

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert 20 cm² depotplaster indeholder 6 mg norelgestromin (NGMN) og 600 mikrogram ethinylestradiol (EE).

Hvert depotplaster frigiver i gennemsnit 203 mikrogram NGMN og 33,9 mikrogram EE i døgnet. Eksponeringen for lægemidlet er nærmere karakteriseret ved den farmakokinetiske profil (se pkt. 5.2).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depotplaster.

Tyndt depotplaster af matrix-typen indeholdende tre lag.

Ydersiden af bagsiden er beigefarvet og varmestemplet med "EVRA".

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Prævention til kvinder.

EVRA er beregnet til kvinder i den fertile alder. Sikkerhed og virkning hos kvinder i alderen 18-45 år er klarlagt.

I forbindelse med beslutningen om at ordinere EVRA skal der tages hensyn til den enkelte kvindes aktuelle risikofaktorer, især risikofaktorer for venøs tromboemboli (VTE), samt til, hvordan risikoen for VTE med EVRA er sammenlignet med andre kombinerede hormonelle præventionsmidler (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.2 Dosering og administration

Dosering

For at opnå optimal præventiv effekt skal patienterne tilrådes at anvende EVRA nøjagtigt som ordineret. For startvejledning se "Hvordan du begynder at anvende EVRA" nedenfor.

Der må kun anvendes ét depotplaster ad gangen.

Hvert brugt depotplaster fjernes og erstattes umiddelbart med et nyt på samme ugedag (skiftedag), dag 8 og dag 15 i cyklussen. Depotplasterskift kan ske når som helst på den planlagte skiftedag. Den fjerde uge er depotplasterfri og starter på dag 22.

En ny præventionscyklus starter den dag, der følger efter den depotplasterfri uge; det næste EVRA-depotplaster skal påsættes, selv om der ikke har været bortfaldsblødning, eller bortfaldsblødningen ikke er ophørt.

Der må under ingen omstændigheder være mere end et 7-dages depotplasterfrit interval mellem dosisyklusserne. Hvis der er mere end 7 depotplasterfrie dage, vil kvinden måske ikke være beskyttet

mod graviditet. I så fald skal der sideløbende anvendes et ikke-hormonalt præventionsmiddel i 7 dage. Risikoen for ægløsning øges for hver dag, der går over den anbefalede præventionsfri periode. Hvis der har været samleje under et sådant udvidet depotplasterfrit interval, skal muligheden for graviditet tages i betragtning.

Særlige populationer

Legemsvægt på 90 kg eller derover

Den præventive virkning kan være mindsket hos kvinder, der vejer 90 kg eller derover.

Nedsat nyrefunktion

EVRA er ikke undersøgt hos kvinder med nedsat nyrefunktion. Dosisjustering er ikke påkrævet, men da litteraturen antyder, at den ubundne fraktion af ethinylestradiol er højere, bør EVRA anvendes under tilsyn hos denne population.

Nedsat leverfunktion

EVRA er ikke undersøgt hos kvinder med nedsat leverfunktion. EVRA er kontraindiceret hos kvinder med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Postmenopausale kvinder

EVRA er ikke indiceret til postmenopausale kvinder og er ikke beregnet til hormonsubstitution.

Pædiatrisk population

EVRA's sikkerhed og virkning hos teenagere under 18 år er ikke klarlagt. Det er ikke relevant at anvende EVRA til børn og teenagere før indtræden af den første menstruation.

Administration

EVRA bør sættes på ren, tør, ubehåret, hel og sund hud på balder, underliv, ydersiden af overarmen eller overkroppen på et sted, hvor det ikke gnider mod tætsiddende tøj. EVRA bør ikke placeres på bryster eller på rød, irriteret eller sprukken hud. Efterfølgende EVRA-depotplaster skal sættes på et nyt sted på huden for at undgå mulig irritation, men plastrene kan appliceres inden for det samme anatomiske område.

Depotplasteret skal trykkes fast, indtil kanterne klæber godt.

For at undgå at ødelægge EVRAs klæbeegenskaber skal man undgå at påføre make-up, creme, lotion, pudder eller andre topiske præparater på det hudområde, hvor EVRA-depotplasteret er placeret eller snart skal placeres.

Det anbefales, at brugerne visuelt kontrollerer deres depotplaster dagligt for at sikre, at det stadig klæber korrekt.

Der må ikke skæres i EVRA-depotplasteret, og det må ikke beskadiges eller ændres på nogen måde, da dette kan påvirke depotplasterets præventive virkning.

Brugte depotplastre skal bortskaffes i henhold til instruktionen beskrevet i pkt. 6.6.

Påbegyndelse af EVRA

Når der ikke har været anvendt hormonal prævention i den foregående cyklus

Prævention med EVRA starter på menstruationens første dag. Der påsættes et enkelt depotplaster, som bæres en uge (7 dage). Den dag, det første depotplaster påsættes (dag 1/Startdag), er bestemmende for de efterfølgende skiftedage. Depotplasterskiftedag vil være denne dag hver uge (cyklusdag 8, 15, 22 og dag 1 i den næste cyklus). Den fjerde uge er depotplasterfri og starter dag 22.

Hvis behandlingen i Cyklus 1 starter efter 1. dag i menstruationscyklussen, bør der anvendes et ikke-hormonalt præventionsmiddel sideløbende i de 7 efterfølgende dage (kun i første behandlingscyklus).

Ved overgang fra kombineret oralt præventionsmiddel

Behandling med EVRA skal starte den første dag i blødningsperioden. Hvis der ikke forekommer blødning inden for 5 dage efter den sidste aktive (hormonholdige) tablet, skal graviditet udelukkes, før behandling med EVRA påbegyndes. Hvis behandlingen startes efter den første dag i blødningsperioden, skal der samtidig anvendes et ikke-hormonalt præventionsmiddel i 7 dage.

Hvis der forløber mere end 7 dage efter indtagelse af det sidste aktive tablet, kan kvinden have haft ægløsning og skal derfor tilrådes at konsultere en læge, før behandling med EVRA indledes. Hvis der har været samleje under et sådant udvidet pillefrit interval, skal muligheden for graviditet tages i betragtning.

Ved overgang fra en metode, hvor der udelukkende anvendes progesteron

Kvinden kan skifte når som helst fra tabletter kun med progesteron (minipiller) (fra et implantat på dagen for dets fjernelse, fra en injektionsvæske, når den næste injektion skulle gives), men der bør samtidig anvendes et ikke-hormonalt præventionsmiddel i de første 7 dage.

Efter en provokeret eller spontan abort

Efter provokeret eller spontan abort, der forekommer inden for 20 uger fra befrugtningen, kan EVRA-behandlingen påbegyndes umiddelbart. Det er ikke nødvendigt at anvende en supplerende præventionsmetode, hvis EVRA påbegyndes umiddelbart. Vær opmærksom på, at ægløsning kan forekomme inden for 10 dage efter en provokeret eller spontan abort.

Efter en provokeret eller spontan abort, der forekommer ved eller efter 20 uger efter befrugtningen, kan EVRA påbegyndes dag 21 efter aborten eller på den første dag i den første spontane menstruation, alt efter hvad der opstår først. Forekomsten af ægløsning på dag 21 efter aborten (ved 20 ugers graviditet) er ukendt.

