

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

EVRA 203 mikrogram/24 timmar + 33,9 mikrogram/24 timmar depotplåster

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 20 cm² depotplåster innehåller 6 mg norelgestromin (NGMN) och 600 mikrogram etinylestradiol (EE).

Varje depotplåster avger i medeltal 203 mikrogram NGMN och 33,9 mikrogram EE per 24 timmar. Exponeringen för läkemedlet beskrivs på ett tydligare sätt av dess farmakokinetiska profil (se avsnitt 5.2).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Depotplåster.

Tunt depotplåster av matrixtyp som består av tre lager.

Utsidan på det bakre lagret är beigefärgad och värmestämplad med "EVRA".

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Preventivmedel för kvinnor

EVRA är avsett för kvinnor i fertil ålder. Säkerheten och effekten har fastställts för kvinnor mellan 18 och 45 år.

Vid beslut att ordinera EVRA ska den enskilda kvinnans riskfaktorer, framför allt de för venös tromboemboli (VTE), och risken för VTE med EVRA jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel, beaktas (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

För att erhålla maximal preventiv effekt måste patienter instrueras att använda EVRA exakt enligt anvisningarna. För anvisningar om hur man påbörjar behandlingen, se "Hur man påbörjar behandlingen med EVRA" nedan.

Man får bara använda ett depotplåster i taget.

Varje använt depotplåster tas bort och ersätts omedelbart med ett nytt samma veckodag (Bytesdag) under Dag 8 och Dag 15 i cykeln. Byte av depotplåster kan ske när som helst under den fastställda bytesdagen. Den fjärde veckan är depotplåsterfri och börjar på Dag 22.

En ny preventivmedelsperiod börjar dagen efter den depotplåsterfria veckan; nästa EVRA-depotplåster skall appliceras även om det inte har kommit någon bortfallsblödning eller om bortfallsblödningen ännu inte har upphört.

Under inga omständigheter skall det vara mer än ett 7-dagars depotplåsterfritt tidsintervall mellan doscyklerna. Om det är mer än 7 depotplåsterfria dagar är det inte säkert att användaren är skyddad mot graviditet. Ett icke-hormonellt preventivmedel måste då användas samtidigt under 7 dagar. Risken för ägglossning ökar med varje dag som går över den rekommenderade preventivmedelsfria perioden. Om samlag har ägt rum under ett sådant förlängt depotplåsterfritt intervall, måste man beakta möjligheten för graviditet.

Särskilda populationer

Kroppsvikt på 90 kg eller mer

Preventivmedelseffekten kan vara försämrad hos kvinnor som väger 90 kg eller mer.

Nedsatt njurfunktion

EVRA har inte studerats hos kvinnor med nedsatt njurfunktion. Ingen dosjustering är nödvändig, men eftersom det finns data i litteraturen som antyder att den obundna fraktionen av etinylestradiol är högre så skall EVRA användas under övervakning hos denna patientgrupp.

Nedsatt leverfunktion

EVRA har inte studerats hos kvinnor med nedsatt leverfunktion. EVRA är kontraindicerat hos kvinnor med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Postmenopausala kvinnor

EVRA är inte avsett för postmenopausala kvinnor och skall inte användas som hormonell substitutionsterapi.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt har inte fastställts för ungdomar under 18 år. Det finns ingen relevant användning av EVRA för barn och ungdomar före menstruationsdebut.

Administreringssätt

EVRA skall appliceras på ren, torr, hårlös, intakt frisk hud på skinkan, buken, utsidan av överarmen eller övre delen av bålen, på ett ställe där det inte kan gnidas bort av tättsittande kläder. EVRA skall aldrig placeras på bröstet eller på hud som är röd, irriterad eller har sår. Varje påföljande depotplåster skall sättas på ett annat ställe på huden för att undvika eventuell irritation, men de kan sättas inom samma anatomiska område.

Depotplåstret skall tryckas fast noggrant tills kanterna har fastnat ordentligt.

För att förhindra påverkan på depotplåstrets adhesiva egenskaper skall man inte använda make-up, krämer, lotion, puder eller andra hudprodukter på det hudområde där depotplåstret just då sitter eller kommer att sitta inom kort.

Vi rekommenderar att användaren dagligen kontrollerar depotplåstret visuellt för att se till att det fortfarande sitter ordentligt fast.

EVRA depotplåster får inte delas, skadas eller på annat sätt modifieras eftersom detta kan påverka preventivmedelseffekten negativt.

Var försiktig när använda depotplåster kasseras och följ anvisningarna i avsnitt 6.6.

Hur man påbörjar behandlingen med EVRA

Om hormonella preventivmedel inte har använts i den närmast föregående menstruationscykeln

Födelsekontroll med EVRA börjar den första dagen i menstruationscykeln. Ett enda depotplåster appliceras och bärs i en hel vecka (7 dygn). Den dag det första depotplåstret appliceras (Dag 1/Startdag) bestämmer de följande bytesdagarna. Depotplåstrets bytesdag kommer att vara på den dagen varje vecka (menstruationscykeldag 8, 15, 22 och Dag 1 i nästa cykel). Den fjärde veckan är depotplåsterfri med början Dag 22.

Om behandling för cykel 1 börjar efter den första dagen i menstruationscykeln skall man använda ett icke-hormonellt preventivmedel samtidigt under de första 7 dagarna i den första behandlingscykeln.

Byta från ett oralt kombinerat preventivmedel

Behandling med EVRA skall börja den första blödningsdagen. Om det inte kommer någon blödning inom 5 dagar efter den sista

aktiva (hormoninnehållande) tabletten måste graviditet uteslutas innan man påbörjar behandling med EVRA. Om terapin börjar efter den första blödningsdagen måste ett icke-hormonellt preventivmedel användas samtidigt under 7 dagar.

Om det går mer än 7 dagar efter det att den sista hormoninnehållande tabletten har tagits, kan kvinnan ha haft ägglossning och bör därför instrueras att rådfråga en läkare innan hon påbörjar behandlingen med EVRA. Om samlag har ägt rum under ett sådant förlängt tablettfritt intervall, måste man beakta en eventuell graviditet.

Vid byte från en metod med endast progestagen

Kvinnan kan byta vilken dag som helst från p-piller med endast progestagen (från ett implantat samma dag som det avlägsnas, från en injektion när det skulle vara dags för nästa injektion), men en extra barriärmetod för födelsekontroll måste användas under de första 7 dagarna.

