

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

EVRA 203 mikrogram/24 timer + 33,9 mikrogram/24 timer depotplaster

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hvert 20 cm<sup>2</sup> depotplaster inneholder 6 mg norelgestromin (NGMN) og 600 mikrogram etinyløstradiol (EE).

Hvert EVRA depotplaster frigjør gjennomsnittlig 203 mikrogram NGMN og 33,9 mikrogram EE pr. 24 timer. Legemiddeleksponeringen er bedre beskrevet ved farmakokinetikkprofilen (se pkt. 5.2).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Depotplaster.

Tynt depotplaster av typen matrise, som består av tre lag.

Yttersiden av det øverste laget er beige og varmestemplet «EVRA».

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjon**

Prevensjonsmiddel for kvinner

EVRA er beregnet på kvinner i fertil alder. Sikkerhet og effekt er dokumentert hos kvinner fra 18 til 45 år.

Beslutningen om å foreskrive EVRA må vurdere den enkelte kvinnes nåværende risikofaktorer, spesielt de for venøs tromboembolisme (VTE) og hvordan faren for VTE med EVRA er sammenlignet med andre kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.3 og 4.4).

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

#### Dosering

For å oppnå maksimal prevensjonseffekt, må pasientene rådes til å anvende EVRA nøyaktig som anvist. For instruksjoner om hvordan sette i gang bruk, se "Hvordan begynne å bruke EVRA" nedenfor.

Det må bare brukes ett depotplaster om gangen.

Hvert brukte depotplaster fjernes og erstattes øyeblikkelig med et nytt på den samme ukedagen (utskiftningsdag) på dag 8 og dag 15 i syklusen. Utskiftning av depotplasteret kan finne sted når som helst på utskiftningsdagen. Den fjerde uken er depotplasterfri og begynner på dag 22.

En ny prevensjonssyklus begynner dagen etter avslutningen av den depotplasterfrie uken, og et EVRA depotplaster skal festes på selv om det ikke har vært noen bortfallsblødning eller om bortfallsblødningen ennå ikke har stoppet.

Under ingen omstendigheter må intervallet uten depotplaster mellom doseringssykluser være på mer enn 7 dager. Hvis det er mer enn 7 depotplasterfrie dager, er brukeren muligens ikke lenger beskyttet

mot graviditet. Et ikke-hormonelt prevensjonsmiddel må benyttes i tillegg i 7 dager. Risikoen for ovulasjon øker for hver dag som går utover den anbefalte perioden uten prevensjon. Hvis man har hatt samleie under en slik forlenget depotplasterfri periode, bør mulighet for graviditet vurderes.

### Spesielle populasjoner

#### *Kroppsvekt på 90 kg eller mer*

Effekten av prevensjonsmidlet kan være redusert hos kvinner som veier 90 kg eller mer.

#### *Redusert nyrefunksjon*

EVRA er ikke studert hos kvinner med redusert nyrefunksjon. Det er ikke nødvendig å justere dosen, men fordi det antydes i litteraturen at den ubundne fraksjonen av etinyløstradiol er høyere, bør EVRA brukes under regelmessig kontroll i denne pasientgruppen.

#### *Redusert leverfunksjon*

EVRA har ikke vært studert hos kvinner med redusert leverfunksjon. EVRA er kontraindisert hos kvinner med redusert leverfunksjon (se pkt. 4.3).

#### *Kvinner i menopause*

EVRA er ikke indisert hos kvinner i menopause og er ikke beregnet til bruk som hormonerstattende behandling.

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt har ikke blitt fastslått hos ungdom under 18 år. Det er ikke relevant å bruke EVRA hos barn og prepubertal ungdom.

### Administrasjonsmåte

EVRA skal festes på ren, tørr, hårløs og frisk hud uten rifter, på rumpeballen, magen, ytre overarm eller øvre del av brystkassen, på et sted der det ikke gnisser mot stramme klær. EVRA må ikke festes på brystene eller på hud som er rød, irritert eller har sår. Hvert påfølgende EVRA depotplaster skal festes på et nytt sted på huden for å unngå eventuell irritasjon, men kan likevel brukes innenfor samme del av kroppen.

Press depotplasteret fast og bestemt på plass, til kantene fester seg godt.

For å unngå interferens med depotplasterets klebende egenskaper, må det ikke brukes sminke, kremer, lotion, pudder eller andre produkter på det hudområdet der depotplasteret er eller snart vil bli festet.

Det anbefales at brukere sjekker depotplasteret sitt visuelt hver dag for å forsikre seg om at det er godt festet.

EVRA depotplaster skal ikke klippes, skades eller endres på noen måte da dette kan redusere prevensjonseffekten.

Brukte depotplastre må destrueres forsvarlig i henhold til instruksjonene under pkt. 6.6.

### Hvordan begynne å bruke EVRA

#### *Ingen tidligere bruk av hormonell antikonsepsjon i løpet av den siste syklusen*

Prevensjon med EVRA begynner på den første dagen av menstruasjonen. Ett enkelt depotplaster festes og brukes i en hel uke (7 dager). Det er ukedagen da det første depotplasteret festes (dag 1/startdag) som fastsetter de etterfølgende utskiftingsdagene. Utskiftingsdagen vil være denne ukedagen hver uke (syklus dag 8, 15, 22 og dag 1 i neste syklus). Det brukes ikke noe depotplaster i den fjerde uken fra og med dag 22.

Hvis behandlingen i syklus 1 starter etter første dag av menstruasjonen, bør det samtidig brukes et prevensjonsmiddel uten hormoner de første 7 påfølgende dager i den første behandlingssyklusen.

### *Overgang fra perorale kombinasjons-p-piller*

Behandling med EVRA skal begynne den første dagen med bortfallsblødning. Hvis det ikke oppstår bortfallsblødning innen 5 dager etter at den siste aktive pillen (med hormoner) er tatt, må man utelukke graviditet før man starter behandlingen med EVRA. Hvis behandling innledes senere enn første dag med bortfallsblødning, må det samtidig brukes et ikke-hormonbasert prevensjonsmiddel i 7 dager.

Hvis det går mer enn 7 dager etter at man har tatt den siste aktive prevensjonstabletten, kan kvinnen ha hatt eggløsning og bør derfor rådes til å konsultere lege før behandling med EVRA startes. Hvis samleie har funnet sted i en slik forlenget pillefri periode, bør mulighet for graviditet vurderes.

### *Overgang fra en metode som kun inneholder progestogen*

Kvinnen kan skifte når som helst fra en p-pille med kun progesteron (fra et implantat på dagen det fjernes, fra et injeksjonspreparat når neste injeksjon skal gjøres), men barriereprevensjon må brukes de første 7 dagene.

### *Etter provosert abort eller spontanabort*

Etter en provosert abort eller spontanabort før 20 ukers svangerskap, kan kvinnen begynne å bruke EVRA umiddelbart. I så fall er det ikke nødvendig med ekstra prevensjon. Vær oppmerksom på at eggløsning kan finne sted i løpet av 10 dager etter provosert abort eller spontanabort.