Efter fødsel

Kvinder, der vælger ikke at amme, må ikke påbegynde præventionsbehandlingen med EVRA tidligere end 4 uger efter fødslen. Hvis kvinden starter senere, skal hun rådes til sideløbende at anvende et ikke-hormonalt præventionsmiddel i de første 7 dage. Hvis der allerede har været samleje, skal graviditet enten udelukkes, inden behandling med EVRA indledes, eller kvinden skal afvente sin første menstruation.

For kvinder, der ammer, se pkt. 4.6.

Hvad der skal gøres, hvis depotplasteret falder helt eller delvist af

Hvis EVRA-depotplasteret løsner sig delvist eller falder helt af og ikke kan sættes fast, frigøres der ikke tilstrækkeligt af lægemidlet.

Hvis EVRA blot løsnes delvist:

- i mindre end et døgn (op til 24 timer): Det skal omgående genpåsættes på det samme sted eller erstattes af et nyt EVRA-depotplaster. Der behøves intet ekstra præventionsmiddel. Det næste EVRA-depotplaster skal påsættes på den sædvanlige "skiftedag".
- i mere end ét døgn (24 timer eller derover), eller hvis kvinden ikke er helt klar over, hvornår depotplasteret har løsnet sig eller er faldet af, vil kvinden muligvis ikke være beskyttet mod graviditet. Kvinden skal stoppe den igangværende præventionscyklus og omgående starte en ny ved at påsætte et nyt EVRA-depotplaster. Dermed får man en ny "dag 1" og en ny "skiftedag". Der skal samtidigt anvendes et ikke-hormonalt præventionsmiddel i de første 7 dage (kun i første cyklus).

Et depotplaster må ikke sættes på igen, hvis det ikke længere klæber. Der skal omgående påsættes et nyt. Der må ikke bruges ekstra tape/plaster eller bandager for at holde EVRA-depotplasteret på plads.

Hvis de efterfølgende EVRA-depotplasterskiftedage bliver udskudt

Ved start af en depotplastercyklus (uge 1/dag 1)

Kvinden vil muligvis ikke være beskyttet mod graviditet. Kvinden skal påsætte det første depotplaster i den nye cyklus, så snart hun husker det. Der er nu en ny "skiftedag" og en ny "dag 1". Der skal samtidig anvendes et ikke-hormonalt præventionsmiddel i de første 7 dage af den nye cyklus. Hvis der har været samleje under et sådant udvidet depotplasterfrit interval, skal muligheden for graviditet tages i betragtning.

Midt i cyklussen (uge 2/dag 8 eller uge 3/dag 15)

- i en eller to dage (op til 48 timer): Kvinden skal omgående påsætte et nyt EVRA-depotplaster. Det næste EVRA-depotplaster skal påsættes på den sædvanlige "skiftedag". Hvis depotplasteret har været båret korrekt i de 7 dage, der gik forud for den første oversprungne dag for påsætning af depotplasteret, er der ikke behov for ekstra prævention.
- i mere end to dage (48 timer eller mere): Kvinden vil muligvis ikke være beskyttet mod graviditet. Kvinden skal stoppe den igangværende præventionscyklus og omgående starte en ny fire-ugers cyklus ved at påsætte et nyt EVRA-depotplaster. Der er nu en ny "dag 1" og en ny "skiftedag". Der skal samtidigt anvendes et ikke-hormonalt præventionsmiddel i de første 7 dage af den nye cyklus.

I slutningen af cyklus (uge 4/dag 22)

- Hvis EVRA-depotplasteret ikke er blevet fjernet i begyndelsen af uge 4 (dag 22), skal det fjernes så hurtigt som muligt. Den næste cyklus skal begynde på den sædvanlige "skiftedag", som er dagen efter dag 28. Der er ikke behov for ekstra prævention.

Justering af skiftedag

For at udskyde en menstruationsperiode en cyklus skal kvinden påsætte et depotplaster i begyndelsen af uge 4 (dag 22) og således ikke holde det depotplasterfrie interval. Der kan forekomme gennembrudsblødning eller pletblødning. Efter 6 fortløbende ugers brug af depotplaster skal der være et depotplasterfrit interval på 7 dage. Derefter genoptages den almindelige påsætning af EVRA.

Hvis kvinden ønsker at flytte skiftedagen, skal den igangværende cyklus afsluttes, idet det tredje EVRA-depotplaster fjernes på den korrekte dag. I den depotplasterfrie uge kan der vælges en ny skiftedag ved at påsætte det første EVRA-depotplaster i den næste cyklus på den ønskede dag. Der må under ingen omstændigheder være mere end 7 depotplasterfrie dage i træk. Jo kortere det depotplasterfrie interval er, desto større risiko er der for, at kvinden ikke får en blødning og kan opleve gennembrudsblødning og pletblødning i den efterfølgende behandlingscyklus.

I tilfælde af let hudirritation

Hvis brugen af depotplasteret medfører ubehagelig irritation, kan man påsætte et nyt depotplaster et nyt sted indtil næste skiftedag. Der bør kun bæres ét depotplaster ad gangen.

4.3 Kontraindikationer

Kombinerede hormonelle præventionsmidler bør ikke anvendes under følgende forhold. Hvis en af disse lidelser forekommer under anvendelse af EVRA, skal EVRA omgående seponeres.

- Tilstedeværelse af eller risiko for venøs tromboemboli (VTE)
 - Venøs tromboemboli – nuværende VTE (behandlet med antikoagulans) eller tidligere (f.eks. dyb venetrombose [DVT] eller lungeemboli [PE])
 - Kendt arvelig eller erhvervet disposition for venøs tromboemboli, f.eks. APC-resistens (inklusive faktor V Leiden), antitrombin-III-mangel, protein C-mangel, protein S-mangel
 - Større operation med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4)
 - En høj risiko for venøs tromboemboli pga. tilstedeværelse af flere risikofaktorer (se pkt. 4.4)
- Tilstedeværelse af eller risiko for arteriel tromboemboli (ATE)
 - Arteriel tromboemboli – nuværende arteriel tromboemboli, tidligere arteriel tromboemboli (f.eks. myokardieinfarkt) eller prodromalsymptom (f.eks. angina pectoris)

- Cerebrovaskulær sygdom – nuværende apopleksi, tidligere apopleksi eller prodromalsymptom (f.eks. transitorisk iskæmisk attack, TIA)
- Kendt arvelig eller erhvervet disposition for arteriel tromboemboli, f.eks. hyperhomocysteinæmi og antifosfolipid-antistoffer (anticardiolipin-antistoffer, lupusantikoagulans)
- Migræne med fokale neurologiske symptomer i anamnesen
- En høj risiko for arteriel tromboemboli pga. tilstedeværelse af flere risikofaktorer (se pkt. 4.4) eller pga. tilstedeværelse af én alvorlig risikofaktor såsom:
 - diabetes mellitus med vaskulære symptomer
 - svær hypertension
 - svær dyslipoproteinæmi
- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Kendt eller mistænkt brystkarcinom
- Endometriekarcinom eller anden kendt eller mistænkt østrogenafhængig neoplasie
- Unormal leverfunktion med relation til akut eller kronisk hepatocellulær sygdom
- Hepatisk adenom eller karcinom
- Ikke-diagnosticeret unormal genitalblødning
- Samtidig brug med lægemidler, der indeholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Advarsler

Hvis nogle af nedenstående tilstande eller risikofaktorer er til stede, skal EVRAs egnethed drøftes med kvinden.