Efter abort eller missfall

Efter en abort eller ett missfall som inträffar före 20 veckors graviditet kan man börja med EVRA omedelbart. Något extra preventivmedel behövs inte om man börjar med EVRA omedelbart. Tänk på att ägglossning kan inträffa inom 10 dagar efter en abort eller ett missfall.

Efter en abort eller ett missfall som inträffar vid eller efter 20 veckors graviditet kan man börja med EVRA antingen dag 21 efter aborten eller på den första dagen för spontan menstruation, vilket som kommer först. Incidensen för ägglossning på dag 21 efter abort (vid 20 veckors graviditet) är okänd.

Efter förlossning

Användare som väljer att inte amma bör påbörja preventivbehandling med EVRA tidigast 4 veckor efter nedkomsten. När kvinnan börjar senare, bör hon dessutom använda en barriärmetod under de första 7 dagarna. Om samlag redan ägt rum, bör dock graviditet uteslutas innan användningen av EVRA påbörjas, eller också måste kvinnan invänta sin första menstruation.

Ammande kvinnor, se avsnitt 4.6.

Vad man ska göra om depotplåstret lossnar helt eller delvis

Om EVRA depotplåstret lossnar helt eller delvis och inte sätts på igen får man otillräcklig mängd av läkemedlet.

Om EVRA bara delvis sitter fast:

- under mindre än ett dygn (upp till 24 timmar): Det skall appliceras på nytt på samma plats eller ersättas med ett nytt EVRA depotplåster omedelbart. Något extra preventivmedel behövs inte. Nästa EVRA depotplåster skall appliceras på den vanliga "bytesdagen".
- under mer än ett dygn (24 timmar eller mer) eller om användaren inte vet när plåstret lyfte eller lossnade: Det är möjligt att kvinnan inte skyddas mot graviditet: Kvinnan skall avbryta den pågående preventivcykeln och omedelbart påbörja en ny cykel genom att sätta på ett nytt EVRA depotplåster. Då blir det en ny "Dag 1" och en ny "Bytesdag". Ett icke-hormonellt preventivmedel måste användas samtidigt under de första 7 dagarna i den nya cykeln.

Ett depotplåster skall inte appliceras på nytt om det inte längre är klibbigt; ett nytt depotplåster skall appliceras omedelbart. Extra fästmedel eller förband skall ej användas för att hålla EVRA depotplåstret på plats.

Om nästa bytesdag för EVRA depotplåstret fördröjs

I början av en depotplåstercykel (Vecka ett/Dag 1):

Det är risk för att kvinnan inte skyddas mot graviditet. Kvinnan skall sätta på det första depotplåstret i den nya cykeln så snart hon kommer ihåg det. Det blir då en ny "Bytesdag" för depotplåstret och en ny "Dag 1". Ett icke-hormonellt preventivmedel måste då användas samtidigt under de första 7 dagarna i den nya cykeln. Om samlag har ägt rum under ett sådant förlängt depotplåsterfritt uppehåll, måste man beakta möjligheten av en graviditet.

I mitten av cykeln (Vecka två/Dag 8 eller Vecka tre/Dag 15):

- under ett eller två dygn (upp till 48 timmar): Kvinnan skall omedelbart applicera ett nytt EVRA depotplåster. Nästa EVRA depotplåster skall appliceras den vanliga "Bytesdagen". Användning av ett extra preventivmedel är inte nödvändigt om depotplåstret burits på rätt sätt under de 7 dagarna omedelbart före den första överhoppade dagen.
- under mer än två dygn (48 timmar eller mer): Det finns risk för att användaren inte är skyddad mot graviditet. Kvinnan skall avbryta den pågående preventivcykeln och påbörja en ny fyraveckorscykel omedelbart genom att sätta på ett nytt EVRA depotplåster. Det blir nu en ny "Dag 1" och en ny "Bytesdag". Ett

icke-hormonellt preventivmedel måste användas samtidigt under de första 7 dagarna i den nya cykeln.

I slutet av cykeln (Vecka fyra/Dag 22):

- Om EVRA depotplåstret inte tas bort i början av Vecka 4 (Dag 22), skall det tas bort så fort som möjligt. Nästa cykel skall påbörjas den vanliga "Bytesdagen", som är dagen efter Dag 28. Något extra preventivmedel är inte nödvändigt.

Ändring av bytesdag

Om kvinnan vill skjuta fram en menstruationsperiod en gång, måste hon applicera ytterligare ett depotplåster i början av Vecka 4 (Dag 22), alltså ignorera det depotplåsterfria intervallet. Genombrottsblödning eller spotting kan förekomma. Efter att ha haft depotplåster 6 veckor i följd, bör man ha ett depotplåsterfritt intervall på 7 dagar. Därefter återupptas den vanliga appliceringen av EVRA.

Om kvinnan vill flytta Bytesdagen skall den pågående cykeln fullföljas och det tredje EVRA depotplåstret tas bort på rätt dag. Under den depotplåsterfria veckan kan man välja en ny Bytesdag genom att applicera det nya EVRA-plåstret i nästa cykel så snart den önskade dagen inträffar. Det får dock aldrig vara mer än 7 depotplåsterfria dagar i följd. Ju kortare det depotplåsterfria intervallet är, desto högre är risken för att användaren inte har någon blödning och kan få genombrottsblödning och spotting under den påföljande behandlingscykeln.

I händelse av mindre hudirritation

Om depotplåsteranvändningen resulterar i besvärande irritation, kan ett nytt depotplåster appliceras på ett nytt ställe och bäras fram till nästa Bytesdag. Man får endast bära ett depotplåster i taget.

4.3 Kontraindikationer

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid följande tillstånd. Om en av dessa störningar förekommer då EVRA används, måste användningen av EVRA omedelbart avbrytas.

