico. I condilomi acuminati si presentano generalmente come escrescenze bianco-rosacee, isolate o più frequentemente in gruppi, di dimensioni e localizzazioni variabili, talora con il tipico aspetto a cavolfiore molto evidente.

Ad ingrandimento maggiore e dopo applicazione di acido acetico, appare evidente l'alterazione a tipo epitelio bianco della superficie, che è ricoperta da papille conglomerate, ciascuna delle quali contiene una singola ansa capillare. La lesione mostra acantosi, allungamento delle papille dermiche, coilocitosi e, in alcuni casi, un infiltrato infiammatorio dermico.

Spesso, sulla superficie epiteliale, è osservabile paracheratosi e, meno frequentemente, ipercheratosi. Non sono visibili evidenti alterazioni nucleari; i nuclei risultano uniformi e non mostrano ipercromia. L'attività mitotica è frequentemente aumentata, ma le figure mitotiche appaiono normali.

La progressione delle verruche genitali in carcinoma invasivo è ben documentata, sebbene il rischio relativo sia molto basso. Nonostante la diagnosi sia possibile già ad occhio nudo e dopo esame colposcopico, va comunque eseguita una biopsia per la conferma istologica. Le lesioni da HPV possono presentarsi anche come papule.

Le papule sono lesioni rilevate, con superficie liscia e piana, del diametro di circa 3-7 mm, del colore della cute o di colore variabile (bianco, rosa, rosso, violaceo, marrone) o iperpigmentate.

Spesso la superficie presenta una certa lucentezza. Frequentemente le lesioni sono multiple e possono formare agglomerati. L'infezione da HPV può interessare qualunque area della vulva, sebbene le alterazioni iniziali nella maggior parte dei casi compaiano sulle zone esposte a trauma da rapporto sessuale.

Le verruche anogenitali esterne sono identificate tipicamente a livello vulvare e inguinale. Tali lesioni spesso si estendono alla parte inferiore della vagina e talora all'intera vagina; posteriormente, l'infezione può estendersi a perineo, cute perianale e/o cute sovrapubica.

- L'**infezione subclinica** non è diagnosticabile a occhio nudo ma è ben valutabile con ingrandimento e applicazione di acido acetico. È stata descritta in associazione con piccole aree di aspetto a placca (condilomi piatti) o lesioni micropapillari. Nel 10–20% dei casi l'infezione subclinica è associata a una neoplasia intraepiteliale (VIN) da cui è indistinguibile alla colposcopia.
- L'**infezione latente** si riferisce alla presenza nel tessuto di HPV-DNA, dimostrata dai test di laboratorio.

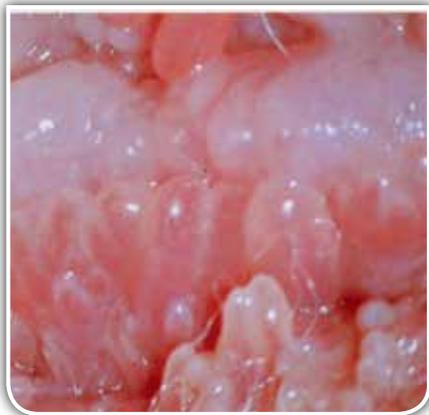
## 1.1 Normale aceto-reattività della cute vulvare



## 1.2 Papillomatosi vestibolare

*Variante anatomica della vulva, in passato considerata una conseguenza dell'infezione da infezione da HPV. Si notino le papille, dello stesso colore della cute circostante, del diametro di 1–2 mm. A differenza delle verruche, le papille sono limitate al vestibolo o alla faccia interna delle piccole labbra e le basi non si fondono. Inoltre, le papille non mostrano aceto-reattività.*





### 1.3 Papille vestibolari

*Sono evidenti multiple e piccole estroflessioni simili a chiodini.*



### 1.4 Papille fuse nel vestibolo postero-laterale

*All'esamine ad occhio nudo si osserva un aspetto vellutato.*

1.5 Lichen sclerosus vulvare



1.6 Lichen sclerosus vulvare





**1.7 Lichen sclero-atrofico vulvare**



**1.8 Lichen planus forma erosiva**

*Lesione rossa a contorni sfumati.*





**1.9 Lichen planus forma classica**



**1.10 Lichen planus forma ipertrofica**

*Placca biancastra rilevata.*



**1.11 Vulvite erpetica**



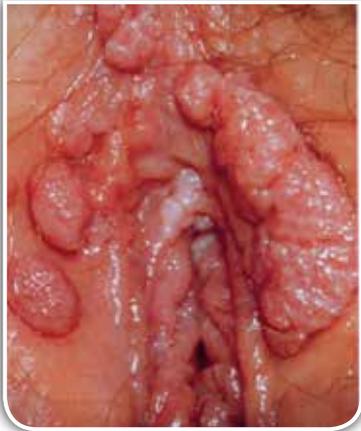
**1.12 Vulvite erpetica**

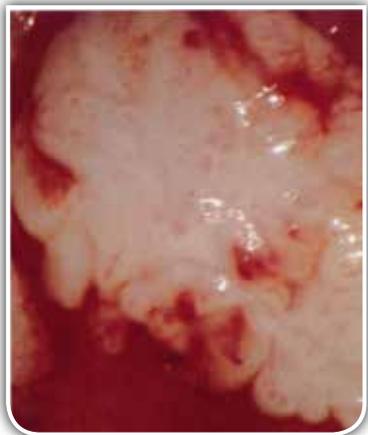
*La vulva presenta erosioni  
rotondegianti ed edema  
pronunciato.*

**1.13 Condiloma piatto vulvare**



**1.14 Condilomi acuminati vulvari**





### 1.15 Condilomi vulvari

*Si noti la marcata aceto-reattività  
e la singola ansa capillare che  
caratterizza ciascun elemento.*

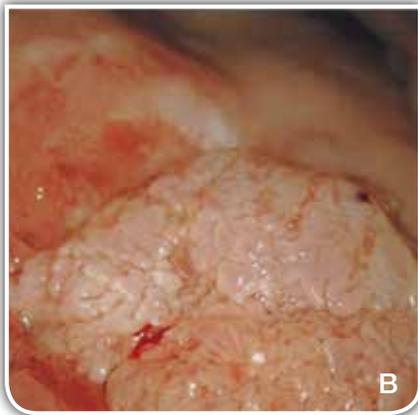


### 1.16 Condiloma gigante

## 1.17 Verruche vulvari



**A.** *Visione colposcopica che mostra un'estesa verruca cervicale nonché un'infezione subclinica da papillomavirus.*



**B.** *Dopo applicazione di acido acetico.*



### 1.18 Lesione aceto-reattiva associata ad infezione da HPV

*Vulva osservata a livello dell'area perineale posteriore alla forchetta.*



### 1.19 Infezione da HPV

*Macule confluenti in placche aceto-reattive sulla faccia esterna del piccolo labbro e sulla faccia interna del grande labbro.*





### 1.20 Lesioni anali da HPV

*Si osservano isole di epitelio bianco ben definite (infezione subclinica da HPV) insieme ad un piccolo condiloma isolato.*



### 1.21 Eruzione erpetica perianale e sulla cute della regione glutea in via di remissione spontanea



1.22 Condilomi acuminati perianali

## 2. Lesioni precancerose vulvari

L'acronimo VIN (Neoplasia Intraepiteliale Vulvare) fu introdotto agli inizi degli anni '80 per definire con un unico termine lesioni displastiche e carcinoma *in situ* della vulva, fino ad allora identificati con vari termini (eritroplasia di Queyrat, malattia di Bowen e distrofia iperplastica con atipia).

La classificazione adottata nel 1986 dall'*International Society for the Study of Vulvar Disease* (ISSVD) includeva tre gradi di VIN, in base allo spessore di epitelio squamoso interessato dall'atipia cellulare, e la VIN non-squamosa (malattia di Paget e melanoma *in situ*).

Nel 1994, la WHO ha proposto il sistema delle 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*), basato sul Bethesda System utilizzato per la citologia cervicale.

Come per la cervice, tuttavia, la maggior parte delle lesioni precancerose vulvari è associata all'infezione da HPV, generalmente HPV 16, tranne il tipo differenziato di VIN. Pertanto, nel 2004 è stata introdotta una nuova classificazione ISSVD, basata su criteri morfologici e patogenetici, in cui venivano abolite la categoria diagnostica VIN1 e le alterazioni istologiche precedentemente identificate dalla terminologia condiloma e/o effetti dell'HPV, mentre VIN2 e VIN3 venivano riunite in un'unica categoria.



Tale classificazione distingueva: (1) VIN usuale (uVIN)/classica correlata all'HPV, prevalente nelle donne giovani e con tendenza alla multifocalità; (2) VIN differenziata (dVIN)/semplice non-HPV - correlata, meno frequente (2-10% di tutte le VIN riportate), principalmente unifocale e generalmente associata a dermatosi vulvare, in particolare *lichen sclerosus*.

Nel 2013, *American Society for Colposcopy (ASCCP)* e *College of American Pathologists (CAP)* hanno proposto la *Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST)*, allo scopo di unificare la nomenclatura delle lesioni squamose HPV-associate all'intero tratto anogenitale inferiore.

Tuttavia, poiché la LAST si riferisce solo alle lesioni squamose HPV - correlate, non include la dVIN con conseguente rischio di mancata diagnosi e mancato trattamento di tale lesione.

Pertanto, nel 2015, l'ISSVD ha adottato il sistema di classificazione WHO (2014) di L-SIL, H-SIL e dVIN, integrando la classificazione WHO con la spiegazione di quali lesioni sono comprese nella categoria L-SIL.