Kvinden skal informeres om at kontakte egen læge ved forværring eller første forekomst af en hvilken som helst af disse tilstande eller risikofaktorer for at beslutte, om EVRA bør seponeres.

Der foreligger ingen klinisk evidens for, at depotplastre på nogen måde er sikrere end kombinerede orale præventionsmidler.

EVRA er ikke indiceret under graviditet (se pkt. 4.6).

Risiko for venøs tromboemboli (VTE)

Anvendelse af et kombineret hormonelt præventionsmiddel øger risikoen for venøs tromboemboli (VTE) sammenlignet med ingen anvendelse. **Præparater indeholdende levonorgestrel, norgestimat eller norethisteron er forbundet med den laveste risiko for VTE. Risikoniveauet for andre præparater som f.eks. EVRA kan være op til to gange højere. Beslutningen om at anvende et andet præparat end et præparat med den laveste risiko for VTE bør først træffes efter en samtale med kvinden, så det sikres, at hun forstår risikoen for VTE med EVRA, hvordan hendes aktuelle risikofaktorer påvirker denne risiko, og at hendes risiko for VTE er størst i det første år, hvor præparatet anvendes. Der er også nogen evidens for, at risikoen øges, når et kombineret hormonelt præventionsmiddel genstartes efter en pause på 4 uger eller mere.**

Blandt kvinder, der ikke anvender et kombineret hormonelt præventionsmiddel, og som ikke er gravide, vil ca. 2 ud af 10.000 udvikle en VTE i løbet af en periode på ét år. Risikoen kan imidlertid være meget større hos den enkelte kvinde, afhængigt af hendes underliggende risikofaktorer (se herunder).

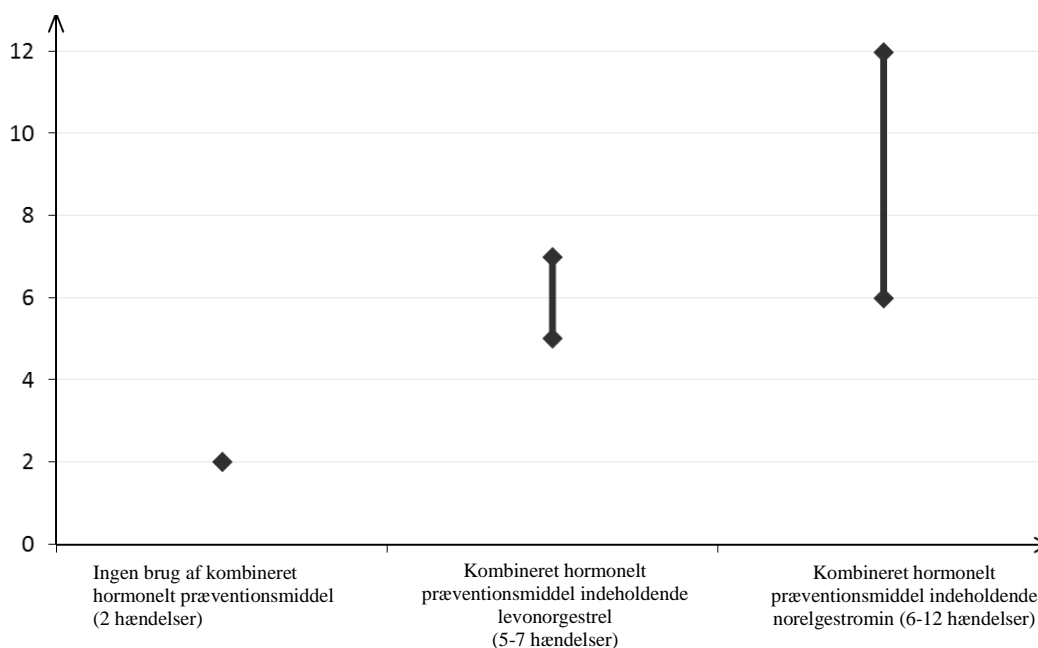
Det vurderes, at ud af 10.000 kvinder, der anvender et kombineret hormonelt præventionsmiddel indeholdende levonorgestrel, vil ca. 6¹ kvinder udvikle en VTE i løbet af et år. Studier har antydnet, at forekomsten af VTE hos kvinder, der anvender EVRA, er op til 2 gange højere end hos brugere af kombinerede hormonelle præventionsmidler indeholdende levonorgestrel. Dette svarer til mellem ca. 6 og 12 tilfælde af VTE'er i løbet af et år blandt 10.000 kvinder, der anvender EVRA.

I begge tilfælde er antallet af VTE'er pr. år mindre end det forventede antal hos kvinder under graviditet eller i post partum-perioden.

VTE kan være dødelig i 1-2 % af tilfældene.

Antal VTE-hændelser pr. 10.000 kvinder i løbet af ét år

Antal VTE-hændelser



Der er ekstremt sjældent rapporteret om forekomst af trombose i andre blodkar, f.eks. hepatiske, mesenteriske, renale eller retinale vener og arterier, hos CHC-brugere.

Risikofaktorer for VTE

Risikoen for venøse tromboemboliske komplikationer hos brugere af kombinerede hormonelle præventionsmidler kan stige væsentligt hos kvinder med yderligere risikofaktorer, især hvis der er flere risikofaktorer (se tabel).

EVRA er kontraindiceret, hvis en kvinde har flere risikofaktorer, som giver hende en høj risiko for venetrombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinde har mere end én risikofaktor, er det muligt, at stigningen i risiko er højere end summen af de individuelle faktorer – i dette tilfælde skal kvindens samlede risiko for VTE tages i betragtning. Et kombineret hormonelt præventionsmiddel bør ikke ordineres, hvis balancen mellem fordele og risici anses for at være negativ (se pkt. 4.3).

¹ Midtpunkt af intervallet på 5-7 pr. 10.000 kvindeår, baseret på en relative risiko for kombinerede hormonelle præventionsmidler indeholdende levonorgestrel *versus* ingen anvendelse på ca. 2,3 til 3,6

Table: Risk factors for VTE

Risikofaktor	Kommentar
Fedme (body mass index på over 30 kg/m ²)	Risikoen stiger væsentligt med stigningen i BMI. Især vigtig at tage hensyn til, hvis der også er andre risikofaktorer.
Langvarig immobilisering, større operation, alle operationer i ben eller bækken, neurokirurgi eller større traume Bemærk: Midlertidig immobilisering inklusive flyrejse >4 timer kan også udgøre en risikofaktor for VTE, især hos kvinder med andre risikofaktorer	I disse situationer tilrådes det at seponere plaster/pille/ring (i tilfælde med elektiv kirurgi mindst fire uger før) og ikke genoptage anvendelsen før to uger efter fuldstændig remobilisering. Der bør anvendes en anden præventionsmetode for at undgå uønsket graviditet. Antitrombotisk behandling skal overvejes, hvis EVRA ikke er blevet seponeret på forhånd.
Positiv familieanamnese (venøs tromboemboli hos en søskende eller en forælder, især i en relativ ung alder)	Hvis der er formodning om en arvelig disposition, bør kvinden henvises til en specialist med henblik på rådgivning, inden der træffes beslutning om anvendelse af et kombineret hormonelt præventionsmiddel.
Andre medicinske tilstande associeret med VTE	Cancer, systemisk lupus erythematosus, hæmolytisk-uræmisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsygdom (Crohns sygdom eller ulcerativ colitis) og seglcelleanæmi.
Stigende alder	Især over 35 år.