- Förekomst av eller risk för venös tromboemboli (VTE)
 - Venös tromboemboli – pågående VTE (på antikoagulantia) eller anamnes på (t.ex. djup ventrombos [DVT] eller lungemboli [PE])
 - Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för venös tromboemboli, t.ex. APC-resistens (inklusive Faktor V Leiden), antitrombin-III-brist, protein C-brist, protein S-brist
 - Större kirurgiskt ingrepp med långvarig immobilisering (se avsnitt 4.4)
 - Hög risk för venös tromboemboli på grund av förekomst av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4)
- Förekomst av eller risk för arteriell tromboemboli (ATE)
 - Arteriell tromboemboli – pågående arteriell tromboemboli, anamnes på arteriell tromboemboli (t.ex. myokardinfarkt) eller prodromalsymtom (t.ex. angina pectoris)
 - Cerebrovaskulär sjukdom – pågående stroke, anamnes på stroke eller prodromalsymtom (t.ex. transitorisk ischemisk attack, TIA)
 - Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för arteriell tromboemboli, t.ex. hyperhomocysteinemi och

antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulant)

- Migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen
- Hög risk för arteriell tromboemboli på grund av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4) eller på grund av förekomst av en allvarlig riskfaktor som:
 - diabetes mellitus med vaskulära symtom
 - allvarlig hypertension
 - allvarlig dyslipoproteinemi
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Känd eller misstänkt bröstcancer
- Livmodercancer eller känd eller misstänkt östrogenberoende neoplasia
- Onormal leverfunktion som har samband med akut eller kronisk hepatocellulär sjukdom
- Adenom eller karcinom i levern
- Odiagnostiserad, onormal, genital blödning.
- Samtidig användning av läkemedel innehållande ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, läkemedel som innehåller glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Vid förekomst av någon av de tillstånd eller riskfaktorer som anges nedan, bör lämpligheten av EVRA diskuteras med kvinnan.

I händelse av försämring, eller en första uppkomst av dessa tillstånd eller riskfaktorer, bör kvinnan rådask att kontakta

barnmorska/läkare för att fastställa om användningen av EVRA bör avbrytas.

Det finns inga kliniska bevis som indikerar att ett depotplåster, ur någon aspekt, är säkrare än kombinerade orala preventivmedel.

EVRA är inte indicerat under graviditet (se avsnitt 4.6).

Risk för venös tromboemboli (VTE)

Användning av ett kombinerat hormonellt preventivmedel ökar risken för venös tromboemboli (VTE) jämfört med icke användning. **Produkter som innehåller levonorgestrel, norgestimat eller noretisteron förknippas med den lägsta risken för VTE. Andra produkter som t.ex. EVRA kan ha en risk som är dubbelt så stor. Beslutet att använda en annan produkt än den med den lägsta risken för VTE ska tas först efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon känner till risken för VTE med EVRA, hur hennes riskfaktorer påverkar den här risken, och att hennes VTE-risk är störst under det första årets användning. Det finns också vissa belägg för att risken är större när ett kombinerat hormonellt preventivmedel sätts in igen efter ett uppehåll på 4 veckor eller längre.**

Hos kvinnor som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel och som inte är gravida kommer cirka 2 av 10 000 att utveckla en VTE under en period om ett år. Hos en enskild kvinna kan dock risken vara betydligt högre, beroende på hennes underliggande riskfaktorer (se nedan).

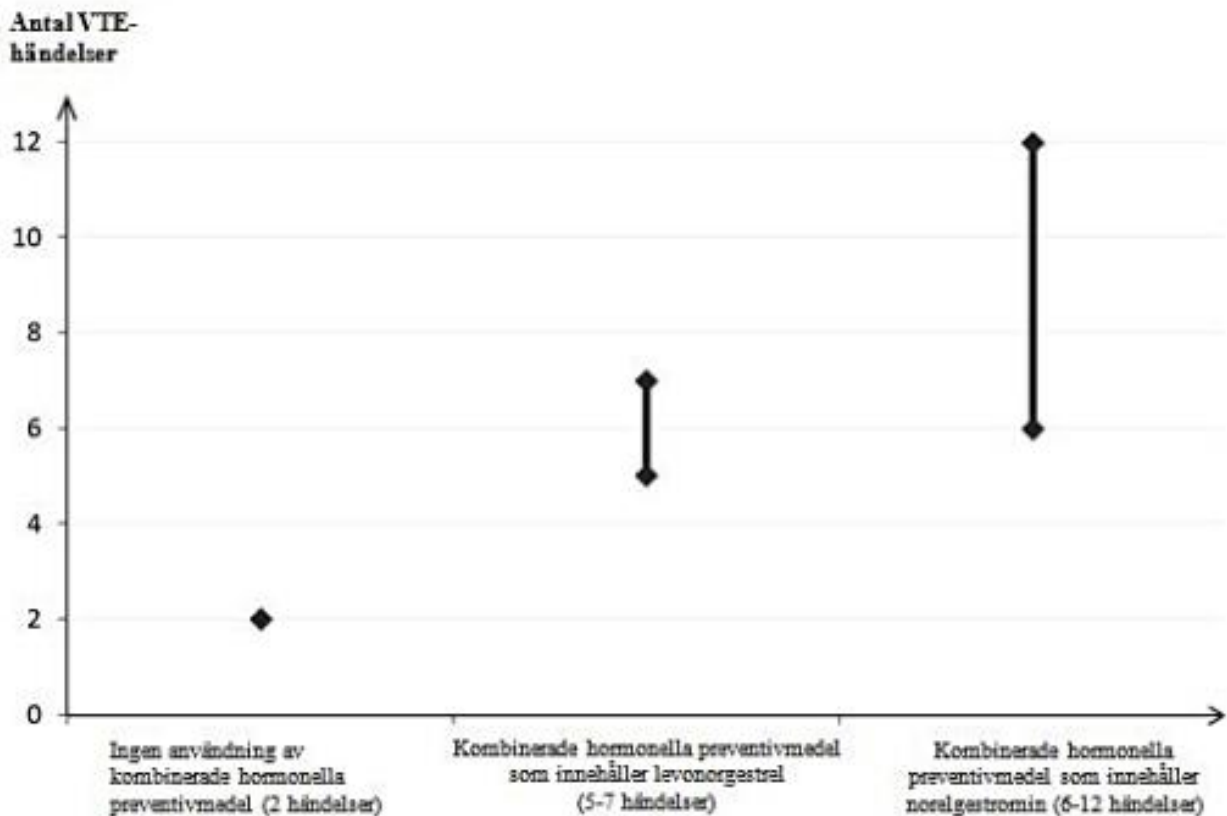
Man uppskattar att av cirka 10 000 kvinnor som använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel i lågdos som innehåller levonorgestrel kommer cirka 6¹ att utveckla en VTE under ett år. Studier tyder på att förekomsten av VTE hos kvinnor som använde EVRA är upp till 2 gånger högre än hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel. Detta motsvarar mellan cirka 6 och 12 VTE -fall under ett år hos cirka 10 000 kvinnor som använder EVRA.