Etter en provosert abort eller spontanabort ved eller etter 20 ukers svangerskap, kan behandling med EVRA starte enten på dag 21 etter aborten eller på den første dagen av den første spontane menstruasjonen, avhengig av hva som kommer først. Forekomsten av eggløsning på dag 21 etter abort (ved 20 ukers svangerskap) er ukjent.

### *Etter fødsel*

Brukere som velger å ikke amme, bør ikke starte prevensjonsbehandling med EVRA før minst 4 uker etter fødselen. Ved start på et senere tidspunkt, bør kvinnen rådes til å bruke en barrieremetode i tillegg de første 7 dagene. Hvis samleie allerede har funnet sted, må graviditet utelukkes før behandlingen med EVRA starter, eller kvinnen må vente med å bruke preparatet til den første menstruasjonen inntreffer.

For kvinner som ammer, se pkt. 4.6.

### *Hva som må gjøres hvis depotplasteret løsner helt eller delvis*

Hvis depotplasteret løsner eller faller av, frigis det ikke tilstrekkelig av legemidlene.

Hvis EVRA bare løsner delvis:

- i under ett døgn (opptil 24 timer): Depotplasteret skal festes på nytt på samme sted eller skiftes ut med et nytt EVRA depotplaster øyeblikkelig. Det trengs ikke tilleggsprevensjon. Det neste EVRA depotplasteret skal settes på plass på den vanlige "utskiftningsdagen".
- i mer enn ett døgn (24 timer eller mer) eller hvis brukeren ikke vet når depotplasteret har løsnet, er det en mulighet for at brukeren ikke blir beskyttet mot graviditet. Brukeren skal avslutte den pågående prevensjonssyklusen og starte en ny syklus umiddelbart ved å sette på et nytt EVRA depotplaster. Det foreligger nå en ny "dag 1" og en ny "utskiftningsdag". Et ikke-hormonelt prevensjonsmiddel må benyttes i tillegg de første 7 dagene i den nye syklusen.

Et depotplaster bør ikke festes igjen hvis det ikke lenger er klebrig. Et nytt depotplaster bør festes umiddelbart. Det bør ikke brukes tape eller bandasjer til å holde depotplasteret på plass.

### *Når påfølgende "utskiftningsdager" av EVRA depotplaster er forsinket*

*Ved starten av en hvilken som helst depotplastersyklus (uke én/dag 1):*

Brukeren er muligens ikke beskyttet mot graviditet. Brukeren bør sette på det første depotplasteret i den nye syklusen så snart hun husker på det. Det foreligger nå en ny "utskiftningsdag" for depotplasteret, og en ny "dag 1". Et ikke-hormonelt prevensjonsmiddel må benyttes i tillegg de første 7 dagene i den nye syklusen. Hvis man har hatt samleie under en slik forlenget depotplasterfri periode,

bør mulighet for graviditet vurderes.

*Midt i syklusen (uke to/dag 8 eller uke tre/dag 15):*

- i ett eller to døgn (opptil 48 timer): Brukeren må sette på et nytt EVRA depotplaster øyeblikkelig. Det neste depotplasteret skal settes på plass på den vanlige "utskiftningsdagen". Hvis depotplasteret ble brukt på riktig måte i 7 dager før den første dagen man ikke brukte depotplasteret, er det ikke nødvendig med tilleggsprevensjon.
- i mer enn to døgn (48 timer eller mer): Brukeren er muligens ikke beskyttet mot graviditet. Brukeren skal stoppe den pågående prevensjonssyklusen og øyeblikkelig starte en ny fire-ukers syklus ved et sette på et nytt EVRA depotplaster. Det foreligger nå en ny "dag 1" og en ny "utskiftningsdag". Et ikke-hormonelt prevensjonsmiddel må benyttes i tillegg de første 7 dagene i den nye syklusen.

*Ved slutten av syklusen (uke fire/dag 22)*

- Hvis depotplasteret ikke er blitt fjernet i begynnelsen av uke 4 (dag 22), må det fjernes så raskt som mulig. Den neste syklusen skal starte på den vanlige "utskiftningsdagen", som er dagen etter dag 28. Det trengs ikke tilleggsprevensjon.

#### Justering av utskiftningsdag

For å utsette en menstruasjonssyklus én gang, må kvinnen bruke et nytt depotplaster i begynnelsen av uke 4 (dag 22) uten å gjøre bruk av en depotplasterfri periode. Det kan oppstå gjennombruddsblødning eller spotting. Etter 6 sammenhengende uker med depotplaster, bør man la være å bruke depotplasteret i 7 dager. Deretter gjenopptas vanlig bruk av EVRA.

Hvis brukeren ønsker å bytte til en annen utskiftningsdag, skal den pågående syklusen fullføres og det tredje depotplasteret fjernes på riktig dag. I løpet av den depotplasterfrie uken kan det velges en ny utskiftningsdag ved å sette på det første depotplasteret for den neste syklusen første gang man kommer til den ønskede ukedagen. Det må under ingen omstendigheter skje at man går mer enn 7 påfølgende dager uten depotplaster. Jo kortere det depotplasterfrie intervallet er, jo større er risikoen for at brukeren ikke får noen blødning, og det er økt risiko for gjennombruddsblødning og spotting under etterfølgende behandlingssyklus.

#### I tilfeller med lettere hudirritasjon

Hvis bruk av depotplasteret fører til ubehagelig irritasjon, kan det festes et nytt depotplaster på et nytt sted fram til neste utskiftningsdag. Det må bare brukes ett depotplaster om gangen.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Kombinert hormonell prevensjon (CHC) må ikke brukes ved følgende tilstander. Hvis noen av disse tilstandene skulle inntre ved bruk av EVRA, seponeres behandlingen straks.

- Forekomst av eller risiko for venøs tromboembolisme (VTE)
  - Venøs tromboembolisme – nåværende (på antikoagulerende midler) eller tidligere (f.eks. dyp venøs trombose (DVT) eller lungeembolisme (PE)).
  - Kjent arvelig eller tilegnet predisposisjon for venøs tromboembolisme, for eksempel APC-resistens (inkludert Faktor V Leiden), antitrombin-III-mangel, protein-C-mangel, protein-S-mangel.
  - Omfattende kirurgi med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4)
  - En høy risiko for venøs tromboembolisme på grunn av tilstedeværelsen av flere risikofaktorer (se pkt. 4.4)
- Forekomst av eller risiko for arteriell tromboembolisme (ATE)
  - Arteriell tromboembolisme – nåværende arteriell tromboembolisme, tidligere arteriell tromboembolisme (f.eks. hjerteinfarkt) eller prodromal tilstand (f.eks. angina pectoris).
  - Cerebrovaskulær sykdom – nåværende slag, tidligere slag eller prodromal tilstand (f.eks. drypp, TIA).
  - Kjent arvelig eller tilegnet predisposisjon for arterielle tromboembolisme, for eksempel hyperhomocysteinemi og antifosfolipidantistoffer (antikardiolipinantistoffer, lupusantikoagulanter).