Der er ingen konsensus om den mulige rolle af varikøse vener og superficiel trombophlebitis på forekomsten eller progressionen af venetrombose.

Den øgede risiko for tromboemboli under graviditet og især i puerperiet på 6 uger skal tages i betragtning (se pkt. 4.6 for oplysninger om "Graviditet og amning").

Symptomer på VTE (dyb venetrombose og lungeemboli)

Kvinden skal informeres om at søge akut lægehjælp, hvis der opstår symptomer, og fortælle sundhedspersonalet, at hun tager et kombineret hormonelt præventionsmiddel.

Symptomer på dyb venetrombose (DVT) kan omfatte:

- unilateral hævelse af benet og/eller foden eller langs en vene i benet;
- smerte eller ømhed i benet, som muligvis kun mærkes, når kvinden står eller går;
- øget varme i det afficerede ben; rød eller misfarvet hud på benet.

Symptomer på lungeemboli (PE) kan omfatte:

- pludseligt opstået uforklaret åndenød eller hurtig vejrtrækning;
- pludseligt opstået hoste, eventuelt med hæmoptyse;
- stærke smerter i brystet;
- svær ørthed eller svimmelhed;
- hurtige eller uregelmæssige hjerteslag.

Nogle af disse symptomer (f.eks. "åndenød", "hoste") er uspecifikke og kan misfortolkes som mere almindelige eller mindre alvorlige hændelser (f.eks. luftvejsinfektioner).

Andre tegn på vaskulær okklusion kan omfatte: pludseligt opstået smerte, hævelse og blålig misfarvning af en ekstremitet.

Hvis okklusionen forekommer i øjnene, kan symptomerne gå fra synsforstyrrelser uden smerter til senere synstab. Synstab kan også forekomme næsten øjeblikkeligt.

Risiko for arteriel tromboemboli (ATE)

Epidemiologiske studier har associeret anvendelse af kombinerede hormonelle præventionsmidler med en øget risiko for arteriel tromboemboli (myokardieinfarkt) eller for en cerebrovaskulær hændelse (f.eks. transitorisk iskæmisk attack, apopleksi). Arterielle tromboemboliske hændelser kan være dødelige.

Risikofaktorer for ATE

Risikoen for arterielle tromboemboliske komplikationer eller en cerebrovaskulær hændelse hos kvinder, der bruger kombinerede hormonelle præventionsmidler, stiger hos kvinder med risikofaktorer (se tabel). EVRA er kontraindiceret, hvis en kvinde har én alvorlig eller flere risikofaktorer for ATE, som giver hende en høj risiko for arteriel trombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinde har mere end én risikofaktor, er det muligt, at stigningen i risiko er højere end summen af de individuelle faktorer – i dette tilfælde skal kvindens samlede risiko tages i betragtning. Et kombineret hormonelt præventionsmiddel bør ikke ordineres, hvis balancen mellem fordele og risici anses for at være negativ (se pkt. 4.3).

Tabel: Risikofaktorer for ATE

Risikofaktor	Kommentar
Stigende alder	Især over 35 år
Rygning	Kvinder skal rådes til ikke at ryge, hvis de ønsker at bruge et kombineret hormonelt præventionsmiddel. Kvinder over 35, der fortsætter med at ryge, skal stærkt tilrådes at bruge en anden præventionsmetode.
Hypertension	
Fedme (body mass index over 30 kg/m ²)	Risikoen stiger væsentligt med stigningen i BMI. Især vigtig hos kvinder med yderligere risikofaktorer.
Positiv familieanamnese (arteriel tromboemboli hos en søskende eller en forælder, især i en relativt ung alder, f.eks. under 50 år)	Hvis der er formodning om en arvelig disposition, bør kvinden henvises til en specialist med henblik på rådgivning, inden der træffes beslutning om anvendelse af et kombineret hormonelt præventionsmiddel.
Migræne	En øget anfaldsfrekvens eller sværere migræneanfald (kan være prodromalsymptom for en cerebrovaskulær hændelse) under anvendelse af kombinerede hormonelle præventionsmidler kan være en grund til øjeblikkelig seponering.
Andre medicinske tilstande associeret med uønskede vaskulære hændelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinæmi, hjerteklapsygdom og atrieflimren, dyslipoproteinæmi og systemisk lupus erythematosus.

Symptomer på ATE

Kvinden skal informeres om at søge akut lægehjælp, hvis der opstår symptomer, og fortælle sundhedspersonalet, at hun tager et kombineret hormonelt præventionsmiddel.

Symptomer på en hjerneblødning kan omfatte:

- pludselig opstået følelseløshed eller slaphed i ansigtet, armen eller benet, især på den ene side af kroppen;
- pludseligt opstået gangbesvær, svimmelhed, tab af balance eller koordination;
- pludseligt opstået forvirring, tale- og forståelsesbesvær;
- pludseligt opstået synsbesvær på et eller begge øjne
- pludseligt opstået svær eller langvarig hovedpine uden kendt årsag;
- bevidsthedstab eller besvimelse med eller uden krampeanfald.

Forbigående symptomer indikerer, at hændelsen er et transitorisk iskæmisk attack (TIA).

Symptomer på myokardieinfarkt kan omfatte:

- smerte, ubehag, tryk, tyngdefornemmelse, knugende fornemmelse eller oppustethed i brystet, armen eller under brystbenet;
- ubehag, der stråler ud til ryggen, kæben, halsen, armen, maven;
- mæthedfølelse, fordøjelsesbesvær eller kvælningfølelse;
- sveden, kvalme, opkastning eller svimmelhed;
- ekstrem svækkelse, angst eller åndenød;
- hurtige eller uregelmæssige hjerteslag.

Kvinder, der anvender kombinerede præventionsmidler, skal udtrykkeligt tilrådes at kontakte deres læge i tilfælde af eventuelle symptomer på trombose. I tilfælde af mistænkt eller bekræftet trombose bør hormonale præventionsmidler seponeres. Hensigtsmæssig prævention skal initieres på grund af teratogeniciteten af antikoagulantbehandlingen (kumarinderivater).

Tumorer

Der er rapporteret en øget risiko for livmoderhalskræft hos langtidsbrugere af COC'er i visse epidemiologiske studier, men der er stadig delte meninger om, i hvor høj grad dette resultat kan tilskrives de forstyrrende virkninger af seksuel adfærd og andre faktorer så som humant papillomvirus (HPV).