¹ Genomsnittsintervallet är på 5-7 per 10 000 kvinnoår, baserat på en relativ risk för kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel jämfört med en icke-användning på cirka 2,3 till 3,6.

I båda fallen är antalet VTE-händelser per år färre än det antal händelser som förväntas under graviditet eller under postpartumperioden.

VTE kan vara dödligt i 1-2 % av fallen.

Antal VTE-händelser per 10 000 kvinnor under ett år



I extremt sällsynta fall har trombos rapporterats inträffa i andra blodkärl, t.ex. i hepatiska, mesenteriska, renala eller retinala vener och artärer, hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel.

Riskfaktorer för VTE

Risken för venösa tromboemboliska komplikationer hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel kan öka betydligt hos kvinnor med ytterligare riskfaktorer, framför allt om flera riskfaktorer föreligger (se tabell).

EVRA är kontraindicerat om kvinnan har flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för venösa tromboser (se avsnitt 4.3). Om en kvinna har mer än en riskfaktor är det möjligt att risken är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk för VTE beaktas. Om förhållandet nytta risk

anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte ordinerars (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för VTE

Riskfaktor	Kommentar
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt att beakta om det också finns andra riskfaktorer.
Långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp, alla operationer i ben eller bäcken, neurokirurgi eller omfattande skada Anm: tillfällig immobilisering inklusive flygresor >4 timmar kan också vara en riskfaktor för VTE, särskilt hos kvinnor med andra riskfaktorer	I dessa situationer är det lämpligt att göra ett uppehåll i användningen av plåstret (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och inte återuppta användningen förrän två veckor efter fullständig remobilisering. En annan preventivmetod bör användas för att undvika oavsiktlig graviditet. Antitrombotisk behandling bör övervägas om EVRA inte har satts ut i förväg.
Positiv anamnes (venös tromboemboli hos ett syskon eller förälder i relativt unga år).	Om man misstänker hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.

Risikfaktor	Kommentar
Andra medicinska tillstånd som förknippas med VTE	Cancer, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecell sjukdom.
Stigande ålder	Framför hos kvinnor över 35 år.

Det råder inte enighet om den eventuella betydelsen av varicer och yttlig tromboflebit har för uppkomst eller progression av venös trombos.

Den ökade risken för tromboemboli vid graviditet, och framför allt 6 veckorsperioden i puerperiet måste beaktas (för information om "Graviditet och amning" se avsnitt 4.6).

Symtom på VTE (djup ventrombos och lungemboli)

Vid symtom ska kvinnan rådas att omedelbart söka läkare och informera vårdpersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan omfatta:

- unilateral svullnad av ben och/eller fot eller längs en ven i benet
- smärta eller ömhet i benet som bara känns vid stående eller gående
- ökade värme i det drabbade benet med rödfärgning eller missfärgning av benet.

Symtom på lungemboli (PE) kan omfatta:

- plötslig debut av oförklarlig andfåddhet eller snabb andning
- plötslig hosta som kan förknippas med hemoptys
- kraftig bröstsmärta
- kraftig ostadighetskänsla eller yrsel
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

En del av dessa symtom (t.ex. andfåddhet och hosta) är icke specifika och kan feltolkas som mer vanliga eller mindre allvarliga händelser (t.ex. luftvägsinfektioner).

Andra tecken på vaskulär ocklusion kan omfatta plötslig smärta, svullnad och lätt blåmissfärgning av en extremitet.

Om ocklusionen uppkommer i ögonen kan symtomen variera från smärtfri dimsyn som kan utvecklas till synförlust. Ibland kan synförlust uppkomma nästan omedelbart.

Risk för arteriell tromboemboli (ATE)

Epidemiologiska studier har också visat ett samband mellan användning av kombinerade hormonella preventivmedel och en ökad risk för arteriell tromboemboli (hjärtinfarkt) eller cerebrovaskulär händelse (t.ex. transitorisk ischemisk attack, stroke). Arteriella tromboemboliska händelser kan vara dödliga.

Riskfaktorer för ATE

Risken för arteriella tromboemboliska komplikationer eller för en cerebrovaskulär händelse hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel ökar hos kvinnor med riskfaktorer (se

tabell). EVRA är kontraindicerat om kvinnan har en allvarlig eller flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för ATE (se avsnitt 4.3). Om kvinnan har mer än en riskfaktor är det möjligt att riskökningen är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk beaktas. Om förhållandet nytta risk anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte ordinerats (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för ATE

Riskfaktor	Kommentar
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år
Rökning	Kvinnor över 35 år bör starkt rekommenderas att sluta röka om de vill använda ett kombinerat hormonellt preventivmedel. Kvinnor över 35 år som fortsätter att röka ska starkt rekommenderas att använda en annan preventivmetod.
Hypertension	
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer.
	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för

Risikfaktor	Kommentar
Positiv anamnes (arteriell tromboemboli hos ett syskon eller förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Migrän	En ökning av frekvens eller svårighetsgrad av migrän vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel (som kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) kan vara ett skäl för omedelbart utsättande.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med negativa vaskulära händelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjärtklaffssjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk lupus erythematosus.

Symtom på ATE

Vid symtom ska kvinnan rådas att omedelbart söka läkare och informera hälso- och sjukvårdspersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan omfatta:

- plötslig domning eller svaghet i ansikte, armar eller ben, speciellt på ena sidan av kroppen
- plötsliga problem med att gå, yrsel, förlorad balans eller koordination
- plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå

- plötsliga synproblem i ett eller båda ögonen
- plötslig, svår eller långvarig huvudvärk utan känd orsak
- medvetlöshet eller svimning med eller utan anfall.

Tillfälliga symtom som tyder på att händelsen är en transitorisk ischemisk attack (TIA).