- Tidligere migrene med fokalnevrologiske symptomer.
- En høy risiko for arteriell tromboembolisme på grunn av flere risikofaktorer (se pkt. 4.4) eller på grunn av tilstedeværelsen av én alvorlig risikofaktor som:
  - diabetes mellitus med vaskulære symptomer
  - alvorlig hypertensjon
  - alvorlig dyslipoproteinemi
- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Kjent eller mistenkt brystkarsinom
- Karsinom i livmoren eller andre kjente eller mistenkte østrogenavhengige neoplasmer
- Unormal leverfunksjon forbundet med akutt eller kronisk hepatocellulær sykdom
- Hepatiske adenomer eller karsinomer
- Ikke diagnostisert abnorm genitalblødning
- Samtidig bruk av legemidler inneholdende ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir (se pkt. 4.4 og 4.5)

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

##### Advarsler

Hvis noen av tilstandene eller risikofaktorene som er nevnt over, er tilstede, må egnetheten til EVRA drøftes med kvinnen.

Ved forverring av, eller første tegn på noen av disse tilstandene eller risikofaktorene skal kvinnen rådes til å ta kontakt med legen sin for å avgjøre om bruken av EVA skal seponeres.

Det foreligger ingen klinisk evidens for at et depotplaster på noen måte er tryggere enn kombinasjons-p-piller.

EVRA er ikke indisert ved graviditet (se pkt. 4.6).

##### Risikoer ved venøs tromboembolisme (VTE)

Bruken av enhver kombinert hormonell prevensjon (CHC) øker risikoen for venøs tromboembolisme (VTE) sammenlignet med ikke å bruke det. **Produkter som inneholder levonorgestrel, norgestimant eller noretisteron er forbundet med den laveste risikoen for VTE. Andre produkter som EVRA kan ha opptil to ganger denne risikoen. Beslutningen om å bruke noe annet produkt enn det med lavest VTE-risiko må tas etter å ha drøftet dette med kvinnen for å sikre at hun forstår risikoen for VTE med EVRA, hvordan hennes nåværende risikofaktorer påvirker denne risikoen og at hennes VTE-risiko er høyest ved bruk det første året. Det finnes også noe dokumentasjon som viser at risikoen øker når CHC startes på nytt etter en pause på 4 uker eller mer.**

Blant kvinner som ikke bruker kombinert hormonell prevensjon og som ikke er gravide, vil cirka 2 av 10 000 utvikle en VTE i løpet av ett år. Hos hver enkelt kvinne kan risikoen imidlertid være langt høyere, avhengig av hennes underliggende risikofaktorer (se under).

Det er anslått at av 10 000 kvinner som bruker en lav dose kombinert hormonell prevensjon som inneholder levonorgestrel, vil cirka 6<sup>1</sup> utvikle en VTE i løpet av ett år. Studier har antydnet at forekomsten av VTE hos kvinner som bruker EVRA, er opptil 2 ganger høyere enn for brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel. Dette tilsvarer cirka 6 til 12 VTE-er på ett år av 10 000 kvinner som bruker EVRA.

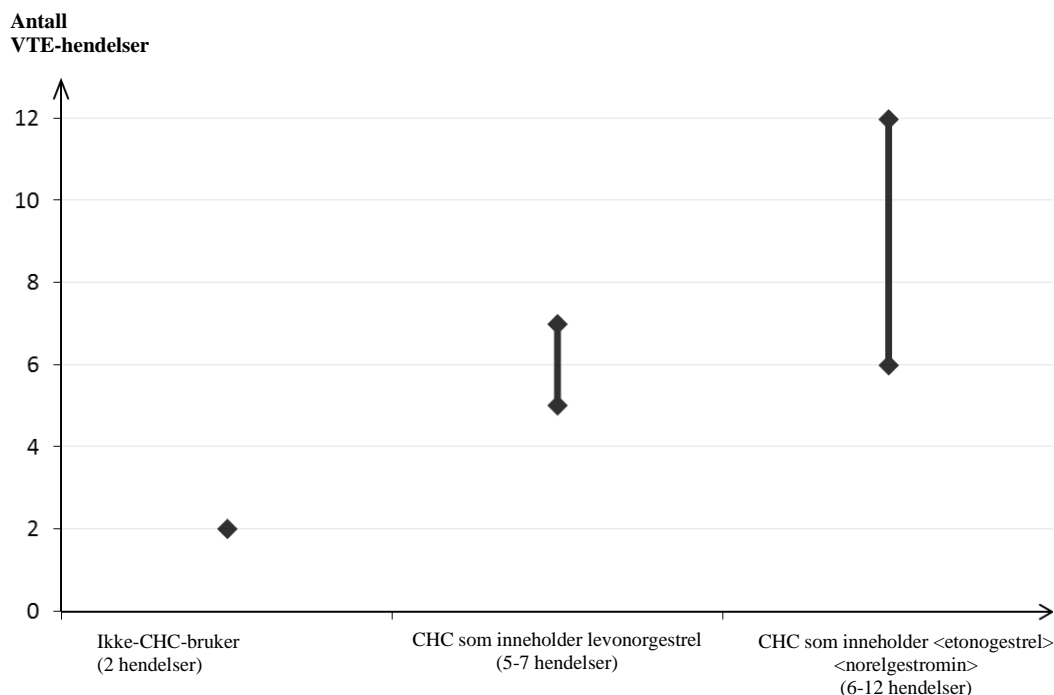
I begge tilfeller er antallet VTE-er per år færre enn antallet forventet under graviditet eller i barselstiden.

---

<sup>1</sup> Midtpunkt i området 5–7 per 10 000 WY basert på en relativ risiko for CHC-er som inneholder levonorgestrel kontra ikke-bruk på omkring 2,3 til 3,6

VTE kan være dødelig i 1-2 % av tilfellene.

### Antall VTE-hendelser per 10 000 kvinner på ett år



Ekstremt sjeldent er trombose rapportert å forekomme hos CHC-brukere i andre blodkar, f.eks. lever-, krøs, nyre- eller netthinnevener og -arterier.

#### Risikofaktorer for VTE

Risikoen for komplikasjoner ved venøs tromboembolisme hos brukere av kombinert hormonell prevensjon kan øke betraktelig hos en kvinne med tillegg av risikofaktorer, spesielt hvis det er flere risikofaktorer (se tabell).

EVRA er kontraindisert hvis en kvinne har flere risikofaktorer som gir henne høy risiko for venetrombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinne har mer enn én risikofaktor, er det mulig at økningen i risiko er større enn summen av de individuelle faktorene – i så fall må hennes totale risiko for VTE vurderes. Hvis balansen mellom fordeler og risikoer anses å være negativ, må ikke en kombinert hormonell foreskrives (se pkt. 4.3).

**Tabell: Risikofaktorer for VTE**

Risikofaktor	Kommentar
Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) over 30 kg/m <sup>2</sup> )	Risiko øker kraftig når BMI øker. Spesielt viktig å vurdere om andre risikofaktorer også er tilstede.
Langvarig immobilisering, omfattende kirurgi, all kirurgi på ben eller bekken, nevrokirurgi eller stort traume  Merk: midlertidig immobilisering, inkludert flyreise > 4 timer kan også være en risikofaktor for VTE, spesielt hos kvinner med andre risikofaktorer	I disse situasjonene anbefales det å seponere bruken av plasteret (minst fire uker i forveien i tilfelle av elektiv kirurgi) og at den ikke gjenopptas før to uker etter fullstendig remobilisering. En annen prevensjonsmetode må brukes for å unngå utilsiktet graviditet. Antitrombotisk behandling skal vurderes hvis EVRA ikke har blitt seponert på forhånd.