## Sistemi di classificazione della VIN

ISSVD (1986)	WHO (1994)	ISSVD (2004)	LAST (2013)	WHO (2014)	ISSVD (2015)
VIN 1	L-SIL	Condiloma piatto, Effetto di HPV	L-SIL	L-SIL	L-SIL (L-SIL vulvare, Condiloma piatto o Effetto di HPV)
VIN 2, 3	H-SIL	VIN, tipo usuale a) VIN, tipo verrucoide b) VIN, tipo basaloide c) VIN, tipo misto (verrucoide/ basaloide)	H-SIL	H-SIL	H-SIL (H-SIL vulvare, VIN tipo usuale)
VIN 3, tipo differenziato		VIN, tipo differenziato		VIN, tipo differenziato	dVIN

Modificata da Harmon ML. MINI-SYMPOSIUM: Pathology of the Vulva and Vagina. Elsevier 2016

## Terminologia WHO (2014) per le lesioni intraepiteliali squamose della vulva HPV-negative

Sinonimi

VIN differenziata (dVIN)

VIN, tipo differenziato  
CIS, tipo semplice

Gli aspetti vulvoscopici della VIN sono rappresentati da:

1. aree di ulcerazione
2. noduli focali
3. vasi atipici

H-SIL rappresenta la lesione precursore del carcinoma a cellule squamose (SCC) invasivo verrucoso e basaloide, mentre la dVIN rappresenta la lesione precursore del SCC cheratinizzante, il sottotipo più frequente (63-86% di tutti i casi di SCC vulvare invasivo).

SCC vulvare invasivo spesso si presenta sottoforma di estese lesioni al momento della diagnosi.

La rara identificazione di VIN residua nell'epitelio squamoso circostante può essere spiegata dalla distruzione della lesione precursore da parte del tumore invasivo e dal mancato riconoscimento o dall'erronea interpretazione della dVIN, lesione precursore, come dermatite cronica e iperplasia squamosa.

I sottotipi più frequenti di SCC vulvare invasivo HPV-positivo sono il basaloide e il verrucoso e sono più comunemente associati a H-SIL.

Sia le lesioni precancerose intraepiteliali che le infezioni da HPV della vulva possono estendersi ed interessare la regione perianale ed il canale anale.

Gli aspetti di tali lesioni sono simili a quelli descritti per la vulva.

La decisa pressione laterale su ambedue i glutei può determinare un certo grado di eversione del canale anale, consentendo di esaminare ogni anomalia.

Tuttavia, se si vuole escludere o confermare con certezza la presenza di una lesione nel canale anale, bisogna ricorrere all'uso di un proctoscopio associato ad un esame colposcopico standard che includa l'applicazione di acido acetico.



## 2.1 VIN

*Una lesione di colore bianco prima dell'applicazione di acido acetico. Si osserva uno spesso strato di cheratina superficiale.*

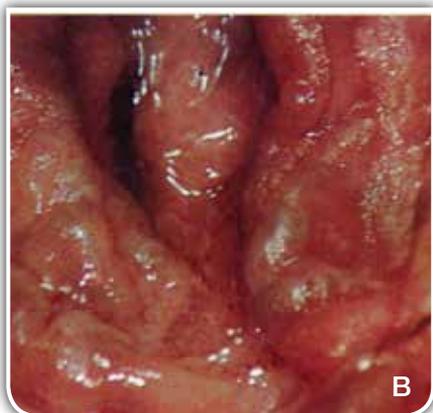


## 2.2 VIN



## 2.3 VIN

**A.** *Lesioni pigmentate in corrispondenza della regione anteriore della vulva.*



**B.** *Lesioni pigmentate in corrispondenza della regione posteriore della vulva, a livello della forchetta.*

## 2.4 VIN

*Si noti l'area aceto-bianca sulla faccia esterna del piccolo labbro e sul solco interlabiale.*



## 2.5 Malattia di Paget vulvare





## 2.6 H-SIL

*Si osservi una superficie irregolare, rilevata, bianca.*



## 2.7 H-SIL grigio-bianca

## 2.8 H-SIL verrucosa



## 2.9 H-SIL rossa

*Questa lesione può essere confusa con il lichen planus o la VIN non squamosa (Malattia di Paget).*





### 2.10 H-SIL scura

*La colorazione scura granulare denota la presenza del DNA dell'HPV, tipicamente più abbondante nei coilociti.*



### 2.11 H-SIL scura





## 2.12 VIN

*Placche multifocali  
iperpigmentate*



## 2.13 VIN 3



2.14 VIN 3



2.15 VIN 3 clitoridea, con aree  
di microinvasione (*continua*)

A. *Visione ad occhio nudo.*

**2.15 VIN 3 clitoridea, con  
aree di microinvasione  
(continuazione)**

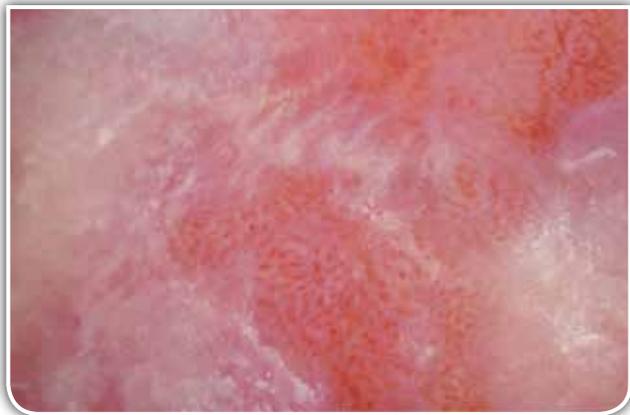


**B.** *Ingrandimento colposcopico che mostra un disegno vascolare anomalo e placche cheratosiche bianche. L'esame è stato eseguito senza applicazione di acido acetico.*



**C.** *Disegno vascolare osservato a ingrandimento più elevato.*





2.16 VIN 3



2.17 VIN 3

**2.18 VIN 3**



**2.19 VIN di alto grado pigmentata**





### 2.20 VIN 3 centrata sulla forchetta

*Pluripara di 36 anni.*



### 2.21 VIN 3 centrata sulla forchetta

*Stesso caso della figura 2.20 dopo  
laser-vaporizzazione*





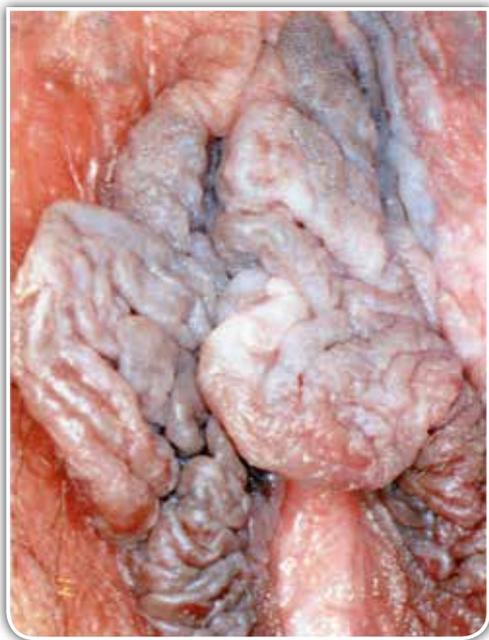
### **2.22 VIN 3 periclitorea**

*La lesione era stata considerata di natura infiammatoria a causa dell'eritroplasia.*



### **2.23 Malattia di Bowen della vulva**

*Estese lesioni pigmentate, multicentriche, che interessano anche l'area perianale.*



## 2.24 Malattia di Bowen della vulva

*Stesso caso della figura 2.23*

## 2.25 Malattia di Bowen della vulva

Stesso caso delle figure 2.23 e 2.24



A

A. Dopo laser vaporizzazione.



B

B. Dopo 2 mesi: esiti soddisfacenti.

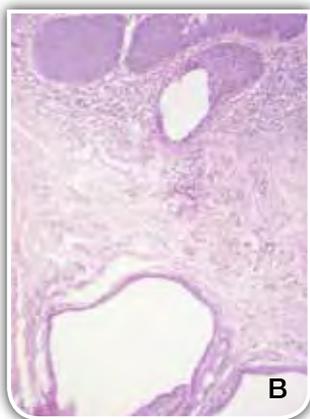




## 2.26 Estesa VIN 3 recidivante (continua)

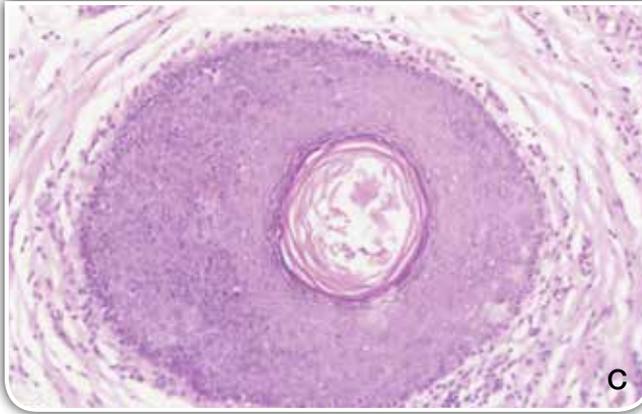
*Il precedente trattamento si è avvalso dell'escissione localizzata, della vaporizzazione con laser e del 5-fluorouracile, ma tutti questi metodi hanno fallito.*

**A.** Lesioni molto estese, rosse e pigmentate con aree di colore bianco, in parte dovute a fenomeni cicatriziali.

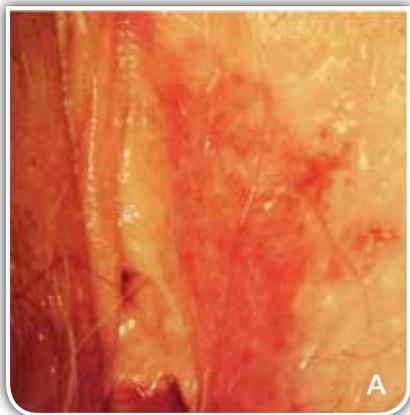


**B.** La biopsia vulvare preliminare mostra la VIN 3 all'interno dei dotti di una ghiandola sudoripara (sopra).

**2.26 Estesa VIN  
3 recidivante  
(continuazione)**

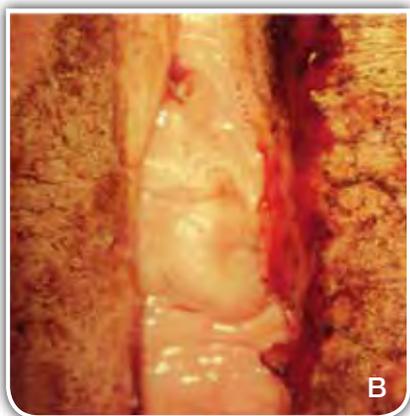


**C.** *La biopsia preliminare rivela l'interessamento dello stelo di un pelo da parte della neoplasia intraepiteliale vulvare (falce di luna più intensamente colorata all'ematossilina, sulla sinistra dello stelo).*



## 2.27 VIN 3

**A.** Prima del trattamento (vulvectomy superficiale mediante vaporizzazione con laser ad anidride carbonica) si noti una lesione rossa nel solco interlabiale.