En metaanalyse af 54 epidemiologiske studier rapporterede, at der er en let forøget risiko (RR = 1,24) for at få brystkræft diagnosticeret hos kvinder, der aktuelt anvender COC'er. Den forhøjede risiko forsvinder gradvist i løbet af 10 år efter ophør med brug COC. Da brystkræft er sjælden hos kvinder under 40 år, er det forhøjede antal brystkræftdiagnoser hos aktuelle og nylige brugere af COC lille i forhold til den generelle risiko for brystkræft. De tilfælde af brystkræft, der er diagnosticeret hos faste brugere, tenderer i retning af at være mindre klinisk avancerede end de kræfttilfælde, der blev diagnosticeret hos kvinder, der aldrig har brugt det. Det observerede mønster af øget risiko kan skyldes en tidligere diagnosticering af brystkræft hos COC-brugere, de biologiske virkninger af COC'er eller en kombination af begge.

I sjældne tilfælde er der rapporteret godartede levertumorer og endnu mere sjældent ondartede levertumorer hos brugere af COC. I enkelte tilfælde har disse tumorer ført til livstruende intraabdominale blødninger. Derfor bør en levertumor tages i betragtning i differentialdiagnosen, hvis der forekommer smerter i det øvre abdomen, forstørret lever eller tegn på intraabdominal blødning hos kvinder, der anvender EVRA.

ALAT-forhøjelser

Under kliniske forsøg med patienter, der blev behandlet for infektioner med hepatitis C-virus (HCV) med lægemidler, der indeholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uden ribavirin, forekom transaminaseforhøjelser (ALAT) på mere end 5 gange den øvre normalgrænse (ULN) væsentligt hyppigere hos kvinder, der anvendte lægemidler med ethinylestradiol som f.eks. kombinerede hormonelle præventionsmidler (se pkt. 4.3 og 4.5).

Psykiske forstyrrelser

Nedtrykthed og depression er velkendte bivirkninger ved hormonelle præventionsmidler (se pkt. 4.8). Depression kan være alvorligt og er en velkendt risikofaktor for selvmordsadfærd og selvmord. Kvinder bør rådes til at kontakte deres læge, hvis de oplever humørsvingninger og depressive symptomer, herunder kort tid efter behandlingsstart.

Andre forhold

- Præventionseffekten kan være reduceret hos kvinder, der vejer 90 kg eller derover (se 4.2 og 5.1).
- Kvinder med hypertriglyceridæmi eller som har det i familiens sygehistorie, kan være udsat for øget risiko for pankreatitis ved anvendelse af kombinerede hormonale præventionsmidler.
- Selv om mindre stigninger i blodtrykket er rapporteret hos mange kvinder, der anvender hormonale præventionsmidler, er klinisk relevante stigninger sjældne. Der er ikke fastslået nogen definitiv relation mellem anvendelsen af hormonale præventionsmidler og klinisk

hypertension. Hvis konstant forhøjede blodtryksværdier eller et betydeligt forhøjet blodtryk ikke responderer tilstrækkeligt på antihypertensiv behandling under behandling med et kombineret hormonalt præventionsmiddel hos kvinder med præeksisterende hypertension, skal det kombinerede hormonale præventionsmiddel seponeres. Anvendelse af det kombinerede hormonale præventionsmiddel kan genoptages, hvis der kan opnås normotensive værdier ved antihypertensiv behandling.

- Følgende tilstande er rapporteret at forekomme eller blive forværret ved såvel graviditet som anvendelse af COC, men evidensen af en forbindelse med anvendelse af COC er ikke sikker: Gulsot og/eller pruritus relateret til kolestase, sygdom i galdeblæren inklusive kolecystitis og galdesten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hæmolytisk uræmisk syndrom, Sydenhams chorea, herpes gestationis, otosklerose-relateret nedsat hørelse.
- Akut eller kronisk forstyrrelse af leverfunktionen kan nødvendiggøre seponering af kombinerede hormonale præventionsmidler, indtil leverfunktionsparametrene bliver normale. Tilbagevenden af kolestatisk relateret pruritus, der forekom under en tidligere graviditet eller tidligere anvendelse af kønshormoner, nødvendiggør seponering af kombinerede hormonale præventionsmidler.
- Selv om kombinerede hormonale præventionsmidler kan have en effekt på perifer insulinresistens og glucoetolerance, er der ikke noget, der tyder på, at der er behov for at ændre diabetesbehandling under anvendelse af kombinerede hormonale præventionsmidler. Imidlertid bør kvinder med diabetes nøje observeres, specielt i starten af EVRA-behandlingen.
- Der er rapporteret om forværring af endogen depression, af epilepsi, af Crohns sygdom samt af ulcerativ colitis under anvendelse af COC.
- Kloasma kan sommetider forekomme ved anvendelse af hormonal kontraception, specielt hos kvinder med chloasma gravidarum i anamnesen. Kvinder med tendens til kloasma bør undgå eksponering for sol eller ultraviolet stråling, når de anvender EVRA. Kloasma er ofte ikke helt reversibelt.

Lægeundersøgelse/konsultation

En komplet anamnese (inklusive familieanamnese) skal indhentes, og graviditet skal udelukkes inden initiering af eller genbehandling med EVRA. Blodtrykket skal måles, og en fysisk undersøgelse skal foretages vejledt af kontraindikationerne (se pkt. 4.3) og advarslerne (se pkt. 4.4). Det er vigtigt at gøre kvinden opmærksom på oplysningerne om venøs og arteriel trombose, inklusive risikoen ved EVRA sammenlignet med risikoen ved andre kombinerede hormonelle præventionsmidler, symptomerne på VTE og ATE, de kendte risikofaktorer, samt hvad kvinden skal gøre ved mistanke om en trombose.

Kvinden skal også informeres om at læse indlægssedlen omhyggeligt og at efterkomme den vejledning, der gives deri. Undersøgelsernes hyppighed og art skal baseres på etablerede retningslinjer i praksis og tilpasses den enkelte kvinde.

Kvinder skal oplyses om, at hormonale præventionsmidler ikke beskytter mod hiv-infektioner (aids) og andre seksuelt overførte sygdomme.

Uregelmæssige blødninger

Ved alle kombinerede hormonale præventionsmidler kan der forekomme uregelmæssige blødninger (pletblødninger eller gennembrudsblødninger), specielt i de første måneder af anvendelsen. Derfor vil en lægelig udtalelse vedrørende uregelmæssige blødninger kun være til nytte efter en tilpasningsperiode på cirka tre cyklusser. Hvis gennembrudsblødningerne varer ved, eller der forekommer gennembrudsblødninger efter tidligere regelmæssige blødninger, mens EVRA er blevet anvendt i overensstemmelse med den anbefalede regimen, skal man overveje en anden årsag end EVRA. Ikke-hormonale årsager skal tages i betragtning, og der skal om nødvendigt træffes diagnostiske foranstaltninger til at udelukke organisk sygdom eller graviditet. Dette kan omfatte udskrabning. Hos visse kvinder kan blødningen udeblive i denne depotplasterfri periode. Hvis EVRA er blevet anvendt i overensstemmelse med de retningslinjer, der er beskrevet i pkt. 4.2, er det usandsynligt, at kvinden er gravid. Men hvis EVRA ikke er blevet anvendt i overensstemmelse med disse retningslinjer forud for den første udeblevne blødning, eller hvis to blødninger udebliver, skal graviditet udelukkes, før der kan fortsættes med EVRA.

Visse kvinder kan opleve amenhorroea eller oligomenorrhoea efter seponering af hormonal kontraception, specielt hvis en sådan tilstand var præeksisterende.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Bemærk: Produktinformationen for andre samtidigt indgivne lægemidler skal kontrolleres for at identificere potentielle interaktioner.