Symtom på en hjärtinfarkt kan vara:

- smärta, obehag, tryck, tyngdkänsla, tryck eller fyllnadskänsla i bröstet, armen eller nedanför bröstbenet
- obehag som strålar mot ryggen, käken, halsen, armen, magen
- mättnadskänsla, matsmältningsbesvär eller kvävning
- svettning, illamående, kräkningar eller yrsel
- extrem svaghet, ångest eller andfåddhet
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

Kvinnor som använder kombinationspreventivmedel skall eftertryckligt rådas att kontakta sin läkare i fall av eventuella symtom på trombos. I fall av misstänkt eller bekräftad trombos skall användningen av hormonella preventivmedel avbrytas. Adekvat kontraception skall initieras på grund av teratogeniciteten i antikoagulantterapi (kumariner).

Tumörer

En ökad risk för cervixcancer hos långvariga användare av COC har rapporterats i vissa epidemiologiska studier, men det finns fortfarande olika uppfattningar om i vilken omfattning detta fynd kan hänföras till de sammansatta effekterna av sexuellt beteende och andra faktorer som t.ex. humant papillomvirus (HPV).

En metaanalys av 54 epidemiologiska studier rapporterar att det finns en lätt ökad risk (RR = 1,24) för diagnosen bröstcancer hos kvinnor som använder COC. Den ökade risken avtar gradvis under de 10 åren efter det att COC-användningen upphört. Eftersom bröstcancer är sällsynt hos kvinnor under 40 år är det ökade antalet bröstcancerdiagnoser hos kvinnor som använder eller nyligen har använt COC litet i förhållande till den totala risken för bröstcancer. Den bröstcancer som diagnostiserats hos frekventa användare tenderar att vara mindre kliniskt framskriden än hos kvinnor som aldrig har använt COC. Det observerade mönstret av ökad risk kan bero på att bröstcancer har diagnostiserats tidigare hos COC-användare, de biologiska effekterna av COC eller en kombination av båda.

I sällsynta fall har godartade levertumörer rapporterats hos COC-användare, och i ännu mer sällsynta fall elakartade levertumörer. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intraabdominella blödningar. Därför bör en levertumör beaktas i differentialdiagnosen då kvinnor som använder EVRA får allvarlig smärta i övre buken, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning.

Psykiska störningar

Nedstämdhet och depression är välkända biverkningar vid användning av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.8). Depressioner kan vara allvarliga och är en välkänd riskfaktor för självmordsbeteende och självmord. Kvinnor ska rådas att kontakta läkare vid humörförändringar och depressiva symtom, också direkt efter inledd behandling.

Andra tillstånd

- Kontraceptiv effektivitet kan vara reducerad hos kvinnor som väger 90 kg eller mer (se avsnitt 4.2 och 5.1).
- Kvinnor med hypertriglyceridemi, eller med hypertriglyceridemi i släkten, kan löpa en ökad risk för pankreatit vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel.
- Även om små blodtryckshöjningar har rapporterats hos många kvinnor som använder hormonella preventivmedel, är kliniskt relevanta höjningar sällsynta. En definitiv relation mellan användning av hormonella preventivmedel och klinisk hypertoni har inte fastställts. Om konstant förhöjda blodtrycksvärden eller ett signifikant förhöjt blodtryck, under användning av kombinerade hormonella preventivmedel vid befintlig hypertoni, inte svarar adekvat på antihypertonibehandling, måste det kombinerade hormonella preventivmedlet sättas ut. Användning av kombinerade hormonella preventivmedel kan återupptas om normala blodtrycksvärden kan erhållas med behandling mot hypertoni.
- Följande tillstånd har rapporterats uppstå eller försämrats vid både graviditet och COC-användning, men bevisen för ett samband med COC är inte övertygande: gulsot och/eller klåda relaterad till kolestas, sjukdomar i gallblåsan, inklusive kolecystit och gallsten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis, otosklerosrelaterad hörselörlust.
- Akut eller kronisk störning av leverfunktionen kan göra det nödvändigt att avbryta användningen av kombinerade hormonella preventivmedel tills markörerna för leverfunktion återgår till det normala. Återkommande kolestasrelaterad klåda som uppstått under en tidigare graviditet eller tidigare användning av könssteroider gör det nödvändigt att avbryta användningen av kombinerade hormonella preventivmedel.

- Även om kombinerade hormonella preventivmedel kan ha en effekt på perifer insulinresistens och glukostolerans har det inte fastställts något behov av att ändra den terapeutiska regimen hos diabetiker under användning av kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor med diabetes bör dock observeras noga, särskilt under det tidiga stadiet av EVRA-användning.
- Förvärrande av endogen depression, epilepsi, Crohns sjukdom och ulcerös kolit har rapporterats under COC-användning.
- Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom av ärftligt eller förvärvat angioödem.
- Kloasma kan ibland uppkomma vid användning av hormonella preventivmedel, särskilt hos användare som haft kloasma under graviditeten. Användare som har tendens till kloasma bör undvika solexponering och ultraviolettt strålning medan de använder EVRA. Kloasma är ofta inte helt reversibelt.

Läkarundersökning/konsultation

Innan EVRA påbörjas eller sätts in på nytt ska en fullständig anamnes (inklusive hereditet) tas och graviditet uteslutas. Blodtrycket ska tas och en läkarundersökning ska utföras baserad på kontraindikationerna (se avsnitt 4.3) och varningar (se avsnitt 4.4). Det är viktigt att informera kvinnan om venös och arteriell trombos, inklusive risken med EVRA jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel, symtomen på VTE och ATE, de kända riskfaktorerna och vad hon ska göra i händelse av en misstänkt trombos.

Kvinnan ska också informeras om att noggrant läsa igenom bipacksedeln och följa anvisningarna. Frekvensen och typen av

undersökningar ska baseras på fastställda riktlinjer och anpassas individuellt till varje kvinna.

Kvinnan ska informeras om att p piller inte skyddar mot hiv-infektioner (AIDS) och andra sexuellt överförbara sjukdomar.