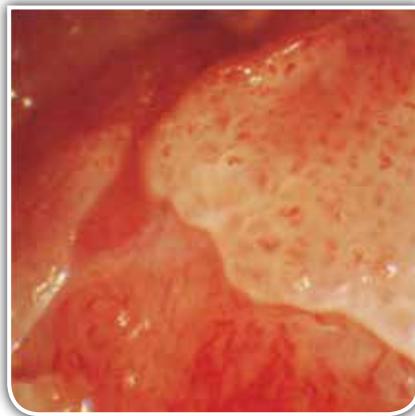


**B.** Vulva al termine della vaporizzazione (secondo piano chirurgico di Reid).

**2.28 VIN differenziata**



**2.29 Neoplasia intraepiteliale anale (AIN 3) con ulcerazione**

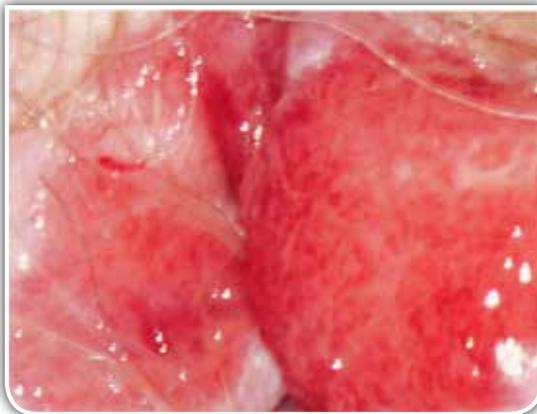




2.30 H-SIL dell'ano



2.31 Carcinoma della vulva



### **2.32 Carcinoma a cellule squamose invasivo**

*A sinistra si osservano lesioni rosse piane (VIN3/dVIN) prima dell'applicazione di acido acetico. A destra si evidenzia una lesione rilevata ed irregolarmente vascolarizzata, con un'area lineare bianca ispessita di cheratina (carcinoma a cellule squamose invasivo).*



### **2.33 Recidiva di carcinoma vulvare**

*All'osservazione senza applicazione di acido acetico si notino vasi marcatamente atipici.*



# 3. Colposcopia e patologie della vagina

## Colposcopia della vagina

L'esame colposcopico della vagina è reso indaginoso da vari fattori, quali estensione di tale cavità anatomica, presenza di pliche, difficoltà di accesso al fondo vaginale a causa della presenza della cervice, oscuramento di una parte importante della vagina da parte delle valve dello *speculum*, visione tangenziale della mucosa. L'effettuazione dell'esame prevede la valutazione della mucosa vaginale e della sua vascolarizzazione prima dell'applicazione di acido acetico al 5%.

La successiva applicazione della soluzione di Lugol (test di Schiller) consente di indentificare, delimitare e differenziare lesioni da HPV (ioduro-positivo) dalla VaIN (lesioni ioduro-negative).

Un test di Schiller positivo (cioè ioduro-negativo) indica la mancata colorazione e viceversa.

### Principali indicazioni della colposcopia della vagina

Sanguinamento post coitale inspiegato

Infezione cervicale da HPV

Follow-up post trattamento di VaIN o CIN

## Aspetti colposcopici

Aspetti da valutare durante l'esame colposcopico della vagina sono:

1. alterazioni del colore
2. contorni della superficie
3. angioarchitettura

### *Alterazioni del colore e angioarchitettura*

Lesioni aceto-bianche, mosaico grossolano e puntato sono comuni nelle lesioni intraepiteliali vaginali (VaIN) o nel carcinoma vaginale.

La sola aceto-reattività, senza mosaico grossolano o puntato, è osservabile nelle infiammazioni gravi e nei condilomi (è essenziale la biopsia per escludere VaIN o carcinoma invasivo).

La zona di trasformazione è presente in vagina solo nelle donne con esposizione intrauterina al dietilstilbestrolo (DES).

### *Contorni della superficie*

L'abbondanza di tessuto connettivo e vasi conferisce alla vagina una elevata distensibilità, che si associa a molteplici rugosità e pliche che rendono irregolare il contorno della cavità. A causa di tale caratteristica, il grado di lesione appare maggiore di quello rilevato dall'esame istopatologico.

### *Altri rilievi colposcopici*

**Cervicite:** provoca congestione, eritema e alterazioni vascolari diffuse, a differenza della neoplasia intraepiteliale vaginale (VaIN).

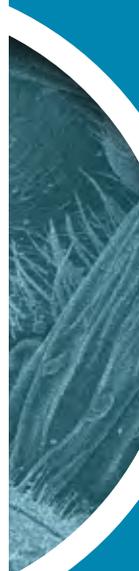
**Atrofia:** nella vaginite atrofica menopausale la vascolarizzazione subepiteliale è evidente e i vasi sanguinano facilmente, mentre mancano l'aceto-reattività o i vasi atipici. Il quadro si normalizza con l'estrogenoterapia e non è richiesta la biopsia. Nella vaginite atrofica atinica l'epitelio è sottile, sono evidenti vasi atipici e il test di Schiller è positivo. Per escludere una neoplasia è necessaria la biopsia.

**Cheratosi:** è comune nelle donne con prolasso uterovaginale e/o in terapia estrogenica prolungata. Può essere osservata nell'infezione da HPV.

**Lesioni da HPV:** dopo la VaIN rappresentano le lesioni vaginali più comunemente diagnosticate. L'infezione clinica è caratterizzata dalla presenza di condilomi acuminati che generalmente non pongono problemi di diagnosi differenziale. Le lesioni subcliniche (lesioni piatte-rilevate) sono visibili colposcopicamente dopo applicazione di acido acetico. Tali lesioni, diffuse o uni- o multi-focali, si evidenziano come aree aceto-bianche o, al test di Schiller, come aree non captanti lo iodio o iodio-screziate.

**Vasi atipici, contorni irregolari, ulcera:** sono comuni nelle neoplasie. In genere i vasi sono più evidenti, dilatati e grossolani nell'adenocarcinoma che nel carcinoma a cellule squamose.

**Lesioni pigmentate dell'epitelio vaginale:** tali lesioni, rappresentate, per esempio, dalle formazioni peduncolate e clinicamente evidenti del melanoma maligno ricorrente nel terzo inferiore della vagina, sono molto rare.





**3.1 Microcondilomatosi dell'introito e della parete vaginale sinistra**



**3.2 Vaginite micotica**

*Quadro tipico di leucorrea a "latte cagliato", in blocchi aderenti alle pareti della vagina.*



### 3.3 Lesione traumatica del fornice laterale sinistro



### 3.4 Endometriosi del fornice vaginale posteriore

*Sul labbro posteriore sono  
visibili esiti di una recente  
biopsia.*

### 3.5 Endometriosi dei fornici vaginali



**A.** Endometrioma; si noti la cervice superiormente.

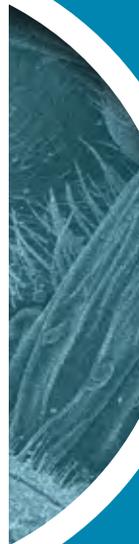


**B.** Sclerosi da endometriosi nel fornice posterolaterale sinistro; la cervice si trova superiormente ed a sinistra.





**3.6 Adenosi vaginale  
in una giovane  
donna esposta a  
dietilstilbestrolo**



## 4. Lesioni precancerose della vagina

Le lesioni precancerose dell'epitelio squamoso vaginale, poiché la patogenesi delle neoplasie HPV-correlate della cervice, vulva e vagina è paragonabile, sono indicate dalla classificazione WHO 2014 come lesioni intraepiteliali squamose (SIL, *Squamous Intraepithelial Lesions*), distinte in due categorie: lesioni di basso grado (L-SIL: *Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions*) e lesioni di alto grado (H-SIL, *High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions*). Le L-SIL sono la conseguenza di un'infezione da HPV produttiva transitoria, che tende a regredire entro 1-2 anni ed è associata a genotipi di HPV sia ad alto rischio (hr-HPV) che a basso rischio.

### Classificazione WHO delle lesioni precancerose della vagina

WHO 2014	WHO 2003	Sinonimi
Lesioni intraepiteliali squamose di basso grado (L-SIL)	VaIN 1 Condiloma Atipia coliocitica	Displasia lieve Condiloma Atipia coliocitica Coliocitosi
Lesioni intraepiteliali squamose di alto grado (H-SIL)	VaIN 2 VaIN3	Displasia moderata Displasia severa Carcinoma <i>in situ</i> (CIS) Malattia di Bowen Displasia bowenoide

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

Le H-SIL sono associate a un'infezione sostenuta da genotipi di HPV in grado di innescare la trasformazione neoplastica dell'epitelio squamoso. Queste lesioni, precedentemente classificate come VaIN 2 e VaIN 3, hanno un più elevato potenziale di progressione in carcinoma invasivo.