Positiv familiehistorikk (venøs tromboembolisme noen gang hos et søsken eller en forelder, spesielt relativt tidlig i livet)	Hvis en arvelig predisposisjon mistenkes, må kvinnen henvises til en spesialist for råd før det besluttes å bruke noen kombinert hormonell prevensjon.
Annen medisinsk tilstand forbundet med VTE	Kreft, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk uraemicum-syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsykdom (Chrons sykdom eller ulcerøs kolitt) og sigdcellesykdom.
Aldring	Spesielt eldre enn 35 år.

Det er ingen enighet om den mulige rollen til åreknuter og overfladisk tromboflebitt i debuten eller progresjonen av venøs trombose.

Den økte risikoen for tromboembolisme ved graviditet og spesielt de første seks ukene av barselstiden, må vurderes (for informasjon om "Graviditet og amming" kan du se pkt. 4.6).

#### *Symptomer på VTE (dyp venetrombose og lungeemboli)*

Ved forekomst av symptomer skal kvinner rådes til å søke akutt medisinsk hjelp og å informere helsepersonen om at hun tar en kombinert hormonell prevensjon.

Symptomer på dyp venetrombose (DVT) kan omfatte:

- unilateral hevelse i ben og/eller fot eller langs en vene i benet
- smerte eller ømhet i benet som kun føles ved å stå oppreist eller å gå
- økt varme i det berørte benet. Rød eller misfarget hud på benet.

Symptomer på lungeemboli (PE) kan omfatte:

- plutselig og uforklarlig kortpustethet eller rask pusting
- plutselig hoste som kan være forbundet med hemoptyse
- skarp brystsmerte
- alvorlig svimmelhet
- rask eller uregelmessig hjerterytme

Noen av disse symptomene (f.eks. "kortpustethet", "hoste") er ikke-spesifikke og kan mistolkes som vanligere eller mindre alvorlige hendelser (f.eks. luftveisinfeksjoner).

Andre tegn på vaskulær okklusjon kan omfatte: plutselig smerte, hevelse og lett blå misfarging av en ekstremitet.

Hvis okklusjonen forekommer i øyet, kan symptomer strekke seg fra smertefritt, uklart syn som kan utvikle seg til tap av synet. Noen ganger kan tap av syn oppstå nesten umiddelbart.

#### Risiko for arteriell tromboembolisme (ATE)

Epidemiologiske studier har assosiert bruken av CHC-er med en økt risiko for arteriell tromboembolisme (hjerteinfarkt) eller for cerebrovaskulært uhell (f.eks. drypp, slag). Arteriell tromboembolisme kan være dødelige.

#### *Risikofaktorer for ATE*

Risikoen for komplikasjoner ved arteriell tromboembolisme eller ved et cerebrovaskulært uhell hos brukere av kombinert hormonell prevensjon øker hos kvinner med risikofaktorer (se tabell). EVRA er kontraindisert hvis en kvinne har én alvorlig risikofaktor eller flere risikofaktorer for ATE som gir henne høy risiko for arteriell trombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinne har flere risikofaktorer, er det mulig at økningen i risiko er større enn summen av de individuelle faktorene – i så fall bør hennes totale risiko vurderes. Hvis balansen mellom fordeler og risikoer anses å være negativ, må ikke kombinert hormonell prevensjon foreskrives (se pkt. 4.3).

**Tabell: Risikofaktorer for ATE**

Risikofaktor	Kommentar
Aldring	Spesielt eldre enn 35 år.
Røyking	Kvinner bør rådes til ikke å røyke hvis de ønsker å bruke en kombinert hormonell prevensjon. Kvinner over 35 som fortsetter å røyke, bør rådes sterkt til å bruke en annen prevensjonsmetode.
Hypertensjon	
Fedme (kroppsmasseindeks over 30 kg/m <sup>2</sup> )	Risiko øker kraftig når BMI øker. Spesielt viktig å vurdere om andre risikofaktorer også er tilstede.
Positiv familiehistorikk (arteriell tromboembolisme noen gang hos et søsken eller en forelder, spesielt relativt tidlig i livet, f.eks. før 50 år).	Hvis en arvelig predisposisjon mistenkes, må kvinnen henvises til en spesialist for råd før det besluttes å bruke noen kombinert hormonell prevensjon.
Migrene	En økning i frekvens eller alvorlighetsgrad av migrene under kombinert hormonell prevensjon bruk (som kan være prodormal for en cerebrovaskulær hendelse) kan være en grunn til umiddelbar seponering.
Andre medisinske tilstander forbundet med negative vaskulære hendelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjerteklaffsykdom og forkammerflimmer, dyslipoproteinemi og systemisk lupus erythematosus.

#### *Symptomer på ATE*

Ved forekomst av symptomer skal kvinner rådes til å søke akutt medisinsk hjelp og å informere helsepersonen om at hun tar kombinert hormonell prevensjon.

Symptomer på et cerebrovaskulært uhell kan omfatte:

- plutselig nummenhet eller svakhet i ansiktet, armen eller benet, spesielt på én side av kroppen
- plutselige vanskeligheter med å gå, svimmelhet, tap av balanse eller koordinasjon
- plutselig forvirring, problemer med å snakke eller å forstå
- plutselig problem med å se på det ene eller begge øynene
- plutselig, alvorlig eller langvarig hodepine uten kjent årsak
- tap av bevissthet eller besvimelse med eller uten anfall

Midlertidige symptomer antyder at hendelsen er et drypp (TIA).

Symptomer på hjerteinfarkt (MI) kan omfatte:

- smerte, ubehag, trykk, tyngde, følelse av klemming eller fullhet i brystet, armen eller under brystbenet
- ubehag som stråler fra ryggen, kjeven, halsen, armen, magen
- følelse av å være mett, ha fordøyelsesproblemer eller kvalning
- svette, kvalme, oppkast eller svimmelhet
- ekstrem svakhet, angst eller kortpustethet
- rask eller uregelmessig hjerterytme

Kvinner som bruker kombinerte antikonsepsjonsmidler må rådes på det sterkeste til å kontakte lege ved mulige symptomer på trombose. Ved mistanke om eller bekreftet trombose, må bruken av hormonbasert prevensjonsmiddel seponeres. Egnert alternativ prevensjon må benyttes på grunn av den teratogene effekten som behandling med antikoagulerende midler (kumariner) har.

#### Svulster

En økt fare for cervikalcancer ved langtidsbruk av perorale kombinasjons-p-piller er rapportert i noen epidemiologiske studier, men det er fortsatt omdiskutert hvorvidt disse funnene kan være et resultat av seksuell adferd eller andre faktorer som for eksempel humant papillomvirus (HPV).