Farmakodynamiske interaktioner

Samtidig brug med lægemidler, der indeholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uden ribavirin, kan øge risikoen for ALAT-forhøjelser (se pkt. 4.3 og 4.4). Derfor skal EVRA-brugere skifte til en alternativ præventionsmetode (f.eks. prævention kun med progesteron eller ikke-hormonelle metoder) før de påbegynder behandlingen med dette kombinationslægemiddelregime. EVRA kan genoptages 2 uger efter afslutningen af dette kombinationslægemiddelregime.

Andre lægemidlers påvirkning af EVRA

Der kan forekomme interaktioner med lægemidler, der inducerer mikrosomale enzymer, hvilket kan resultere i en øget clearance af kønshormoner, og som kan føre til gennembrudsblødning og/eller svigt af præventionsmidlet. Følgende interaktioner er blevet rapporteret i litteraturen.

Stoffer, der øger clearance af CHC'er (nedsættelse af CHC'ernes virkning på grund af enzyminduktion) f.eks.:

Barbiturater, bosentan, carbamazepin, phenytoin, primidon, rifampicin, modafinil samt hiv-lægemidlerne ritonavir, nevirapin og efavirenz samt muligvis også felbamat, griseofulvin, oxcarbazepin, topiramid og produkter, der indeholder naturlægemidlet perikon (*Hypericum perforatum*).

Behandling

Enzyminduktion kan observeres efter få dages behandling. Maksimal enzyminduktion ses normalt efter omkring 10 dage, men kan derefter fortsætte i mindst 4 uger efter seponering af lægemidlet.

Kortsigtet

En kvinde, som er i korttidsbehandling med lægemidler, der inducerer lægemiddelmetaboliserende leverenzymmer eller individuelle aktive stoffer, der inducerer disse enzymer, bør midlertidigt anvende en barrieremetode som supplement til EVRA, dvs. i perioden med samtidig lægemiddeladministration og i 28 dage efter disses seponering.

Hvis den samtidige lægemiddeladministration strækker sig længere end til afslutningen af den tre uger lange periode med brug af plaster, skal et nyt depotplaster påsættes uden det normale depotplasterfrie interval.

Langsigtet

Hos kvinder i langtidsbehandling med enzyminducerende aktive stoffer anbefales en anden pålidelig, ikke-hormonal præventionsmetode.

Stoffer med varierende indvirkning på clearance af CHC'er

Når de administreres samtidigt med CHC'er, kan mange kombinationer af hiv-proteasehæmmere og non-nukleosid revers transkriptasehæmmere, herunder kombinationer med HCV-hæmmere, øge eller nedsætte plasmakoncentrationerne af østrogen eller progestiner. Nettoeffekten af disse ændringer kan i visse tilfælde være klinisk relevant.

Derfor skal der refereres til produktinformationen for samtidige hiv-lægemidler med henblik på at identificere potentielle interaktioner og tilknyttede anbefalinger. I tvivlstilfælde bør kvinder, der er i behandling med proteasehæmmere eller non-nukleosid revers transkriptasehæmmere, benytte en ekstra barrieremetode.

Hæmning af metaboliseringen af ethinylestradiol

Det er vist, at etoricoxib øger serumkoncentrationen af ethinylestradiol (50-60 %), når det tages samtidig med trifasiske hormonale præventionsmidler. Det menes, at etoricoxib øger koncentrationen af ethinylestradiol, fordi det hæmmer sulfotransferaseaktiviteten og dermed hæmmer metaboliseringen af ethinylestradiol.

EVRA's påvirkning af andre lægemidler

Hormonale kontrceptiva kan påvirke metabolismen af visse andre aktive substanser. Derfor kan plasma- og vævskoncentrationen enten øges (f.eks. ciclosporin). Der kan opstå behov for dosisjustering af et samtidigt administreret lægemiddel.

Lamotrigin: Det er vist, at kombinerede hormonale præventionsmidler sænker plasmakoncentrationen af lamotrigin signifikant ved samtidig administration, hvilket sandsynligvis skyldes induktion af glukuronideringen af lamotrigin. Dette kan reducere anfaldskontrollen, og det kan være nødvendigt at justere doseringen af lamotrigin.

Laboratorieprøver

Brugen af kontrceptive steroider kan influere på resultatet af visse laboratorieprøver, inklusive biokemiske parametre for lever-, thyroidea-, binyre- og nyrefunktion, plasmaniveauer af (bærer) proteiner, f.eks. kortikosteroidbindende globulin og lipid/lipidproteinfraktioner, parametre for kulhydratmetabolisme og parametre for koagulation og fibrinolyse. Ændringerne forbliver sædvanligvis inden for det normale referenceinterval.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

EVRA er ikke indiceret under graviditet.

Epidemiologiske studier tyder på, at der ikke er nogen øget risiko for fødselsdefekter hos børn født af kvinder, der anvendte kombinerede orale præventionsmidler inden graviditeten. Hovedparten af nylige studier indikerer heller ikke, at der er en teratogen effekt, hvis der utilsigtet anvendes kombinerede orale præventionsmidler tidligt i graviditeten.

Evalueret af et begrænset antal graviditeter, hvor der forekom eksponering for EVRA, tillader ikke, at der drages konklusioner om præparatets sikkerhed under graviditet.

Dyrestudier har vist uønskede virkninger under graviditet og amning (se pkt. 5.3). Baseret på disse dyredata kan uønskede virkninger som følge af de aktive stoffers hormonale aktivitet ikke udelukkes. Generelle erfaringer med kombinerede orale præventionsmidler under graviditet har dog ikke frembragt dokumentation for egentlige uønskede virkninger hos mennesker.

Hvis der forekommer graviditet under anvendelse af EVRA, skal EVRA omgående seponeres.

Den forhøjede risiko for VTE i post partum-perioden skal overvejes ved genoptagelse af EVRA-behandling (se pkt. 4.2 og 4.4).

Amning

Amning kan påvirkes af kombinerede hormonale præventionsmidler, da de kan reducere mængden og ændre sammensætningen af mælken. Anvendelse af EVRA kan derfor ikke anbefales, før barnet er vænnet helt fra.

Fertilitet

Kvinder kan opleve, at det tager længere tid at blive gravid, efter at de stopper med at anvende EVRA.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

EVRA påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger i kliniske studier var hovedpine, kvalme og brystømhed, som forekom hos henholdsvis ca. 21,0 %, 16,6 % og 15,9 % af patienterne. Bivirkninger, der kan forekomme ved behandlingsstart, men som normalt aftager efter de tre første cyklusser, omfatter pletblødning, brystømhed og kvalme.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

En øget risiko for arterielle og venøse trombotiske og tromboemboliske hændelser, inklusive myokardieinfarkt, apopleksi, transitorisk iskæmisk attack, venetrombose og lungeemboli, er observeret hos kvinder, der bruger kombinerede hormonelle præventionsmidler. Dette omtales i nærmere detaljer i pkt. 4.4.