La maggior parte dei casi VaSIL è associata a un unico genotipo di HPV; infezioni multiple sono presenti nel 10% delle H-VaSIL e nel 30% delle L-VaSIL.

Circa l'80% delle L-VaSIL contiene tipi oncogenici di HPV, sebbene al contrario della VaIN 3 solo il 10 - 20% sia HPV 16-positivo.

### Caratteristiche istopatologiche delle SIL

#### L-SIL

1. Alterazioni nucleari: incremento delle dimensioni del nucleo, irregolarità della membrana nucleare, incremento del rapporto nucleo-citoplasmatico.
2. Assenza di maturazione citoplasmatica nel terzo inferiore dell'epitelio squamoso.
3. Mitosi limitate al terzo inferiore.
4. Presenza di cellule multinucleate con nuclei di dimensioni e pleomorfismo nucleare, coilocitosi e assenza di caratteristiche delle lesioni di alto grado.
5. Condiloma acuminato o lesione papillare con caratteristiche citopatologiche da HPV.

#### H-SIL

1. Alterazioni nucleari: incremento delle dimensioni del nucleo, irregolarità della membrana nucleare, incremento del rapporto nucleo-citoplasmatico.
2. Assenza di maturazione citoplasmatica nei due terzi superiori.
3. Mitosi nei due terzi superiori.
4. Situazioni particolari:
  - a. Mitosi anomale e atipia nucleare importante, riferita apparentemente a H-SIL con atipia nucleare più marcata nel terzo inferiore.
  - b. Lesione intraepiteliale con cheratinizzazione sottile.
  - c. Lesione intraepiteliale cheratinizzante (più comune a livello vulvare e perianale).



Alla colposcopia si osservano epitelio aceto-bianco, puntato o mosaico. Il 90% circa delle VaSIL è localizzato nel terzo superiore della vagina e in circa il 50% dei casi la malattia è multifocale.

Una lesione precancerosa può essere erroneamente sospettata in presenza di una zona di trasformazione congenita che interessa la vagina ed ha l'aspetto alla colposcopia di una neoplasia intraepiteliale.

Anche l'adenosi vaginale, definita come la presenza di epitelio ghiandolare benigno che sostituisce l'epitelio squamoso mucosale o forma ghiandole nello stroma, può essere confusa con una lesione precancerosa.

La localizzazione più comune dell'adenosi (85% dei casi) è la superficie anteriore del terzo superiore della vagina.

Una SIL successiva ad isterectomia viene in genere sospettata sulla base di un esame citologico anormale; tuttavia, quando presente, essa è facilmente identificabile. Si dovrebbe prestare attenzione all'ispezione degli angoli vaginali dove spesso vengono scoperte delle "tasche".

## Diagnosi differenziale della VaIN

Infezioni vaginali

- Candidiasi
- Tricomoniasi
- HPV

*Lichen planus*

Atrofia vaginale

Zona di trasformazione congenita

Adenosi vaginale

Vaginite atrofica atinnica

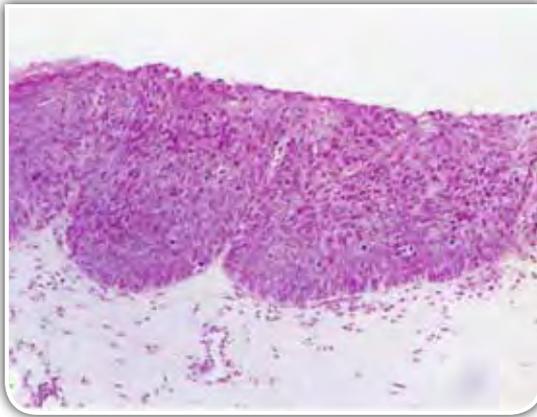
## Carcinoma a cellule squamose

Il carcinoma a cellule squamose rappresenta più dell'80% dei tumori primitivi della vagina e nel 50-66% dei casi è associato a HPV 16.

Le caratteristiche istologiche del carcinoma a cellule squamose della vagina sono simili a quelle del carcinoma a cellule squamose cervicale, in quanto nella maggior parte dei casi tali neoplasie sono moderatamente differenziate e non cheratinizzate. Tipi meno comuni di tale neoplasia sono: carcinoma a cellule squamose verrucoso (con superficie verrucosa, ipercheratosica, formata da ampie papille senza asse fibrovascolare), carcinoma a cellule squamose condilomatoso (associato ad HPV ad alto rischio), papillare (con ampie papille con asse fibroso), simil-linfoepitelioma, sarcomatoide.

## Adenocarcinoma

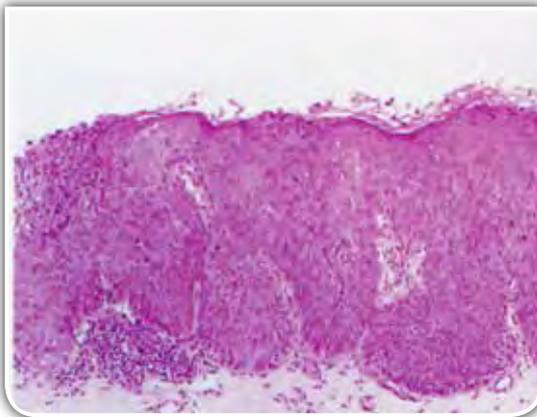
Circa il 10% dei carcinomi primitivi della vagina è rappresentato da adenocarcinomi, che possono avere origine in aree di adenosi vaginale, residui dei dotti di Wolf, ghiandole periuretrali o foci di endometriosi.



#### 4.1 VaIN 3

*Gli aspetti istologici sono identici a quelli della CIN 3, con perdita della differenziazione e anomalie nucleari.*

*Ematossilina-eosina, x 32.*

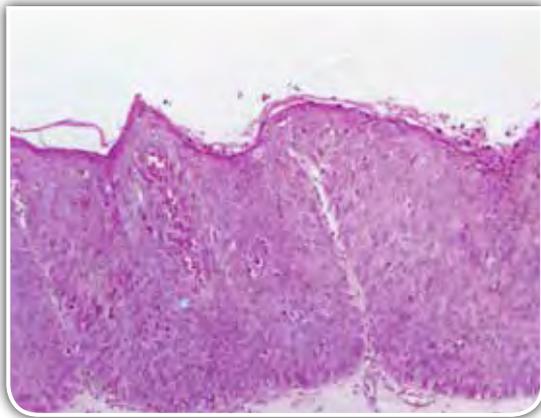


#### 4.2 VaIN 3

*Irregolari e grossolane propaggini epiteliali e scarsa cheratinizzazione.*

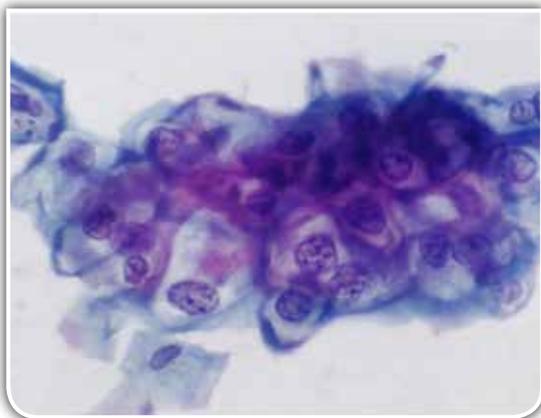
*Ematossilina-eosina, x 32.*





#### 4.3 VaIN 3.

*Lieve papillomatosi ed  
ipercheratosi.  
Ematossilina-eosina, x 32.*



#### 4.4 VaIN

*Un gruppo ben definito di cellule  
squamose mostra un'importante  
alterazione coilocitica con  
binucleazione; alterazioni associate  
all'infezione da HPV.  
Colorazione di Papanicolaou,  
x 128.*



#### 4.5 Mosaico grossolano che si estende dalla cervice alla parete vaginale posteriore

*Gli aspetti colposcopicci della VaIN e della CIN sono identici e la loro interpretazione generalmente presenta poche difficoltà.*



#### 4.6 L-SIL



#### 4.7 H-SIL

*Il puntato grossolano indica una lesione di più alto grado.*



#### 4.8 H-SIL

*Osservazione dopo applicazione di soluzione di Lugol.*

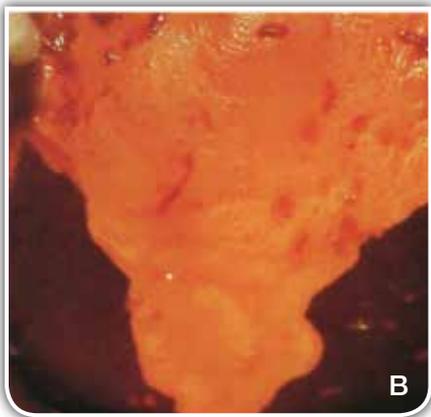


#### 4.9 VaIN del fornice vaginale posteriore

*La lesione vaginale è in continuità con una lesione intraepiteliale cervicale.*



**A.** *Dopo l'applicazione di acido acetico, la lesione impallidisce lievemente e mostra una leucoplachia simile a cera.*



**B.** *Dopo il test di Schiller.*



#### 4.10 VaIN

*Mosaico sulla parete vaginale laterale destra. La lesione è caratterizzata da leucoplachia e visualizzazione degli orifizi ghiandolari. La biopsia ha rivelato una VaIN.*