En meta-analyse av 54 epidemiologiske studier har rapportert at det er en noe økt relativ risiko (RR = 1,24) for å få diagnostisert brystkreft hos kvinner som bruker perorale kombinasjons-p-piller. Den økte risikoen forsvinner gradvis i løpet av 10 år etter avsluttet bruk av perorale kombinasjons-p-piller. Siden brystkreft sjelden forekommer hos kvinner under 40 år, er det noe økte antallet brystkreftdiagnoser hos kvinner som bruker eller nylig har brukt perorale kombinasjon-p-piller lite i forhold til den generelle risikoen for brystkreft. Brystkreft som er diagnostisert hos kvinner som bruker eller har brukt p-piller har en tendens til å være mindre klinisk framskreden enn kreft diagnostisert hos kvinner som aldri har brukt p-piller. Det observerte mønsteret for økt risiko kan skyldes at brystkreft diagnostiseres tidligere hos kvinner som bruker en peroral kombinasjons-p-pille, de biologiske virkningene av den eller en kombinasjon av begge disse faktorene.

I sjeldne tilfeller er det rapportert godartede levertumorer, og enda sjeldnere ondartede levertumorer hos kvinner som bruker perorale kombinasjons-p-piller. I isolerte tilfeller har disse tumorene ført til livstruende intra-abdominale blødninger. En levertumor må derfor vurderes som differensialdiagnose hvis alvorlig smerte i øvre abdomen, forstørret lever eller tegn på intra-abdominal blødning forekommer hos kvinner som bruker EVRA.

#### ALAT-økninger

I kliniske studier med pasienter behandlet for hepatitt C-virusinfeksjoner (HCV) med legemidler inneholdende ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin, forekom transaminase (ALAT)-økninger over 5 ganger øvre normalgrense (ULN) signifikant hyppigere hos kvinner som brukte etinyløstradiolholdige legemidler slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.3 og 4.5).

#### Psykiatriske lidelser

Nedstemthet og depresjon er velkjente bivirkninger ved bruk av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.8). Depresjon kan være alvorlig og er en velkjent risikofaktor for selvmordsrelatert atferd og selvmord. Kvinner bør rådes til å kontakte lege ved humørendringer og depressive symptomer, selv kort tid etter oppstart av behandlingen.

#### Andre tilstander

- Prevensjonen kan være mindre effektiv hos kvinner som veier 90 kg eller mer (se pkt. 4.2 og 5.1).
- Kvinner med hypertriglyseridemi eller med en familiær historie for dette, kan ha økt risiko for pankreatitt ved bruk av kombinerte antikonsepsjonsmidler.
- Selv om det er rapportert små økninger i blodtrykket hos mange kvinner som tar hormonbaserte prevensjonsmidler, er klinisk relevante tilfeller sjeldne. En definitiv sammenheng mellom bruk av hormonbaserte prevensjonsmidler og klinisk hypertensjon er ikke klarlagt. Hvis konstant økt blodtrykk eller en klinisk signifikant økning i blodtrykket ikke responderer adekvat på blodtrykksenkende behandling hos kvinner med preeksisterende hypertensjon, må bruken av det kombinerte antikonsepsjonsmidlet seponeres. Bruken av kombinert antikonsepsjonsmiddel kan gjenopptas hvis normotensive verdier kan oppnås ved antihypertensiv behandling.
- Det er rapportert at følgende tilstander kan forekomme eller forverres både ved graviditet og ved bruk av perorale kombinasjons-p-piller, men en sammenheng med bruken av perorale kombinasjons-p-piller er ikke påvist: Ikterus og/eller pruritus relatert til kolestase, galleblæresykdom, inkludert kolecystitt og gallestein, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk uremisk syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis, otosklerose-relatert hørselstap.
- Akutt eller kronisk forstyrrelse av leverfunksjon krever at behandlingen med kombinerte antikonsepsjonsmidler avbrytes inntil leverfunksjonsverdiene er normale igjen. Tilbakevending av kolestaserelatert pruritus som tidligere har forekommet under graviditet eller ved tidligere bruk av kjønnshormoner krever at bruken av kombinerte hormonbaserte antikonsepsjonsmidler avbrytes.
- Selv om hormonbaserte prevensjonsmidler kan påvirke perifer insulinresistens og glukosetoleranse, finnes det ikke evidens for at det er nødvendig å endre den terapeutiske behandlingen hos diabetikere som bruker kombinerte antikonsepsjonsmidler. Diabetikere må imidlertid observeres nøye, særlig i begynnelsen av behandlingen med EVRA.

- Forverring av endogen depresjon, epilepsi, Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt har vært rapportert ved bruk av perorale kombinasjons-p-piller.
- Kloasme kan forekomme ved bruk av hormonbaserte prevensjonsmidler, særlig hos kvinner som tidligere har hatt chloasma gravidarum. Kvinner med kloasmetendens bør unngå sollys og ultrafiolett stråling når de bruker EVRA. Kloasme leges ikke alltid helt.

#### Medisinsk undersøkelse/konsultasjon

Før start eller gjenstart av EVRA skal det tas en fullstendig medisinsk historikk (inkludert familiehistorikk) og graviditet må utelukkes. Blodtrykket skal måles, og en fysisk undersøkelse skal utføres i henhold til kontraindikasjonene (se pkt. 4.3) og advarslene (se pkt. 4.4). Det er viktig å henlede kvinnens oppmerksomhet mot informasjonen om venøs og arteriell trombose, inkludert risikoen ved EVRA sammenlignet med andre kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, symptomene på CTE og ATE, de kjente risikofaktorene og hva som må gjøres hvis en trombose mistenkes.

Kvinnen skal også instrueres om å lese pakningsvedlegget nøye og følge rådene som gis. Frekvensen og typen av undersøkelser skal være basert på etablerte praksisretningslinjer og tilpasses til den individuelle kvinnen.

Kvinnen bør informeres om at orale prevensjonsmidler ikke beskytter mot HIV-infeksjoner (AIDS) og andre seksuelt overførbare sykdommer.

#### Uregelmessige blødninger

Uregelmessige blødninger (spotting eller gjennombruddsblødning) kan forekomme ved bruk av alle kombinerte hormonbaserte prevensjonsmidler, særlig i løpet av de første månedene preparatet tas. Av den grunn er en medisinsk vurdering av eventuelle uregelmessige blødninger kun nyttig etter en tilpasningsperiode på ca. tre sykluser. Hvis uregelmessige blødninger er vedvarende eller inntreffer etter sykluser som før var regelmessige, samtidig som EVRA er brukt i samsvar med anbefalt fremgangsmåte, må man regne med at blødningen ikke skyldes bruk av EVRA. Det må vurderes om ikke-hormonelle faktorer kan være årsaken, og sykdommer eller graviditet må utelukkes. Utskrapning kan også komme på tale. Hos noen kvinner kan bortfallsblødninger utebli i denne depotplasterfrie perioden. Hvis EVRA tas i henhold til retningslinjene beskrevet i pkt. 4.2, er det lite sannsynlig at kvinnen er gravid. Hvis EVRA ikke er tatt i henhold til disse retningslinjene før den første uteblitte bortfallsblødningen eller ved to uteblitte bortfallsblødninger, må graviditet utelukkes før bruken av EVRA fortsettes.