Oregelbundna blödningar

Med alla kombinerade hormonella preventivmedel kan oregelbundna blödningar (spotting eller genombrottsblödning) förekomma, särskilt under de första månadernas användning. Av detta skäl är det inte meningsfullt med en medicinsk bedömning av oregelbundna blödningar förrän efter en justeringsperiod på cirka tre cykler. Om genombrottsblödning kvarstår, eller om genombrottsblödning uppkommer efter tidigare regelbundna cykler, medan EVRA använts enligt rekommenderad regim, bör en annan anledning än EVRA beaktas. Andra skäl än hormonella bör beaktas och vid behov bör adekvata diagnostiska åtgärder vidtas för att utesluta organisk sjukdom eller graviditet. Detta kan inkludera skrapning. Hos vissa kvinnor förekommer ingen blödning under den depotplåsterfria perioden. Om EVRA har använts enligt anvisningarna i avsnitt 4.2 är det osannolikt att kvinnan är gravid. Om EVRA inte har tagits enligt dessa anvisningar före den första uteblivna blödningen eller om två blödningar uteblir, måste graviditet uteslutas innan man fortsätter använda EVRA.

Vissa användare kan få amenorré eller oligomenorré efter det att de slutat använda hormonella preventivmedel, särskilt om de tidigare haft ett sådant tillstånd.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Observera att produktinformationen för läkemedel som används samtidigt bör beaktas för att kunna identifiera potentiella interaktioner.

Farmakodynamiska interaktioner

Under kliniska prövningar med patienter som behandlats för hepatit C-virusinfektioner (HCV) med läkemedel innehållande ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, förekom förhöjda transaminasvärden (ALAT), som var mer än 5 gånger högre än det övre referensvärdet (upper limit of normal - ULN), betydligt oftare hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, såsom kombinerade hormonella preventivmedel (CHC). Hos patienter som som behandlas med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, har dessutom ALAT-stegringar observerats hos kvinnor som använder läkemedel som innehåller etinylestradiol såsom CHC (se avsnitt 4.3).

Därför måste EVRA-användare byta till ett annat preventivmedel (t.ex. preventivmedel med enbart progestogen eller icke-hormonella metoder) innan behandlingar med dessa kombinationsläkemedel påbörjas. EVRA kan påbörjas igen 2 veckor efter avslutad behandling med dessa regimer av kombinationsläkemedel.

Andra läkemedels effekt på EVRA

Interaktioner kan uppkomma med läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer vilket kan leda till ökad clearance av könshormoner, vilket i sin tur kan leda till genombrottsblödning och/eller förlorad antikonceptionseffekt. Följande interaktioner har rapporterats i litteraturen:

Substanser som ökar clearance av kombinerade hormonella preventivmedel (minskad effekt av kombinerade hormonella preventivmedel via enzyminduktion), t.ex.:

Barbiturater, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin, modafinil och hivläkemedlen ritonavir, nevirapin och efavirenz samt möjligen även felbamat, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramats och växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*).

Handhavande

Enzyminduktion kan observeras efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion ses i allmänhet efter cirka 10 dagar men kan pågå i minst 4 veckor efter upphörande av läkemedelsbehandlingen.

Korttidsbehandling

En kvinna på korttidsbehandling med läkemedel som inducerar läkemedelsmetaboliserande leverenzymmer eller enskilda aktiva substanser som inducerar dessa enzymer bör temporärt använda en barriärmetod som tillägg till EVRA, dvs. under tiden som läkemedlen används samtidigt och i 28 dagar efter att behandlingen upphört.

Om samtidig läkemedelsbehandling pågår efter slutet av treveckorsperioden med depotplåster bör nästa depotplåster appliceras utan det vanliga depotplåsterfria intervallet.

Långtidsbehandling

För kvinnor som långtidsbehandlas med enzyminducerande aktiva substanser rekommenderas en annan pålitlig icke-hormonell preventivmetod.

Substanser med varierande effekt på clearance av kombinerade hormonella preventivmedel

Vid samtidig administrering med kombinerade hormonella preventivmedel kan många kombinationer av hivproteashämmare och omvända transkriptashämmare av icke-nukleosidtyp, inklusive kombinationer med HCV-hämmare, öka eller minska plasmakoncentrationer av östrogen eller progestiner. Nettoeffekten av dessa förändringar kan i vissa fall vara kliniskt relevant.

Därför bör produktinformationen för samtidiga hivläkemedel tas i beaktande för identifiering av möjliga interaktioner och relaterade rekommendationer. Vid tveksamhet bör en barriärmetod användas som tillägg av kvinnor som behandlas med proteashämmare eller omvända transkriptashämmare av ickenukleosidtyp.

Hämning av etinylestradiolmetabolism

Etoricoxib har visats öka plasmanivåerna av etinylestradiol (50 till 60 %) när det tas samtidigt med ett oralt trifasiskt hormonellt preventivmedel. Etoricoxib antas öka etinylestradiolnivåerna genom att hämma sulfotransferasaktiviteten och därmed hämma etinylestradiolmetabolismen.

EVRA:s effekt på andra läkemedel

Hormonella preventivmedel kan påverka metabolismen av vissa andra aktiva substanser. På grund av detta kan plasma- och vävnadskoncentrationer öka (t.ex. ciklosporin). Dosjustering av läkemedel som tas samtidigt kan vara nödvändig.

Lamotrigin: Kombinerade hormonella preventivmedel har visat sig signifikant minska plasmakoncentrationerna av lamotrigin vid samtidig administrering, sannolikt på grund av induktion av

lamotriginglukuronidering. Detta kan minska anfallskontrollen och därför kan dosjustering av lamotrigin vara nödvändig.

Laboratorietester

Användning av steroida antikonceptionsmedel kan påverka resultatet av vissa laboratorietester, inklusive biokemiska leverparametrar, tyroideafunktion, binjurefunktion, njurfunktion, plasmanivåer av (bärrar-)proteiner, t.ex. kortikosteroidbindande globulin och lipid/lipoproteinfraktioner, kolhydratmetabolismparametrar samt parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger vanligtvis inom det normala intervallet för laboratorietester.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

EVRA är inte indicerat under graviditet.

Epidemiologiska studier tyder inte på någon ökad risk för fosterskador hos barn till kvinnor som använt kombinerade orala preventivmedel före graviditeten. Majoriteten av nyligen genomförda studier indikerar inte heller några fosterskador när kombinerade orala preventivmedel använts av misstag under tidig graviditet.

Begränsade data på utfallet av exponerade graviditeter hos kvinnor som använt EVRA gör att inga slutsatser kan dras gällande dess säkerhet under graviditet.