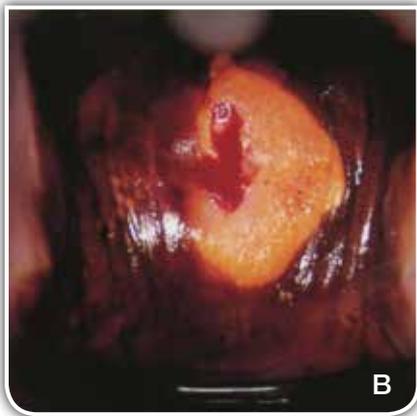


#### 4.11 Epitelio aceto-bianco suggestivo di una VaIN successiva ad isterectomia

**4.12 VaIN residua dopo isterectomia, che interessa la parte centrale della volta vaginale (continua)**

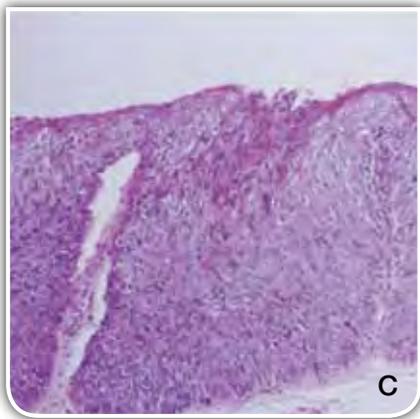


**A.** Dopo applicazione di acido acetico.

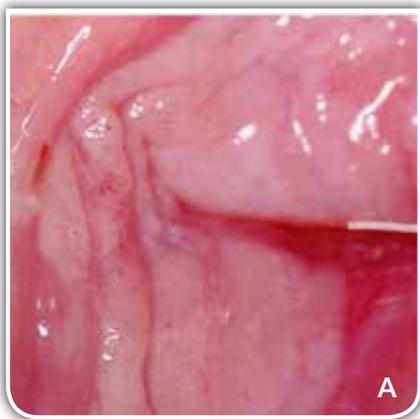


**B.** Dopo applicazione di soluzione iodata di Lugol che evidenzia la sede della biopsia.





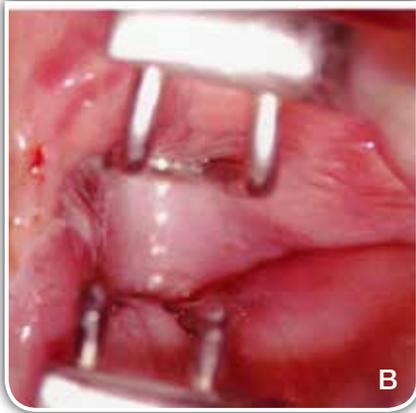
C. La biopsia mostra una VaIN 3



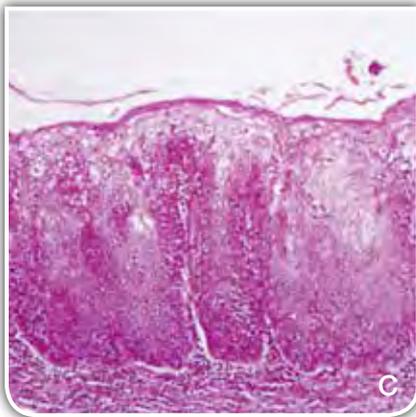
**4.13 VaIN residua dopo isterectomia, localizzata a livello dell'angolo vaginale destro (continua)**

A. Epitelio aceto-bianco che scompare nella "tasca" a livello dell'angolo destro.

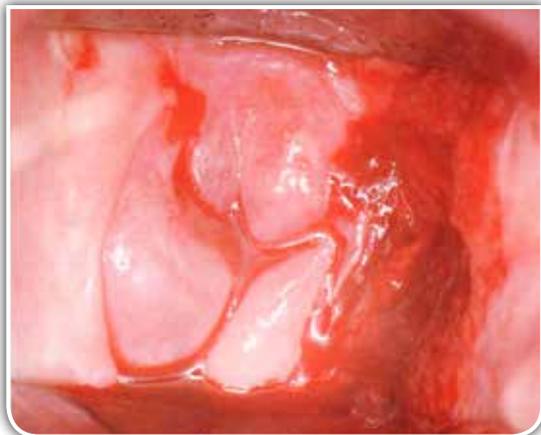
**4.13 VaIN residua dopo isterectomia, localizzata a livello dell'angolo vaginale destro (continuazione)**



**B.** *Tasca dell'angolo vaginale aperta con uno speculum.*



**C.** *La biopsia della lesione conferma la presenza di una VaIN con alterazioni da HPV.*



#### 4.14 Carcinoma a cellule squamose della vagina invasivo

*Sul fornice sinistro si noti una profonda ulcerazione neoplastica.*



#### 4.15 Melanoma maligno ricorrente del terzo inferiore della vagina



#### 4.16 Sarcoma botrioide

*Tipico aspetto a grappolo d'uva della più comune neoplasia maligna vaginale dell'età pediatrica.*



# 5. Patologie cervicali benigne

## Infezione da HSV

L'infezione erpetica è causata dall'Herpes Virus Simplex (HSV), un DNA-virus. L'Herpes genitale è causato in circa l'80-90% dei casi dall'HSV-2 e nel 10-20% dei casi dall'HSV-1.

Le alterazioni istologiche dovute ad infezione cervicale da HSV-2 dipendono dallo stadio della malattia. Solo raramente si ottengono informazioni sulle fasi iniziali dell'infezione, perché sono rare le biopsie in uno stadio precoce.

Le alterazioni, che iniziano a livello delle cellule parabasali dell'epitelio squamoso, includono l'ingrandimento nucleare e lo sviluppo di cellule multinucleate. Il caratteristico modellamento nucleare senza sovrapposizione è un aspetto che può essere facilmente apprezzato nei preparati citologici. Le inclusioni intranucleari non sono un reperto comune.

Entro circa 36 ore, si verifica la formazione delle vescicole e l'ulcerazione. Talora le aree ulcerate confluiscono e la cervice diventa sede di un'unica grande ulcera simile, per alcune caratteristiche, al carcinoma invasivo.

A livello dei margini e della base delle vescicole è possibile apprezzare cellule giganti multinucleate, insieme all'infiltrazione di leucociti polimorfonucleati e spesso all'iperplasia delle cellule basali dell'epitelio adiacente.

Una volta avvenuta l'ulcerazione e sopraggiunta un'infezione secondaria, le alterazioni diventano quelle tipiche di una cervicite acuta necrotizzante non specifica. Nel tessuto di granulazione presente alla base dell'ulcera si osserva un infiltrato stromale denso.

## Condilomi

Le localizzazioni più frequenti dei condilomi sono rappresentate dalla vulva, dal perineo e dal periano; tuttavia, non sono rare, isolate o associate a quelle più comuni, localizzazioni a livello delle pareti vaginali, della cervice, dei tratti più distali dell'uretra e del canale anale. Nella forma clinica, si evidenziano a occhio nudo i condilomi acuminati, isolati o più frequentemente in gruppi, come escrescenze bianco-rosacee di pochi millimetri, dovuti ad una proliferazione epiteliale ricoperta da uno strato para- e/o ipercheratosico. All'esame colposcopico, la struttura appare tipicamente arborizzata e sull'apice di ogni digitazione è presente un'evidente ansa capillare. Spesso la cervice è interessata dall'infezione subclinica da HPV, con quadri di condiloma piatto evidenziabili sulla portio associate ad anomalie colposcopiche di grado minore della zona di trasformazione o oltre questa. Le lesioni sono evidenziate dall'applicazione di acido acetico come aree aceto-bianche, con papille isolate o aspetto micropapillare. Al test di Schiller si osserva captazione disomogenea con iodonegatività irregolare; talora l'aspetto microconvoluto è particolarmente evidente e dà origine ad un quadro colposcopico di mosaico invertito o rovesciato.

L'effetto citopatico del virus si manifesta con la presenza di cellule coilocitiche dello strato superficiale, caratterizzate da un ampio vacuolo citoplasmatico perinucleare e con un anormale processo di cheratinizzazione.

Secondo la descrizione di Reid, il quadro vascolare tipico dell'infezione subclinica da HPV è costituito da vasi uniformi e sottili, distribuiti in modo irregolare e casuale, che formano spesso una rete orizzontale che ricorda una bizzarra tela di ragno. Inoltre, anse capillari non dilatate possono estendersi in senso verticale verso la superficie epiteliale, conservando un calibro uniforme lungo tutto il loro decorso.

I condilomi acuminati, che eccezionalmente degenerano, sono associati ai sottotipi di HPV 6, 11, 42, 43, 44 e con altri tipi considerati benigni. I condilomi piatti, localizzati generalmente nell'epitelio metaplastico, più suscettibile alla degenerazione neoplastica, possono essere associati sia a tipi *benigni* sia a tipi *maligni* di HPV.



## Tricomoniasi

Questa comune infestazione da protozoi è facilmente identificabile negli strisci cervicali. Il *Trichomonas* appare come una piccola formazione blu-grigia, scarsamente definita, con nucleo allungato che è necessario identificare per poter distinguere il protozoo da detriti cellulari o da muco.

La presenza del *Trichomonas* non sempre dà origine ad un'infezione attiva; alcune donne infatti sono solo portatrici, in altre all'infezione si associa una severa reazione infiammatoria con una estesa necrosi cellulare. Alla colposcopia la cervice presenta spiccata iperemia ed appare ricoperta da una miriade di puntini rossi, ciascuno dei quali rappresenta l'apice di un capillare subepiteliale dilatato che affiora quasi in superficie.

Infatti, con la desquamazione di una parte dello strato superficiale dell'epitelio squamoso tra l'apice dei capillari e la superficie rimane un numero relativamente scarso di cellule. Il test di Schiller evidenzia molteplici minuscole aree non colorate, per lo scarso contenuto di glicogeno delle cellule.

Occasionalmente la cervice assume un tipico aspetto "a fragola", per la confluenza di diversi capillari in chiazze rosse visibili anche ad occhio nudo. Al test di Schiller la cervice assume un aspetto maculato dovuto alle aree non colorate.