Noen kvinner kan få amenoré eller oligomenoré etter å ha seponert et hormonbasert prevensjonsmiddel, særlig når slike tilstander forelår i utgangspunktet.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Merk: Produktinformasjon for andre samtidige legemidler må konsulteres for å identifisere potensielle interaksjoner.

#### Farmakodynamiske interaksjoner

Samtidig bruk av legemidler inneholdende ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir, med eller uten ribavirin, kan øke risikoen for ALAT-økninger (se pkt. 4.3 og 4.4). EVRA-brukere må derfor bytte til en alternativ prevensjonsmetode (f.eks. prevensjon med kun progestagen eller ikke-hormonelle metoder) før oppstart av behandling med denne legemiddelkombinasjonen. Bruk av EVRA kan startes igjen 2 uker etter fullført behandling med denne legemiddelkombinasjonen.

#### Andre legemidlers effekt på EVRA

Interaksjoner kan forekomme med legemidler som induserer mikrosomale enzymer, som kan gi økt clearance av kjønns hormoner, og som kan føre til gjennombruddsblødning og/eller sviktende prevensjon. Følgende interaksjoner har blitt rapportert i litteraturen.

Substanser som øker clearance av CHC-er (reduisert effekt av CHC-er forårsaket av enzyminduksjon), f.eks.:

Barbiturater, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin, modafinil og HIV-legemidlene ritonavir, nevirapin og efavirenz, og muligens også felbammat, griseofulvin, okskarbazepin, topirammat og produkter som inneholder urtemidlet johannesurt (*hypericum perforatum*).

*Håndtering*

Enzyminduksjon kan observeres etter noen få dagers behandling. Maksimal enzyminduksjon blir vanligvis sett etter ca. 10 dager, men kan opprettholdes i minst 4 uker etter avslutning av legemiddelterapi.

***På kort sikt***

En kvinne som får korttidsbehandling med legemidler som induserer legemiddelmetaboliserende leverenzymmer eller enkeltvirkestoffer som induserer disse enzymene, må midlertidig bruke en barrieremetode i tillegg til EVRA, dvs. i løpet av den tiden det andre legemidlet brukes og 28 dager etter at det er avsluttet.

Hvis det andre legemidlet brukes utover slutten av treukersperioden med plaster, skal neste depotplaster settes på uten den vanlige depotplasterfrie perioden.

***På lang sikt***

Hos kvinner som får langtidsbehandling med enzyminduserende virkestoffer, anbefales bruk av en annen pålitelig ikke-hormonell prevensjonsmetode.

Substanser med variable effekter på clearance av CHC-er

Når de gis samtidig med CHC-er, kan mange kombinasjoner av HIV-proteasehemmere og ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere, inkludert kombinasjoner med HCV-hemmere, øke eller redusere plasmakonsentrasjonen av østrogen eller progestiner. Netto effekt av disse endringene kan være klinisk relevant i noen tilfeller.

Forskrivningsinformasjonen til HIV-legemidler som brukes samtidig bør derfor leses for å identifisere mulige interaksjoner og tilhørende anbefalinger. I tvilstilfeller bør en barrieremetode brukes som tilleggsprevensjon hos kvinner som får behandling med proteasehemmere eller ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere.

Hemming av etinyløstradiolmetabolisme

Etoricoxib er vist å øke plasmanivået av etinyløstradiol (50 til 60 %) når det tas samtidig med et oralt trefaseprevensjonsmiddel. Det antas at etoricoxib øker etinyløstradiolnivået fordi det hemmer sulfotransferaseaktivitet og dermed hemmer etinyløstradiolmetabolisme.

EVRA's effekt på andre legemidler

Hormonelle prevensjonsmidler kan påvirke metabolismen til visse andre aktive substanser. Følgelig kan plasma- og vevskonsentrasjoner øke (f.eks. ciklosporin). Dosejustering av legemiddel som brukes samtidig kan være nødvendig.

Lamotrigin: Kombinerte hormonbaserte prevensjonsmidler er vist å signifikant redusere plasmakonsentrasjonen av lamotrigin når de gis samtidig, sannsynligvis som følge av induksjon av lamotriginglukuronidering. Dette kan redusere anfallskontrollen, og justering av lamotrigindosen kan derfor være nødvendig.

Laboratorietester

Bruk av prevensjonsmidler som er steroider kan påvirke resultatene av visse laboratorietester, inkludert biokjemiske parametere av lever-, skjoldbruskkjertel-, binyre- og nyrefunksjon, plasmanivåer av (transport-) proteiner, f. eks. kortikosteroidbindende globulin og lipid-/lipoproteinfraksjoner, parametere for karbohydratmetabolismen og parametere for koagulasjon og fibrinolyse. Endringene holder seg vanligvis innenfor normalområdet for laboratorieverdiene.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

EVRA er ikke indisert ved graviditet.

Epidemiologiske studier har ikke vist økt risiko for medfødte misdannelser hos barn født av kvinner som brukte kombinerte orale prevensjonsmidler før graviditeten. De fleste nyere studier viser heller ingen teratogen effekt hvis kombinerte orale prevensjonsmidler av vanlig type ble tatt på et tidlig tidspunkt under graviditeten.

Begrensede data på utfallet av graviditeter hos kvinner som brukte EVRA gir ikke grunnlag for konklusjoner vedrørende dets sikkerhet under graviditet.

Dyrestudier har vist bivirkninger under graviditet og amming (se pkt. 5.3). Basert på disse dyredataene kan bivirkninger grunnet hormonelle effekter av virkestoffene ikke utelukkes. Generell erfaring med kombinerte orale prevensjonsmidler under graviditet har imidlertid ikke gitt holdepunkter for reelle bivirkninger hos mennesker.

Hvis graviditet inntreffer under bruk av EVRA, må behandlingen med EVRA umiddelbart seponeres.

Den økte risikoen for VTE i barselstiden bør vurderes dersom behandling med EVRA gjenopptas (se pkt. 4.2 og 4.4).

### Amming

Kombinerte hormonbaserte prevensjonsmidler kan innvirke på amming, idet de kan redusere mengden av og endre sammensetningen på melken. Derfor bør bruk av EVRA vanligvis ikke anbefales før kvinnen har sluttet å amme.

### Fertilitet

Kvinner kan oppleve forsinket befruktning etter seponering av EVRA.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

EVRA har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene i kliniske studier var hodepine, kvalme og brystømhet. Henholdsvis 21,0 %, 16,6 % og 15,9 % av pasientene opplevde dette. Bivirkninger som kan oppstå i begynnelsen av behandlingen men vanligvis avtar etter de første tre syklusene er spotting, brystømhet og kvalme.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

En økt risiko for arterielle og venøse trombotiske og tromboemboliske hendelser, inkludert hjerteinfarkt, slag, drypp, venøs trombose og lungeemboli er sett hos kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som drøftes i større detalj i pkt. 4.4.