Djurstudier har visat på oönskade effekter under graviditet och amning (se avsnitt 5.3). Baserat på dessa djurdata kan inte oönskade effekter som beror på den hormonella effekten av de

aktiva substanserna uteslutas. Generell erfarenhet från användning av kombinerade orala preventivmedel under graviditet har dock inte visat på en reellt önskad effekt hos människa.

Om graviditet skulle inträffa under användning av EVRA, skall man genast sluta använda EVRA.

Den ökade risken för VTE vid tiden efter förlossningen ska beaktas vid återinsättning av EVRA (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Amning

Kombinerade hormonella preventivmedel kan störa amningen genom en minskad mängd av och ändrad sammansättning på bröstmjölken. Ammande mödrar skall om möjligt rådas att inte använda EVRA förrän barnet är helt avvänjt.

Fertilitet

Kvinnor kan märka en fördröjning av förmågan att bli gravid efter att ha slutat använda EVRA.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

EVRA har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna i kliniska prövningar var huvudvärk, illamående och ömhet i bröstet, vilket uppträdde hos omkring 21 %, 16,6 % respektive 15,9 % av patienterna.

Biverkningar som kan uppträda under inledningen av behandlingen

men som vanligen minskar efter de tre första cyklerna inkluderar spotting, ömhet i bröstet och illamående.

Beskrivning av utvalda biverkningar

En ökad risk för arteriella och venösa trombotiska och trombemboliska händelser, t.ex. myokardinfarkt, stroke, transitoriska ischemiska attacker, venös trombos och lungemboli har observerats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel, vilket diskuteras mer i detalj i avsnitt 4.4.

Sammanställning över biverkningar i tabellform

Säkerheten utvärderades hos 3322 sexuellt aktiva kvinnor som deltog i tre kliniska fas III-studier, utformade för att utvärdera preventivmedelseffekten. Dessa försökspersoner fick använda preventivmedel (EVRA eller ett jämförande oralt preventivmedel) under sex eller 13 cykler, de tog minst en dos av studieläkemedel och bidrog till att generera säkerhetsdata. Tabell 1 nedan visar biverkningarna som rapporterades vid kliniska studier och från tiden efter marknadsföring. Frekvenser enligt MedDRA-konventionen: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Frekvens av biverkningar

<i>Klassificering av organsystem</i>	<i>Biverkning</i>
---	--------------------------

<i>Frekvens</i>	
------------------------	--

Infektioner och infestationer

vanliga

Vulvovaginal svampinfektion

<i>Klassificering av organsystem</i>	Biverkning
<i>Frekvens</i>	
sällsynta	Vaginal candidiasis Pustulösa utslag* Pustler på applikationsstället
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</i>	
sällsynta	Leverneoplasi*† Bröstcancer*† Cervixcancer*† Leveradenom*† Uterusleiomyom Fibroadenom i bröstet
<i>Immunsystemet</i>	
mindre vanliga	Överkänslighet
sällsynta	Anafylaktisk reaktion*
ingen känd frekvens	Förvärrade symtom av ärftligt eller förvärvat angioödem*
<i>Metabolism och nutrition</i>	
mindre vanliga	Hyperkolesterolemi Vätskeretention Ökad aptit
sällsynta	Hyperglykemi* Insulinresistens*
<i>Psykiska störningar</i>	
vanliga	Humörpåverkan och ångestsjukdomar
mindre vanliga	Sömnlöshet Minskad libido
sällsynta	Ilska*

Klassificering av organsystem**Biverkning****Frekvens**

Frustration*

Ökad libido

Centrala och perifera nervsystemet

mycket vanliga

Huvudvärk

vanliga

Migrän

Yrsel

sällsynta

Cerebrovaskulär händelse**†

Hjärnblödning*†

Onormal smakupplevelse*

Ögon

sällsynta

Kontaktlinsintolerans*

Hjärtat

sällsynta

Arteriell tromboemboli

(Akut) hjärtinfarkt*†

Blodkärl

mindre vanliga

Hypertoni

sällsynta

Hypertensiv kris*

Artärtrombos**†

Ventrombos**†

Trombos*†

Venös tromboemboli

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

sällsynta

Lung(artär)trombos*†

Lungemboli†

Magtarmkanalen

mycket vanliga

Illamående

vanliga

Buksmärta

Kräkningar

Klassificering av organsystem**Frekvens****Biverkning**

sällsynta

Diarré
Bukdistension
Colitis*

Lever och gallvägar

sällsynta

Kolecystit
Gallsten†
Leverskada*
Kolestatisk gulsot*†
Gallstas*†

Hud och subkutan vävnad

vanliga

Akne
Utslag
Klåda
Hudreaktioner
Hudirritation

mindre vanliga

Alopeci
Allergisk dermatit
Eksem
Ljuskänslighetsreaktion
Kontaktdermatit
Urtikaria
Erytem

sällsynta

Angioödem*
Erythema (multiforme,
nodosum)*
Kloasma†
Exfoliativa utslag*
Generaliserad klåda
Utslag (erytematösa, kliande)

Klassificering av organsystem**Biverkning****Frekvens**

Seborroisk dermatit*

Muskuloskeletala systemet och bindväv

vanliga

Muskelspasmer

Reproduktions-organ och bröstkörtel

mycket vanliga

Ömhet i bröstet

vanliga

Dysmenorré

Vaginal blödning och
menstruationsrubbingar**†

Uterin spasm

Bröstsjukdomar

Vaginal flytning

mindre vanliga

Galaktorré

Premenstruellt syndrom

Vulvovaginal torrhet

sällsynta

Cervikal dysplasi*

Hämmad laktation*

Genital flytning

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

vanliga

Sjukdomskänsla

Trötthet

Symtom vid

administreringsstället (erytem,
irritation, klåda, utslag)

mindre vanliga

Generaliserat ödem

Perifert ödem

Reaktioner på

administreringsstället**

sällsynta

Ansiktsödem*

<i>Klassificering av organsystem</i> <i>Frekvens</i>	Biverkning
	Pittingödem* Svullnad Reaktioner på administreringsstället* (t ex abscess, erosion) Lokaliserat ödem*
<i>Undersökningar</i>	
vanliga	Viktökning
mindre vanliga	Förhöjt blodtryck Blodfettsjukdomar**
sällsynta	Sänkt blodglukos*† Avvikande blodglukos*†

*Rapporter efter marknadsintroduktion.