## Polipo cervicale

Il polipo cervicale è una protrusione iperplastica focale della mucosa cilindrica endocervicale dall'orifizio uterino esterno. Sessile o peduncolato, unico o multiplo, di lunghezza variabile da qualche millimetro a qualche centimetro, il polipo è ricoperto da epitelio cilindrico che, quando viene a contatto con l'ambiente vaginale, può andare incontro ad un processo di metaplasia squamosa.

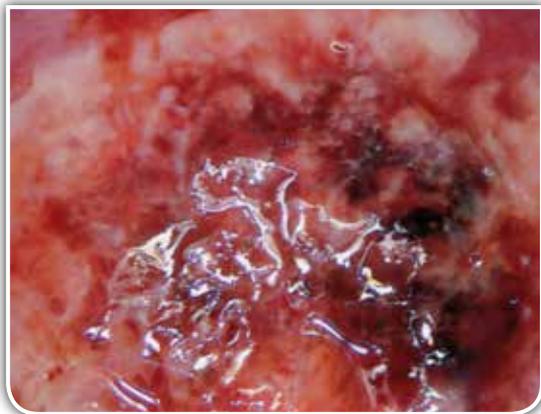
Istologicamente i polipi possono essere distinti in mucosi (quasi l'80% dei casi), adenomatosi, fibrosi, angiomatosi.

**5.1 Vescicole erpetiche  
iniziali**

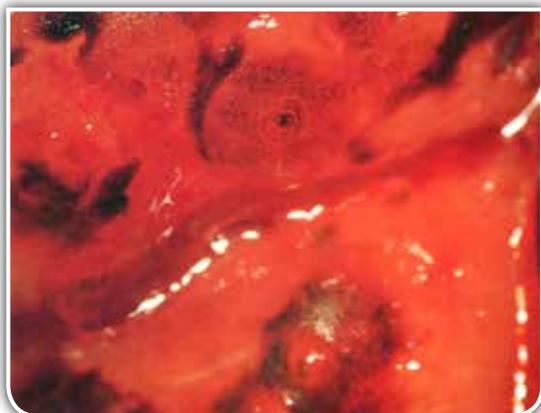


**5.2 Estesa ulcera  
erpetica ed alterazioni  
infiammatorie acute**





### 5.3 Estesa ulcera erpetica da confluenza di più aree ulcerate



### 5.4 Condilomatosi piatta

*Si notino il disegno a  
circonvoluzioni curiosamente  
regolari e circolari, le screziature  
e le aree iodio-scure.*





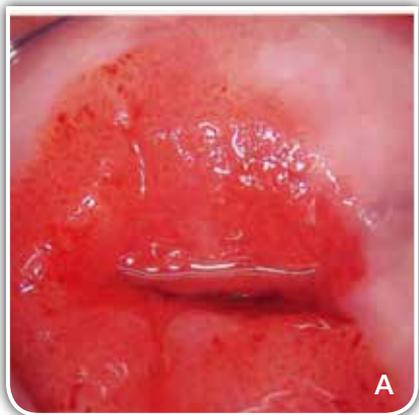
### 5.5 Infezione subclinica da papillomavirus

*È evidente una lesione aceto-bianca.*



### 5.6 Infezione subclinica da papillomavirus

*Lesioni multifocali aceto-bianche, con contorni irregolari e spigolosi, e lesioni satelliti al di là della zona di trasformazione. Da notare la superficie encefaloide.*



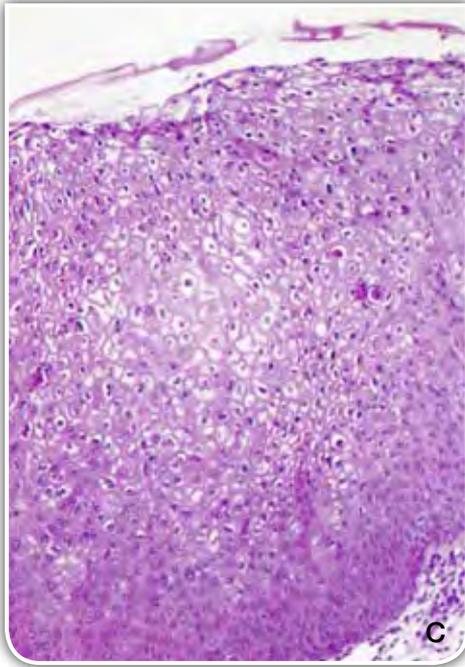
### 5.7 Infezione subclinica da papillomavirus (*continua*)

**A.** Prima dell'applicazione di acido acetico.



**B.** Dopo applicazione di acido acetico; la lesione viene evidenziata dalla variazione cromatica.

## 5.7 Infezione subclinica da papillomavirus (*continuazione*)



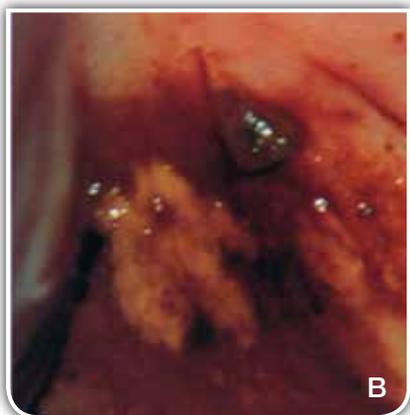
**C.** *La biopsia conferma la diagnosi.*



## 5.8 Infezione cervicale subclinica da papillomavirus che si estende oltre la zona di trasformazione



**A.** *Dopo applicazione di acido acetico.*



**B.** *Dopo applicazione di soluzione iodata di Lugol; si osservi una discreta captazione del colorante da parte della lesione.*

## 5.9 Condilomi acuminati cervicali



**A.** Prima dell'applicazione di acido acetico. Si vedono proiezioni digitate con un capillare centrale.



**B.** Dopo applicazione di acido acetico. Si noti una marcata aceto-reattività (epitelio aceto-bianco).



### 5.10 Condiloma cervicale

*Prima dell'applicazione di acido acetico: si notino proiezioni digitiformi con un'ansa capillare centrale.*



### 5.11 Condiloma cervicale isolato di piccole dimensioni





### 5.12 Condiloma cervicale

*Si noti la struttura encefaloide.*



### 5.13 Condiloma cervicale

*Si noti la superficie marcatamente ipercheratosica. Non è stato applicato acido acetico.*



**5.14 Lesioni infettive miste (subcliniche e condilomatose) da papillomavirus, associate ad una neoplasia intraepiteliale cervicale**

*È chiaramente visibile la varietà del disegno vascolare di ciascuna lesione. Solo biopsie multiple sono in grado di risolvere il quesito diagnostico.*



**5.15 Condilomatosi florida cervicale**

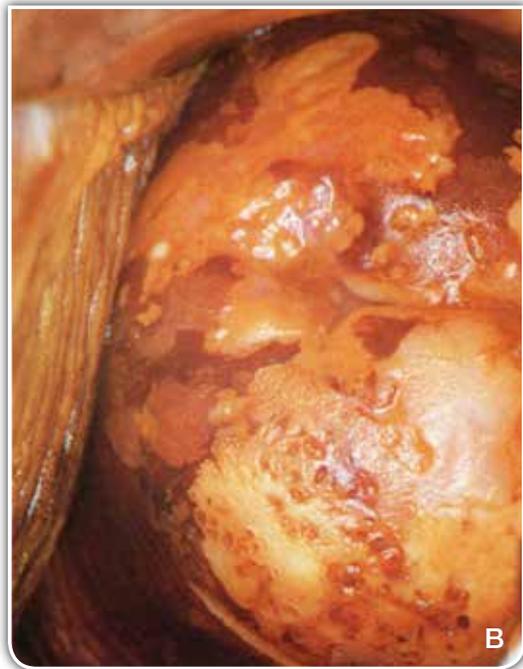
*Si noti il disegno a circonvoluzioni rilevate.*

## 5.16 HPV e CIN 3 (continua)



**A.** *Marcate alterazioni da HPV in nullipara con CIN 3 estesa per circa 1 cm nel canale cervicale*





### 5.16 HPV e CIN 3 (continuazione)

**B.** Dopo applicazione della soluzione di Lugol

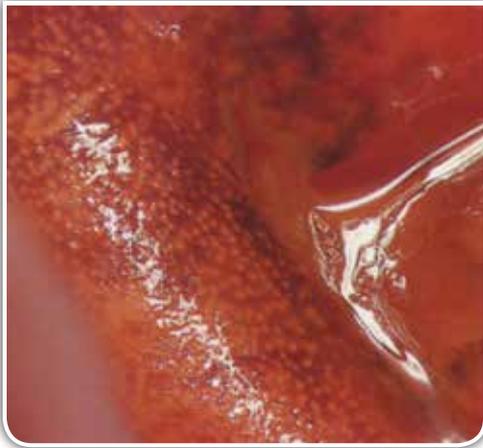
### 5.17 Infezione da *Trichomonas*

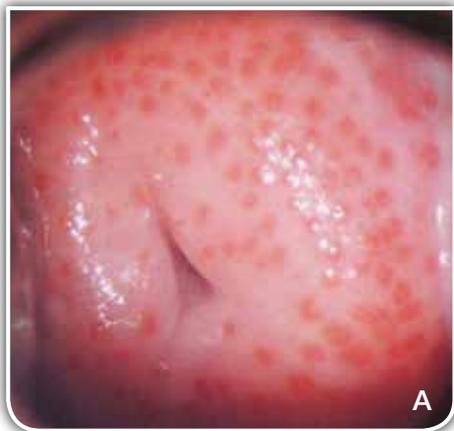
*Si notino i piccoli puntini rossi.*



### 5.18 Infezione da *Trichomonas*

*Alterazioni osservate dopo applicazione di soluzione iodata di Lugol.*





5.19 Aspetto “a fragola”  
della cervice dovuto ad infezione  
da *Trichomonas (continua)*

A. A piccolo ingrandimento.



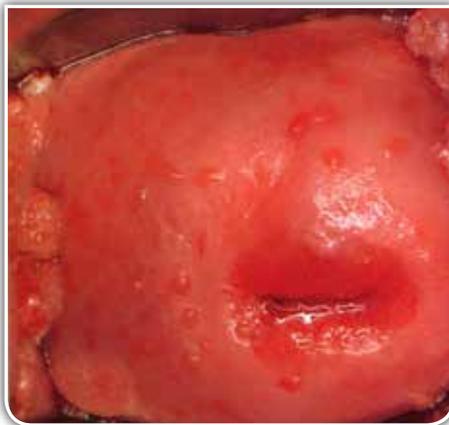
B. Ad elevato ingrandimento.