### Bivirkningsliste i tabellform

Sikkerhet ble undersøkt hos 3322 seksuelt aktive kvinner som deltok i tre kliniske fase III-studier, designet for å vurdere prevensjonseffekt. Disse forsøkspersonene fikk seks eller 13 sykluser med prevensjon (EVRA eller oralt sammenligningspreparat), hvor de tok minst én dose med studielegemidlet og genererte sikkerhetsdata. Tabell 1 nedenfor viser bivirkninger rapportert i kliniske studier og etter markedsføring. MedDRA frekvenskonvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

**Tabell 1: Frekvens av bivirkninger**

<b>Organklassesystem</b> Frekvens	<b>Bivirkning</b>
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	
vanlige	(Vulvo)vaginal mykotisk infeksjon Vaginal candida-infeksjon
sjeldne	Pustuløst utslett* Pustler på administrasjonsstedet
<b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b>	
sjeldne	Hepatiske neoplasmer**† Brystkreft**† Cervikskarsinom**† Hepatiske adenomer**† Uterin leiomyom Fibroadenomer i brystene
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	
mindre vanlige	Hypersensitivitet
sjeldne	Anafylaktisk reaksjon*
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
mindre vanlige	Hyperkolesterolemi Væskeretensjon Økt appetitt
sjeldne	Hyperglykemi* Insulinresistens*
<b>Psykiatriske lidelser</b>	
vanlige	Humørsvingninger, affektive lidelser og angstlidelser
mindre vanlige	Søvnløshet Nedsatt libido
sjeldne	Sinne* Frustrasjon* Økt libido
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
svært vanlige	Hodepine
vanlige	Migrene Svimmelhet
sjeldne	Cerebralt infarkt**† Cerebral blødning**† Unormal smak*
<b>Øyesykdommer</b>	
sjeldne	Intoleranse overfor kontaktlinser*
<b>Hjertesykdommer</b>	
sjeldne	Arteriell tromboembolisme (Akutt) myokardinfarkt**†
<b>Karsykdommer</b>	
mindre vanlige	Hypertensjon

sjeldne	Hypertensiv krise* Arteriell trombose**† Venøs trombose**† Trombose*† Venøs tromboembolisme
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
sjeldne	Lunge(arterie)trombose*† Lungeemboli†
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
svært vanlige	Kvalme
vanlige	Abdominal smerte Oppkast Diaré Abdominal distensjon
sjeldne	Kolitt*
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	
sjeldne	Kolecystitt Gallestenslidelse† Leverlesjon* Kolestatisk gulsott**† Kolestase*†
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
vanlige	Akne Utslett Kløe Hudreaksjoner Hudirritasjoner
mindre vanlige	Alopesi Allergisk dermatitt Eksem Fotosensitivitetsreaksjon Kontaktdermatitt Urtikaria Erytem
sjeldne	Angioødem* Erythema (multiforme nodusum)* Kloasme† Eksfoliativt utslett* Generalisert kløe Utslett (erytematøst kløende) Seboreisk dermatitt*
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
vanlige	Muskelkramper
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>	
svært vanlige	Brystømhet
vanlige	Dysmenoré Vaginal blødning og menstruasjonsforstyrrelser**† Uterine kramper Brystlidelser Vaginal utflod

mindre vanlige	Galaktoré Premenstruelt syndrom Vulvovaginal tørrhet
sjeldne	Cervikal dysplasi* Nedsatt melkeproduksjon* Genital utflod
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
vanlige	Utilpasshet Tretthet Reaksjoner på administrasjonsstedet (erytem, irritasjon, kløe, utslett)
mindre vanlige	Generalisert ødem Perifert ødem Reaksjoner på administrasjonsstedet**
sjeldne	Ødemer i ansiktet* Pitting ødem* Hevelser Reaksjoner på administrasjonsstedet (f.eks. abscesser, erosjoner) Lokalisert ødem*
<b>Undersøkelser</b>	
vanlige	Vektøkning
mindre vanlige	Økt blodtrykk Lipidforstyrrelser**
sjeldne	Redusert blodglukose*† Unormale glukoseverdier i blod*†

\* Rapportert etter markedsføring.

\*\* Inkluderer bivirkninger rapportert i kliniske studier og rapportert etter markedsføring.

† Se pkt. 4.4.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

Det er ikke rapportert om alvorlige bivirkninger etter utilsiktet inntak av store doser perorale prevensjonsmidler. Overdosering kan gi kvalme og brekninger. Vaginale blødninger kan forekomme hos noen kvinner. Ved mistanke om overdosering, må alle plastre fjernes og det må gis symptomatisk behandling.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Kjønnshormoner og midler med effekt på genitalia, progestogener og østrogener, faste kombinasjoner, ATC-kode: G03AA13.

### Virkningsmekanisme

EVRA virker ved at østrogen- og progestogen-effekten av hhv. etinyløstradiol og norelgestromin undertrykker gonadotropin. Den primære mekanismen er undertrykkelse av ovulasjonen, men endringer i cervixslimhinnen og i endometriet kan også bidra til preparatets effekt.

### Klinisk effekt og sikkerhet

#### **”Pearl” indeks (se tabell):**

Studie-gruppe	KONT 002 EVRA	KONT 003 EVRA	KONT 003 COC*	KONT 004 EVRA	KONT 004 COC**	Alle pasienter som fikk EVRA
Antall sykluser	10 743	5831	4592	5095	4005	21 669
Total (ITT) Pearlindex (95 % CI)	0,73 (0,15; 1,31)	0,89 (0,02; 1,76)	0,57 (0,0; 1,35)	1,28 (0,16; 2,39)	2,27 (0,59; 3,96)	0,90 (0,44; 1,35)
Pearlindexer ved metodefeil (95 % CI)	0,61 (0,0; 1,14)	0,67 (0,0; 1,42)	0,28 (0,0; 0,84)	1,02 (0,02; 2,02)	1,30 (0,03; 2,57)	0,72 (0,31; 1,13)

\* DSG 150 mikrog + 20 mikrog EE

\*\* 50 mikrog LNG + 30 mikrog for dag 1-6, 75 mikrog LNG + 40 mikrog EE for dag 7-11, 125 mikrog LNG + 30 mikrog EE for dagene 12-21

Det ble utført eksplorative analyser for å avgjøre om pasientkarakteristika som alder, rase og vekt hadde sammenheng med graviditet i fase III-studiene (n=3319). Analysene viste ingen korrelasjon mellom alder og rase, og graviditet. Hva angår vekt, ble 5 av 15 graviditeter med EVRA rapportert hos kvinner med en opprinnelig kroppsvekt på 90 kg eller mer, som representerte < 3 % av pasientene i studiene. Under 90 kg var det ingen sammenheng mellom kroppsvekt og graviditet. Selv om bare 10–20 % av variasjonene i farmakokinetiske data kan forklares av vekt (se pkt. 5.2), var den større andel av graviditeter blant kvinner med en vekt ≥ 90 kg statistisk signifikant og antyder at EVRA er mindre effektivt hos disse kvinnene.

Bruk av høydoserte perorale kombinasjons-p-piller (50 mikrogram etinyløstradiol), reduserer risikoen for endometrie- og ovariecancer. Om dette også gjelder lavdoserte kombinerte antikonsepsjonsmidler gjenstår å bekrefte.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Etter applikasjon av EVRA, nås maksimalt serumnivå av norelgestromin og etinyløstradiol innen ca. 48 timer. ”Steady-state”-konsentrasjoner ( $C_{ss}$ ) for norelgestromin og EE etter én uke med depotplaster er henholdsvis cirka 0,8 ng/ml og 50 pg/ml. I studier med gjentatt dosering ble det konstatert at plasmakonsentrasjoner og AUC for norelgestromin og EE bare økte marginalt over tid sammenlignet med uke 1 i syklus 1.