Tabel over bivirkninger

Sikkerheden blev bedømt hos 3.322 seksuelt aktive kvinder, der deltog i tre kliniske fase III-studier, som var udformet med henblik på at bedømme den præventive virkning. Disse forsøgspersoner anvendte præventionsmidler (EVRA eller den orale komparator) til 6 eller 13 cyklusser, tog mindst en dosis af studielægemidlet og fremkom med sikkerhedsdata. Tabel 1 herunder viser de rapporterede bivirkninger i kliniske studier og fra erfaringer efter markedsføringen. Hyppighed i henhold til MedDRA-konventionen: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Hyppighed af bivirkninger

<i>Systemorganklasse</i> Hyppighed	Bivirkning
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>	
Almindelig	(Vulvo) vaginal svampeinfektion Candidavaginitis
Sjælden	Pustuløst udslæt* Pustler på applikationsstedet
<i>Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)</i>	
Sjælden	Hepatisk neoplasme*† Brystcancer*† Cervix-karcinom*† Hepatisk adenom*† Uterint leiomyom Fibroadenom i mamma
<i>Immunsystemet</i>	
Ikke almindelig	Overfølsomhed
Sjælden	Anafylaktisk reaktion*
<i>Metabolisme og ernæring</i>	
Ikke almindelig	Hyperkolesterolæmi Væskeretention Øget appetit
Sjælden	Hyperglykæmi* Insulinresistens*
<i>Psykiske forstyrrelser</i>	
Almindelig	Påvirket sindstilstand og angsttilstande
Ikke almindelig	Søvnløshed Nedsat libido

Sjælden	Vrede* Frustration* Øget libido
<i>Nervesystemet</i>	
Meget almindelig	Hovedpine
Almindelig	Migræne Svimmelhed
Sjælden	Cerebrovaskulær hændelse**† Hjerneblødning*† Smagsforstyrrelser*
<i>Øjne</i>	
Sjælden	Intolerance over for kontaktlinser*
<i>Hjerte</i>	
Sjælden	Arteriel tromboemboli (Akut) myokardie-infarkt*†
<i>Vaskulære sygdomme</i>	
Ikke almindelig	Hypertension
Sjælden	Hypertensiv krise* Arteriel trombose**† Venetrombose**† Trombose*† Venøs tromboemboli
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>	
Sjælden	Trombose i arteria pulmonalis*† Lungeemboli†
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	
Meget almindelig	Kvalme
Almindelig	Abdominalsmerter Opkastning Diarré Abdominal distension
Sjælden	Colitis*
<i>Lever og galdeveje</i>	
Sjælden	Kolecystitis Kolelithiasis† Leverlæsion* Kolestatisk ikterus*† Kolestase*†
<i>Hud og subkutane væv</i>	
Almindelig	Akne Udslæt Pruritus Hudreaktion Hudirritation

Ikke almindelig	Alopeci Allergisk dermatitis Eksem Lysfølsomhedsreaktion Kontaktdermatitis Urticaria Erytem
Sjælden	Angiødem* Erytem (multiforme, nodosum)* Chloasma† Eksfoliativt udslæt* Generaliseret pruritus Udslæt (erytematøst, kløende) Seboroisk dermatitis*
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	
Almindelig	Muskelspasmer
<i>Det reproduktive system og mammae</i>	
Meget almindelig	Brystømhed
Almindelig	Dysmenoré Vaginalblødning og menstruationsforstyrrelser**† Uterine spasmer Brystlidelser Fluor vaginalis
Ikke almindelig	Galaktoré Præmenstruelt syndrom Vulvovaginal tørhed
Sjælden	Cervix-dysplasi* Hæmmet laktation* Genitalt udflåd
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	
Almindelig	Utilpashed Træthed Reaktioner på applikationsstedet (erytem, irritation, pruritus, udslæt)
Ikke almindelig	Generaliseret ødem Perifert ødem Reaktioner på applikationsstedet**
Sjælden	Ansigtsoedem* Pittingødem* Hævelser Reaktioner på applikationsstedet* (f.eks. absces, erosion) Lokalt ødem*
<i>Undersøgelser</i>	
Almindelig	Vægtøgning
Ikke almindelig	Forhøjet blodtryk Unormale blodlipider**
Sjælden	Nedsat blodsukker*† Unormalt blodsukker*†

* Rapporteret efter markedsføringen.
 ** Omfatter bivirkninger indberettet under kliniske studier og indberetninger efter markedsføring.
 † Se pkt. 4.4.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
 Axel Heides Gade 1
 DK-2300 København S
 Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret alvorlige sygdomsreaktioner efter utilsigtet indtagelse af store doser orale præventionsmidler. Overdosering kan give kvalme eller opkastning. Der kan forekomme vaginal blødning hos visse kvinder. Ved mistanke om overdosering skal alle depotplastre fjernes og symptomatisk behandling ydes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kønshormoner og modulatorer af genitalsystemet, gestagener og østrogener, faste kombinationer, ATC-kode: G03AA13.

Virkningsmekanisme

EVRA virker via gonadotropinsuppression forårsaget af de østrogene og progestationelle virkninger af ethinylestradiol og norelgestromin. Den primære virkningsmekanisme er hæmning af ægløsningen, men ændringer i den cervikale mucus og endometriet kan også bidrage til præparatets effektivitet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Pearl-indeks (se tabel):

Studiegruppe	CONT-002 EVRA	CONT-003 EVRA	CONT-003 COC*	CONT-004 EVRA	CONT-004 COC**	Alle forsøgs- personer, der modtager EVRA
Antal cyklusser	10.743	5.831	4.592	5.095	4.005	21.669
Samlet (ITT) Pearl-indeks (95% konfidensinterval)	0,73 (0,15; 1,31)	0,89 (0,02; 1,76)	0,57 (0; 1,35)	1,28 (0,16; 2,39)	2,27 (0,59; 3,96)	0,90 (0,44; 1,35)
Pearl-indeks – metodefejl (95% konfidensinterval)	0,61 (0,0;1,14)	0,67 (0; 1,42)	0,28 (0; 0,84)	1,02 (0,02; 2,02)	1,30 (0,03; 2,57)	0,72 (0,31; 1,13)

* DSG 150 mikrog + 20 mikrog EE

** 50 mikrog LNG + 30 mikrog i dag 1 – 6, 75 mikrog LNG + 40 mikrog EE i dag 7 – 11, 125 mikrog LNG + 30 mikrog EE i 12 – 21 dage

Der blev gennemført eksploratoriske analyser for at bestemme, hvorvidt populationsegenskaberne i Fase III-studierne (n = 3319) med hensyn til alder, race og vægt var forbundet med graviditet. Analyserne indikerede ingen forbindelse mellem alder og race og graviditet. Med hensyn til vægt indtraf 5 af de 15 graviditeter, der blev rapporteret med EVRA, blandt kvinder med en legemsvægt

ved opstart på 90 kg eller derover, hvilket udgjorde < 3% af studiepopulationen. Ved legemsvægt under 90 kg var der ingen forbindelse mellem legemsvægt og graviditet. Selv om kun 10-20 % af variabiliteten i de farmakokinetiske data kan forklares med vægt (se pkt. 5.2), forekom størstedelen af graviditeterne blandt kvinder, der vejede 90 kg eller derover, hvilket var statistisk signifikant og tyder på, at EVRA kan være mindre effektivt hos disse kvinder.