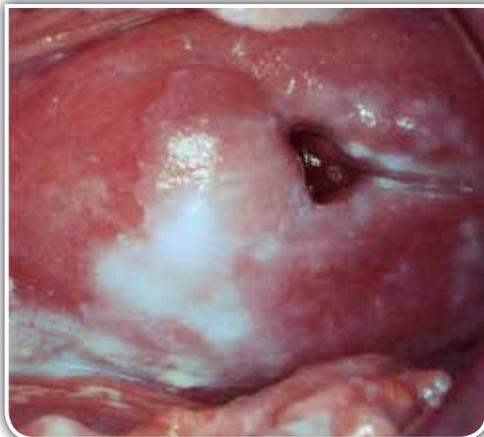
**5.19 Aspetto “a fragola”  
della cervice dovuto ad infezione  
da *Trichomonas* (continuazione)**

*C. Dopo applicazione  
di soluzione iodata di Lugol*



**5.20 Tipica infiammazione  
da *Trichomonas vaginalis***

*Macule e vescicole associate a  
condilomatosi florida.*



### 5.21 Candidiasi

*La superficie cervico-vaginale appare uniformemente eritematosa. La secrezione, di aspetto abbastanza caratteristico, lascia intravedere una zona di trasformazione anormale periorifiziale.*



### 5.22 Cervicovaginite micotica

*La cervice appare ricoperta da secrezioni bianche, dense e aderenti alle pareti.*

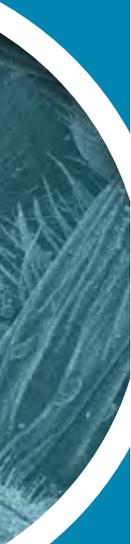


### 5.23 Donna esposta a dietilstilbestrolo

*Estese aree di metaplasia aceto-bianche in cui è possibile riconoscere alcune caratteristiche della CIN.*



### 5.24 Polipo cervicale



**5.25** Cervice di una  
giovane donna esposta a  
diethylstilbestrolo (*continua*)

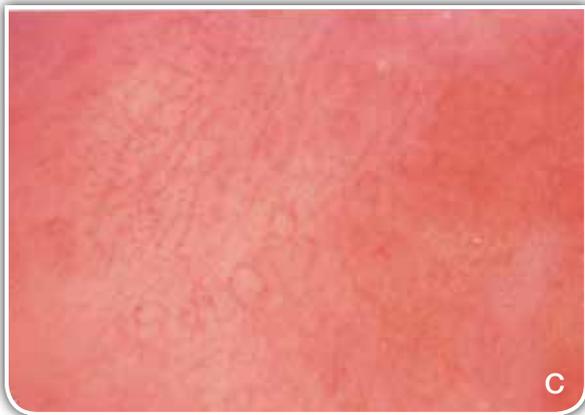


**A.** A basso ingrandimento si può individuare una “cresta di gallo” liscia sul labbro anteriore. Al centro si noti un solco circolare sull’esocervice.



**B.** Solco circolare, lateralmente al quale c’è tessuto epiteliale bianco dopo applicazione di acido acetico.

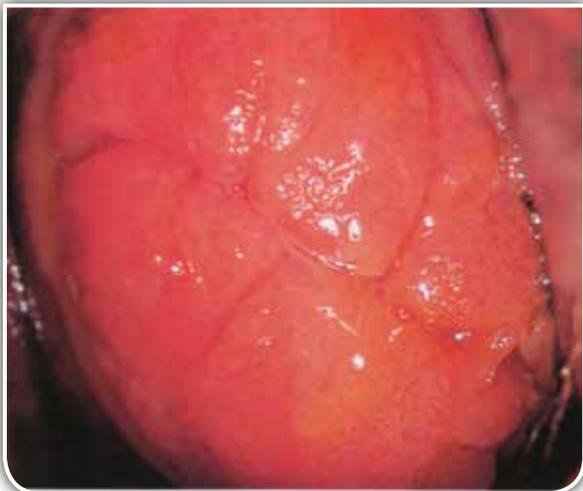
**5.25 Service di una giovane donna esposta a dietilstilbestrolo (continuazione)**



**C.** Ad alto ingrandimento a livello dell'epitelio bianco si apprezzano fine punteggiatura e mosaico; i vasi strettamente ammassati sono segno di metaplasia immatura più che di neoplasia intraepiteliale cervicale.



**D.** La cervice e la parte superiore della vagina sono rivestite da epitelio non glicogenato che delimita nettamente le aree di metaplasia.



### 5.26 Pseudopolipo cervicale

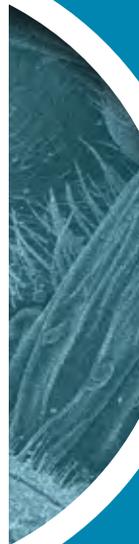
*Lo pseudopolipo è formato da epitelio colonnare che ricopre un'area circoscritta intorno all'ostio cervicale esterno, riccamente vascolarizzata e sporgente, in modo da assumere l'aspetto di un grosso polipo cervicale.*



## Bibliografia essenziale

- Adhikari P, Vietje P, Mount S. Premalignant and malignant lesions of the vagina. Mini-Symposium: Pathology of the Vulva and Vagina. diagnostic histopathology Elsevier Ltd. 2016; 23(1):28-34;
- 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>.
- 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.
- Chhieng D, Hui P (eds.), Cytology and Surgical Pathology of Gynecologic Neoplasms, Current Clinical Pathology, doi 10.1007/978-1-60761-164-6\_2, © Springer Science+Business Media, LLC 2011.
- Fedrizzi EN. Clinical Manifestations of Genital HPV Infection. Chapter from the book Human Papillomavirus and Related Diseases - From Bench to Bedside - A Clinical Perspective Downloaded from: <http://www.intechopen.com/books/human-papillomavirus-andrelated-diseases-from-bench-to-bedside-a-clinical-perspective>.
- Harmon ML. Premalignant and malignant squamous lesions of the vulva. Mini-Symposium: Pathology of the Vulva and Vagina. Diagnostic Histopathology 23:1. 2016 Elsevier Ltd.
- Léonard B, Kridelka F, Delbecqu K et al. A Clinical and Pathological Overview of Vulvar Condyloma Acuminatum, Intraepithelial Neoplasia, and Squamous Cell Carcinoma. BioMed Research International Volume 2014, Article ID 480573, 11 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/480573>.
- Management of vulvar intraepithelial neoplasia. Committee Opinion No. 675. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2016; 128:e178–82.
- 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.
- Palmer JE, Gillespie AM. Diagnosis and management of squamous-cell vulval carcinoma. *Trends in Urology Gynaecology & Sexual Health* March/April 2010; 20-25.
- 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.
- Reyes MC, Cooper K. An update on vulvar intraepithelial neoplasia: terminology and a practical approach to diagnosis. *J Clin Pathol* 2014; 67:290–294.
- 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*

  
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:** macrogoliglicerolo 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  $\geq 12$  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
<b>Cute</b>	
Interventi minori, ad es.: inserzione di aghi e interventi chirurgici di lesioni localizzate	2 g (circa ½ tubo da 5 g) oppure circa 1,5 g/10 cm <sup>2</sup> per 1-5 ore <sup>1)</sup>
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 <sup>2</sup> per un minimo di un'ora e un massimo di 5 ore <sup>1)</sup>
Interventi dermatologici su aree estese in ambito ospedaliero, per es.: innesti cutanei a spessore variabile	Circa 1,5-2 g/10 cm <sup>2</sup> per 2-5 ore <sup>1)</sup>
Cute degli organi genitali maschili Prima dell'iniezione di anestetici locali	1 g/10 cm <sup>2</sup> per 15 minuti
Cute degli organi genitali femminili Prima dell'iniezione di anestetici locali <sup>2)</sup>	1-2 g/10 cm <sup>2</sup> per 60 minuti
<b>Mucosa genitale</b>	
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 <sup>1) 3) 4)</sup>
Prima del <i>curettaggio</i> del canale cervicale	10 g di crema devono essere applicati nei fornicci vaginali laterali per 10 minuti
<b>Ulcere alle gambe</b>	
Solo pazienti adulti Detersione/sbrigliamento meccanico	Circa 1-2 g/10 cm <sup>2</sup> fino a un totale di 10 g sull'ulcere alle gambe <sup>3) 5)</sup> 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 <sup>2</sup> per 1 ora (vedere dettagli sotto)
Neonati e infanti da 0 a 2 mesi <sup>1) 2) 3)</sup>		Fino a 1 g e 10 cm <sup>2</sup> per 1 ora <sup>4)</sup>
Infanti da 3 a 11 mesi <sup>2)</sup>		Fino a 2 g e 20 cm <sup>2</sup> per 1 ora <sup>5)</sup>
Bambini piccoli e bambini da 1 a 5 anni		Fino a 10 g e 100 cm <sup>2</sup> per 1-5 ore <sup>6)</sup>
Bambini da 6 a 11 anni		Fino a 20 g e 200 cm <sup>2</sup> per 1-5 ore <sup>6)</sup>
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 cm<sup>2</sup> 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 macroglicerolo 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 <sup>1</sup>
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità <sup>1,2,3</sup>
Patologie dell'occhio			Irritazione corneale <sup>1</sup>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Porpora <sup>1</sup> , petecchia <sup>1</sup> (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 <sup>2,3</sup> Prurito al sito di applicazione <sup>2,3</sup> Eritema al sito di applicazione <sup>1,2,3</sup> Edema al sito di applicazione <sup>1,2,3</sup> Calore al sito di applicazione <sup>2,3</sup> Pallore al sito di applicazione <sup>1,2,3</sup>	Sensazione di bruciore <sup>1</sup> Irritazione al sito di applicazione <sup>3</sup> Prurito al sito di applicazione <sup>1</sup> Parestesia al sito di applicazione <sup>2</sup> , come formicolio Calore al sito di applicazione <sup>1</sup>	

*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](http://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 differite pertosse tetano-poliovirus inattivato-*Haemophilus influenzae b* o epatite B non influisce sui titoli anticorpali medi, sul tasso di sierconversione 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 prilocaina 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 differite pertosse tetano-poliovirus inattivato-*Haemophilus influenzae b* o epatite B non hanno influenzato i titoli anticorpali medi, il tasso di sierconversione, 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, biotrasformazione ed eliminazione** L'assorbimento sistemico di lidocaina e prilocaina 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 prilocaina rispetto a lidocaina, a causa di un volume di distribuzione maggiore e di una clearance più rapida. La via principale di eliminazione di lidocaina e prilocaina 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 lidocaina e prilocaina sia additiva.