Absorpsjonen av norelgestromin og etinyløstradiol etter applikasjonen av EVRA ble studert under forhold som var tilstede i et helsesenter (badstue, boblebad, tredemølle og andre aerobe øvelser) og i et kaldtvannsbad. Resultatene indikerte at for norelgestromin, var det ingen signifikant innvirkning på  $C_{ss}$  eller AUC sammenlignet med normal bruk. For EE ble det observert svake økninger på grunn av tredemølle og andre aerobe øvelser, men  $C_{ss}$ -verdiene etter disse behandlingene lå innenfor referanseområdet. Kaldt vann hadde ingen signifikant innvirkning på disse parameterne.

Resultater fra en EVRA-studie angående forlenget bruk av et enkelt prevensjonsdepotplaster i 7 dager og 10 dager indikerte at mål- $C_{ss}$  for norelgestromin og etinyløstradiol ble opprettholdt over en 3-dagers periode med forlenget bruk av EVRA (tilsammen 10 dager). Disse funnene antyder at klinisk effekt vil opprettholdes selv om planlagt utskiftning blir overskredet med så mye som 2 hele døgn.

### Distribusjon

Norelgestromin og norgestrel (en serummetabolitt av norelgestromin) er i høy grad bundet (> 97 %) til



serumproteiner. Norelgestromin er bundet til albumin og ikke til SHBG, mens norgestrel primært er bundet til SHBG, hvilket begrenser dets biologiske aktivitet. Etinyløstradiol er i utstrakt grad bundet til serumalbumin.

#### Biotransformasjon

Norelgestromin metaboliseres i leveren og metabolittene inkluderer norgestrel, som i stor grad er bundet til SHBG, samt ulike hydroksylerte og konjugerte metabolitter. Etinyløstradiol metaboliseres også til ulike hydroksylerte produkter og deres glukuron- og sulfatkonjugater.

#### Eliminasjon

Etter fjerning av et depotplaster var gjennomsnittlig halveringstid for norelgestromin og etinyløstradiol henholdsvis ca. 28 timer og 17 timer. Metabolitter av norelgestromin og etinyløstradiol elimineres via nyrene og i feces.

#### Transdermale versus orale prevensjonsmidler

Den farmakokinetiske profilen til transdermale og perorale kombinasjons-p-piller er ulik og forsiktighet bør utvises når man gjør en direkte sammenligning mellom de farmakokinetiske parametre.

I en studie som sammenlignet EVRA med et oralt prevensjonsmiddel inneholdende norgestimant (modersubstans til norelgestromin) 250 mikrog og etinyløstradiol 35 mikrog, var  $C_{max}$ -verdiene 2 ganger høyere for NGMN og EE hos individer som fikk oralt prevensjonsmiddel sammenlignet med individer som fikk EVRA, mens total eksponering (AUC og  $C_{ss}$ ) var sammenlignbar. Interindividuell variasjon (% CV) av de farmakokinetiske parameterne var relativt sett høyere for EVRA-brukere enn hos brukere av orale prevensjonsmidler.

#### Virkninger av alder, kroppsvekt og kroppsoverflate

Virkningene av alder, kroppsvekt og kroppsoverflate på farmakokinetikken av norelgestromin og etinyløstradiol ble evaluert hos 230 friske kvinner fra ni farmakokinetiske studier av enkeltstående 7-dagers bruk av EVRA. For både norelgestromin og EE ble økende alder, kroppsvekt og kroppsoverflate assosiert med små reduksjoner i  $C_{ss}$ - og AUC-verdiene. Imidlertid kan bare en liten del (10-20 %) av den generelle variasjonen i farmakokinetikken av norelgestromin og EE etter påføring av EVRA assosieres med noen av eller alle de demografiske parametrene ovenfor.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatte doser, gentoksisitet eller karsinogenitet. Når det gjelder reproduksjonstoksisitet, viste norelgestromin fostertoksisitet hos kaniner. Sikkerhetsmarginen for denne effekten var imidlertid tilstrekkelig høy. Det foreligger ingen data om reproduksjonstoksisitet av kombinasjonen av norelgestromin og etinyløstradiol. Data for kombinasjonen av norgestimant (for stadium til norelgestromin) med etinyløstradiol indikerer redusert fruktbarhet hos hunndyr og redusert implantasjon (rotte), en økning i fosterresorpsjon (rotte, kanin) og, ved høye doser, redusert levedyktighet og fruktbarhet hos hunnavkom (rotte). Relevansen for menneskelig eksponering er ukjent, da effektene kan forklares ved hjelp av velkjente farmakodynamiske eller artsspesifikke forhold.

Studier utført for å vurdere EVRAs lokale effekter på huden indikerer at depotplasteret ikke har potensial for sensibilisering, og bruken resulterte kun i mild irritasjon når det ble testet på kaninhud.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpesoffer**

#### Bakre lag

ytre lag av farget polyetylen med lav tetthet  
indre lag av polyester.

#### Midterste lag

polyisobutylen/polybuten-klebemiddel  
krysspovidon  
uvevd polyesterstoff  
lauryllaktat.

#### Tredje lag

film av polyetylentereftalat (PET)  
belegg av polydimetylsiloksan.

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i original foliepose og kartong for å beskytte mot lys og fuktighet.  
Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

#### Indre emballasje

Foliepose som består av fire lag: Et lag av polyetylen med lav tetthet (innerste lag), et lag av aluminiumsfolie, et nytt lag av polyetylen med lav tetthet, og et ytre lag av bleket papir.

#### Ytre emballasje

Hver eske har 3, 9 eller 18 EVRA depotplaster, i individuelle folieposer. Folieposene er samlet i bunter á tre stk ved hjelp av transparent perforert plastfilm og er pakket i en pappkartong.  
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Plasteret skal festes på huden umiddelbart etter at innpakningen er fjernet.

For å unngå interferens med EVRAs klebende egenskaper, må det ikke brukes kremer, lotion eller pudder på det hudområdet der EVRA depotplaster skal festes.

Etter bruk inneholder depotplasteret fremdeles betydelige mengder aktive stoffer, og virksomme hormoner kan ha skadelige følger dersom de kommer ut i vann eller grunnvann. Brukte depotplastre skal derfor destrueres forsvarlig. Den avtagbare folien på utsiden av posen dras til siden. Det brukte depotplasteret plasseres på den åpne flaten slik at den klebrige siden dekker det mørke området på posen. Den løsnede folien brettes tilbake for å forsegle det brukte depotplasteret mot folieposen. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Brukte depotplastre må ikke skylles ned i toalettet eller andre vannavløp.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/02/223/001

EU/1/02/223/002

EU/1/02/223/003

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. august 2002.

Dato for siste fornyelse: 22. august 2012.

**10. OPPDATERINGSDATO**

05/2020

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>