Ved anvendelse af COC i højere doser (50 mikrogram etinylestradiol) reduceres risikoen for kræft i endometrie og ovarier. Om dette også gælder de for lavere doser, der indgives i kombinerede hormonale præventionsmidler, er endnu ikke bekræftet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Ca. 48 timer efter applicering af EVRA når norelgestromin- og etinylestradiolniveauer i serum et plateau. Steady state-koncentrationen af norelgestromin og EE er efter en uges brug af depotplasteret henholdsvis cirka 0,8 ng/ml og 50 pg/ml. I multidosisstudier fandtes serumkoncentrationer og AUC for norelgestromin og EE kun at blive let forøget med tiden sammenlignet med uge 1 cyklus 1.

Absorptionen af norelgestromin og etinylestradiol efter applikation af EVRA blev undersøgt under aktiviteter i motionscentre (sauna, whirlpool, trædemølle og anden aerobic motion) samt i bad med koldt vand. Resultaterne tydede på, at der for norelgestromin ikke var nogen signifikante virkninger på C_{ss} eller AUC ved sammenligning med normal anvendelse. For EE blev der observeret en let forøgelse ved trædemølle og anden aerobic motion; men efter disse behandlinger forblev C_{ss} -værdierne inden for referenceområdet. Koldt vand havde ingen signifikant indflydelse på disse parametre.

Resultaterne af et studie med EVRA vedrørende forlænget anvendelse af et enkelt depotplaster i 7 dage og 10 dage, tyder på, at mål- C_{ss} for norelgestromin og etinylestradiol blev opretholdt i en 3-dages periode med forlænget anvendelse af EVRA (10 dage). Disse resultater antyder, at den kliniske effekt opretholdes, selv om et planlagt skift udskydes i op til 2 døgn.

Fordeling

Norelgestromin og norgestrel (en serummetabolit af norelgestromin) er stærkt bundet (> 97 %) til serumproteiner. Norelgestromin er bundet til albumin og ikke til SHBG, mens norgestrel primært er bundet til SHBG, hvilket begrænser dets biologiske aktivitet. Etinylestradiol er i omfattende grad bundet til serumalbumin.

Biotransformation

Norelgestromin bliver metaboliseret i leveren, og blandt metabolitterne findes norgestrel, som i høj grad er bundet til SHBG, samt forskellige hydroxylede og konjugerede metabolitter. Ethinylestradiol nedbrydes også til forskellige hydroxylede produkter og deres glucuronid- og sulfatkonjugater.

Elimination

Efter fjernelse af et depotplaster var den gennemsnitlige halveringstid for norelgestromin og etinylestradiol henholdsvis cirka 28 timer og 17 timer. Metabolitter af norelgestromin og etinylestradiol udskilles renalt og via fæces.

Transdermale *versus* orale præventionsmidler

Farmakokinetikken for transdermale og orale kombinerede hormonale præventionsmidler er forskellig, og der bør udvises forsigtighed ved direkte sammenligning af de farmakokinetiske parametre.

EVRA blev i et studie sammenlignet med et oralt præventionsmiddel indeholdende norgestimant (NGMN) (norelgestromin er den aktive metabolit af norgestimant) 250 mikrog/ ethinylestradiol (EE) 35 mikrog. C_{max} -værdierne var 2 gange højere for NGMN og EE hos forsøgspersoner, som indtog et oralt præventionsmiddel, sammenlignet med værdierne for EVRA, mens den samlede eksponering (AUC og C_{ss}) var sammenlignelig hos forsøgspersoner behandlet med EVRA. Den inter-individuelle variation (%CV) af PK-parametrene var relativt højere for EVRA end for det orale præventionsmiddel.

Indflydelse af alder, legemsvægt og legemsoverfladeareal

Påvirkningerne af alder, legemsvægt og kroppens overfladeareal på norelgestromins og etinylestradiols farmakokinetik blev vurderet hos 230 raske kvinder i ni farmakokinetiske forsøg på enkelte 7-dages applikationer af EVRA. For både norelgestromin og etinylestradiol blev stigende alder, legemsvægt og kroppens overfladeareal forbundet med et mindre fald i C_{ss} og AUC-værdier. Men en lille del (10 - 20 %) af den samlede variabilitet i farmakokinetikken for norelgestromin og EE efter applikation af EVRA kan være forbundet med en eller flere af ovenstående demografiske parametre.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale. Med hensyn til reproduktionstoksicitet viste norelgestromin føtal toksicitet hos kaniner, men sikkerhedsmarginalen for denne effekt var tilstrækkeligt høj. Data vedrørende reproduktionstoksicitet for kombinationen af norelgestromin med etinylestradiol er ikke tilgængelige. Data for kombinationen af norgestimat (forstadiet til norelgestromin) med etinylestradiol indikerer for hundyr en nedsat fertilitet og implantationseffektivitet (rotte), en øget føtal resorption (rotte, kanin) og ved høje doser en mindsket levedygtighed og fertilitet hos kvindeligt afkom (rotte). Relevansen af disse data for human eksponering er ikke kendt, da disse virkninger anses som relateret til velkendte farmakodynamiske eller artsspecifikke handlinger.

Studier gennemført til undersøgelse af den dermale effekt af EVRA indikerer, at dette system ikke har nogen risiko for fremkaldelse af overfølsomhed og kun medfører let irritation ved påsætning på kaninhud.

6 FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Bagsidelaget

Pigmenteret lavdensitetspolyethylen i det ydre lag
Polyester i det indre lag.

Det mellemste lag

Polyisobutylen/polybuten-klæbemiddel
Crospondon
Uvævet polyesterstof
Lauryllactat.

Det tredje lag

Polyethylenterephthalat (PET)
Belægning af polydimethylsiloxan.

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Indre emballage

En pose består af fire lag: En lavdensitets-polyetylenfilm (inderste lag), en aluminiumfolie, en lavdensitets-polyetylenfilm og et udvendigt lag af bleget papir.

Pakningsemballage

Poserne er pakket i en æske af karton.

Hver æske har 3, 9 eller 18 EVRA depotplastre i individuelle folieforede poser.

Med tre folieforede poser i hver er de omgivet af en gennemsigtig perforeret plastik film og pakket i en æske af karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Depotplastret bør påsættes umiddelbart efter udtagning fra beskyttelsesposen.

For at hindre nedsættelse af depotplastrets klæbeevne bør der ikke anvendes creme, lotion eller pudder på hudområder, hvor EVRA depotplaster skal påsættes.

Efter brug indeholder depotplasteret fortsat betydelige mængder af de aktive indholdsstoffer. Tilbageværende hormonale aktive indholdsstoffer i depotplasteret, kan have skadelig effekt på vandmiljøet, hvis dette udsættes herfor. Derfor skal det brugte depotplaster bortskaffes/kasseres på en forsvarlig måde. Bortskaffesetiketten på ydersiden af beskyttelsesposen åbnes, og det brugte depotplaster anbringes sådan, at den klæbende flade dækker det tonede område på undersiden af etiketten, der derefter lukkes hen over det brugte depotplaster. Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Brugte depotplastre bør hverken skylles ud i toilettet eller placeres i systemer til bortskafning af flydende affald.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV

Turnhoutseweg, 30

B-2340 Beerse

Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/02/223/001

EU/1/02/223/002

EU/1/02/223/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. august 2002.

Dato for seneste fornyelse: 22. august 2012.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

05/2020

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.