**Cute intatta** Dopo applicazione sulla coscia negli adulti (60 g di crema su 400 cm<sup>2</sup> per 3 ore), l'entità dell'assorbimento è stata circa il 5% di lidocaina e prilocaina. 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 cm<sup>2</sup> 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 cm<sup>2</sup> ha portato a concentrazioni plasmatiche massime non superiori a 1,1 µg/mL di lidocaina e a 0,2 µg/mL di prilocaina.

**Mucosa genitale** Dopo un'applicazione di 10 g di EMLA per 10 minuti sulla mucosa vaginale, le concentrazioni plasmatiche massime di lidocaina e prilocaina (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 cm<sup>2</sup> per 30 minuti, le concentrazioni plasmatiche massime di lidocaina (intervallo: 0,05-0,25 µg/mL, un singolo valore di 0,84 µg/mL) e di prilocaina (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 cm<sup>2</sup>, le concentrazioni plasmatiche massime di lidocaina (0,19-0,71 µg/mL) e di prilocaina (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 cm<sup>2</sup> 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 lidocaina e dei suoi metaboliti monoglicinexilidide e 2,6-xilidina o di prilocaina e del suo metabolita orto-toluidina. La concentrazione plasmatica massima osservata per lidocaina, 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 prilocaina 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 cm<sup>2</sup> per 60 minuti una volta al giorno durante 10 giorni consecutivi, la concentrazione plasmatica massima media della somma delle concentrazioni di lidocaina e prilocaina 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 cm<sup>2</sup> determina un incremento della C<sub>max</sub> per la somma delle concentrazioni di lidocaina e prilocaina di 7,2 ng/mL. La somma delle concentrazioni plasmatiche massime di lidocaina e prilocaina 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 lidocaina e prilocaina 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 <sup>2</sup>	1 ora	135	107
3 - 12 mesi	2 g/16 cm <sup>2</sup>	4 ore	155	131
2 - 3 anni	10 g/100 cm <sup>2</sup>	2 ore	315	215
6 - 8 anni	10-16 g/100-160 cm <sup>2</sup> (1 g/10 cm <sup>2</sup> )	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, macrogoliglicerolo 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.



Aspen Italia, via A. Fleming 2, 37135 Verona

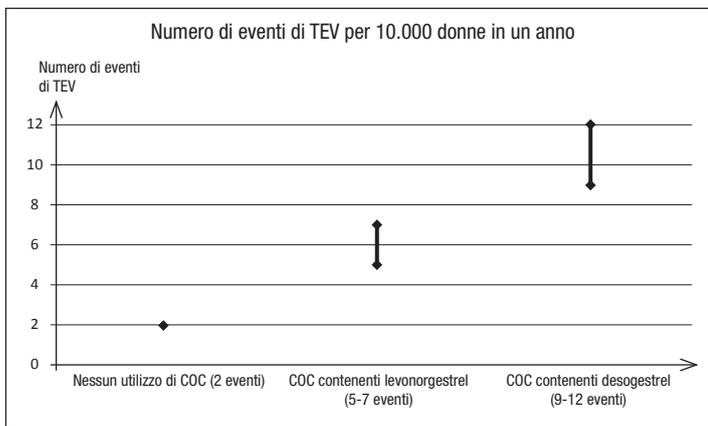
**1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** GRACIAL compresse. **2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** • ciascuna compressa di colore blu contiene 0,025 mg di desogestrel e 0,040 mg di etinilestradiolo. • ciascuna compressa di colore bianco contiene 0,125 mg di desogestrel e 0,030 mg di etinilestradiolo. 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 • dislipoproteinemia grave • 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, ormonodipendenti (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/partitaprevir/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 aumenta 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-

<sup>1</sup> 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.

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



conca dei suoi fattori di rischio sottostanti (vedere oltre). Si stima<sup>1</sup> 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 6<sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> )	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore	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 <sup>2</sup> )	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante nelle donne con altri fattori di rischio.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Emicrania	Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'uso di COC (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può rappresentare un motivo di interruzione immediata.
Altre condizioni mediche associate ad eventi vascolari avversi	Diabete mellito, iperomocisteinemia, valvulopatia e fibrillazione atriale, dislipoproteinemia e lupus eritematoso sistemico.

**Sintomi di TEA.** Nel caso si presentassero sintomi di questo tipo, le donne devono rivolgersi immediatamente a un operatore sanitario e informarlo che stanno assumendo un COC. I sintomi di incidente cerebrovascolare possono includere: - intorpidimento o debolezza improvvisa del viso, di un braccio o di una gamba, soprattutto su un lato del corpo; - improvvisa difficoltà a camminare, capogiri, perdita dell'equilibrio o della coordinazione; - improvvisa confusione, difficoltà di elocuzione o di comprensione; - improvvisa difficoltà a vedere con uno o con entrambi gli occhi, diploidia; - 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 orali 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 clinicamente 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 orali 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, rifabutinarifampicina, 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 (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-

**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 seguito<sup>1</sup>. 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

*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.*

**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](http://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 immodificato non viene escretto, 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

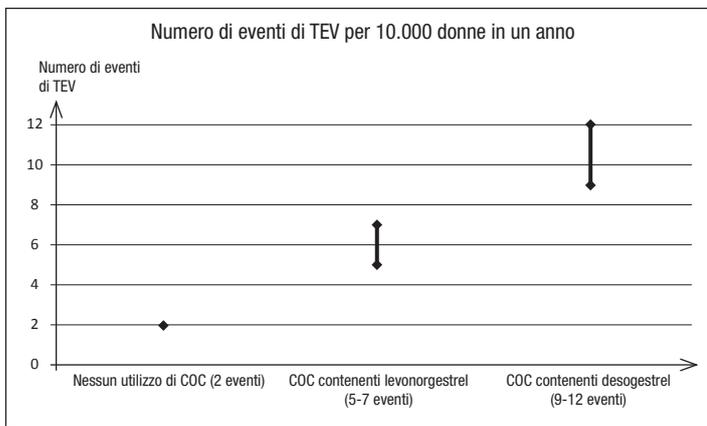


**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** Lucille, compresse rivestite con film. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** • ciascuna compressa gialla contiene 0,050 mg di desogestrel e 0,035 mg di etinilestradiolo; • ciascuna compressa rossa contiene 0,100 mg di desogestrel e 0,030 mg di etinilestradiolo; • ciascuna compressa bianca contiene 0,150 mg di desogestrel e 0,030 mg di etinilestradiolo. Eccipienti 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" (comprese gialle), "VR 2" (comprese rosse), "TR 5" (comprese bianche) e sono lisce sull'altro lato. **4. INFORMAZIONI CLINICHE 4.1 Indicazioni terapeutiche.** Contraccettivo orale. 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 uno 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 (comprese 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 (comprese 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 (comprese 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 peggiorata (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 peggiorata (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris) o Malattia cerebrovascolare – ictus in corso o peggiorata 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 • dislipoproteinemia grave • Pancreatite o storia di pancreatite se associata a grave ipertrigliceridemia. • Grave malattia epatica, in atto o peggiorata, fino a quando i valori della funzionalità epatica non sono tornati alla norma. • Tumori epatici, in atto o peggiorati (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, norgestomato 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

<sup>1</sup> 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.

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



**settimane.** • Circa 2 donne su 10.000 che non usano un COC e che non sono in gravidanza, svilupperanno una TEV in un periodo di un anno. In una singola donna, però, il rischio può essere molto superiore, a seconda dei suoi fattori di rischio sottostanti (vedere oltre). • Si stima che su 10.000 donne che usano un COC 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 <sup>2</sup> )	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore	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 <sup>2</sup> )	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante nelle donne con altri fattori di rischio.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Emicrania	Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'uso di COC (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può rappresentare un motivo di interruzione immediata.
Altre condizioni mediche associate ad eventi vascolari avversi	Diabete mellito, iperomocisteinemia, valvulopatia e fibrillazione atriale, dislipoproteinemica 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 pruriticidermia 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 intermenstruale 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. È 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, corticosurrenale 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 seguito<sup>1</sup>.

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

<sup>1</sup> 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](http://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- $\alpha$  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 escretto, 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)<sup>o</sup> ferro ossido giallo (E172)<sup>oo</sup> 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.

<sup>o</sup> solo nelle compresse con 0,100 mg desogestrel/0,030 mg etinilestradiolo (compresse rosse)

<sup>oo</sup> 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