**Innefattar biverkningar rapporterade i kliniska provningar och efter marknadsintroduktion.

†Se avsnitt 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Några allvarigare skadliga effekter har inte rapporterats efter oavsiktligt intag av stora doser av orala preventivmedel.

Överdoser kan ge illamående och kräkningar. Vaginal blödning kan inträffa hos vissa kvinnor. I händelse av misstänkt överdoser skall alla depotplåster tas bort och symptomatisk behandling ges.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulerare av fortplantningssystemet, progesteroner och östrogener, fast kombination: ATC-kod: G03AA13.

Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen hos EVRA utgörs av gonadotropinsuppression genom den östrogena och gestagena verkan som etinylestradiol och norelgestromin har. Den primära verkningsmekanismen är inhibition av ägglossningen, men förändringar i cervixslemhinnan och i livmodersslemhinnan kan också bidra till produktens effektivitet.

Klinisk effekt och säkerhet

Pearl-index (se tabell):

Studiegrupp	CONT-002 EVRA	CONT-003 EVRA	CONT-003 COC*	CONT-004 EVRA	CONT-004 COC**	Alla patienter som fått EVRA
Antal cykler	10 743	5 831	4 592	5 095	4 005	21 669
Totala Pearl-index (95% konfiden sintervall)	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)
Pearl-index-metodmisslyckande (95% konfiden sintervall)	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 µg + 20 µg EE

**50 µg LNG + 30 µg EE dag 1-6, 75 µg LNG + 40 µg EE dag 7-11, 125 µg LNG + 30 µg EE dag 12-21

Preliminära analyser utfördes för att bestämma huruvida i fas III-studierna (n = 3 319) populationsegenskaperna ålder, ras och vikt kunde associeras med graviditet. Analyserna visade inte något samband mellan ålder och ras och graviditet. Vad beträffar vikt inträffade 5 av de 15 graviditeter som rapporterades med EVRA bland kvinnor med en ursprunglig kroppsvikt på 90 kg eller

däröver, vilket utgjorde < 3 % av studiepopulationen. Under 90 kg fanns inget samband mellan kroppsvikt och graviditet. Trots att bara 10 – 20 % av variabiliteten i farmakokinetiska data kan förklaras av vikt (se avsnitt 5.2), var den större andelen graviditeter bland kvinnor som vägde 90 kg eller mer statistiskt signifikant och talar för att EVRA är mindre effektivt hos dessa kvinnor.

Med användningen av högre doserat COC (50 mikrogram etinylestradiol) reduceras risken för livmoder- och äggstockscancer. Huruvida detta även gäller för lägre doser av kombinerade hormonella preventivmedel återstår att bekräfta.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Cirka 48 timmar efter applicering av EVRA når nivåerna av norelgestromin och etinylestradiol i serum en platå.

Steady-state-koncentrationerna för norelgestromin och EE under en veckas depotplåsteranvändning är cirka 0,8 ng/ml respektive 50 pg/ml. I studier med upprepad dosering fann man att serumkoncentrationer och AUC för norelgestromin och EE endast uppvisade små ökningarna över tiden jämfört med vecka 1 i cykel 1.

Absorptionen av norelgestromin och etinylestradiol efter applicering av EVRA studerades under de förhållanden som råder i ett motionscentrum (bastu, bubbelpool, löpband och andra träningsredskap) och i ett kallvattenbad. Resultaten beträffande norelgestromin tyder inte på några signifikanta effekter av behandlingen på C_{ss} eller AUC jämfört med normala användningsförhållanden. För EE observerades måttliga förhöjningar vid användning av löpband och vid annan

aerobic-träning. Dock låg C_{ss} -värdena efter dessa behandlingar inom referensomfånget. Kallt vatten hade ingen signifikant effekt på dessa parametrar.

Resultat från en EVRA-studie över förlängd användning av ett enda preventivmedelsdepotplåster i 7 dagar och 10 dagar visade att avsett C_{ss} av norelgestromin och etinylestradiol kvarstod under en 3-dagarsperiod av förlängd användning av EVRA (10 dagar). Dessa fynd talar för att den kliniska effekten skulle kvarstå även om ett inplanerat byte missas med så mycket som 2 hela dygn.

Distribution

Norelgestromin och norgestrel (en serummetabolit av norelgestromin) är i hög grad bundna (> 97 %) till serumproteiner. Norelgestromin är bundet till albumin och inte till SHBG (könshormonbindande globulin), medan norgestrel i första hand är bundet till SHBG, vilket begränsar dess biologiska aktivitet. Etinylestradiol är i stor utsträckning bundet till serumalbumin.

Metabolism

Metabolism av norelgestromin sker i levern och bland metaboliterna finns norgestrel, som i hög grad är bundet till SHBG, samt flera olika hydroxylerade och konjugerade metaboliter. Etinylestradiol metaboliseras också till olika hydroxylerade produkter och deras glukuronid- och sulfatkonjugat.

Eliminering

Efter borttagande av ett depotplåster var genomsnittlig halveringstid för norelgestromin och etinylestradiol cirka 28 timmar respektive 17 timmar. Norelgestromins och etinylestradiols metaboliter elimineras renalt och fekalt.

Transdermala vs orala preventivmedel

De farmakokinetiska profilerna för transdermala och orala kombinerade hormonella preventivmedel är olika, och försiktighet ska iakttas vid direkt jämförelse av dessa farmakokinetiska (PK) parametrar.

I en studie som jämförde EVRA med ett oralt preventivmedel innehållande norgestimat (norelgestromins modersubstans) 250 mikrog/etinylestradiol 35 mikrog var C_{\max} -värdena för NGMN och etinylestradiol 2-faldigt högre hos försökspersoner som fått det orala preventivmedlet i jämförelse med EVRA, medan den totala exponeringen (AUC och C_{ss}) var jämförbar med försökspersoner som fått EVRA. Variabiliteten mellan försökspersonerna (% CV) för PK-parametrarna var större efter tillförelse från EVRA jämfört med variabiliteten med det orala preventivmedlet.

Effekter av ålder, kroppsvikt och kroppsytta

Effekterna av ålder, kroppsvikt och kroppsytta på farmakokinetiken hos norelgestromin och etinylestradiol utvärderades hos 230 friska kvinnor från nio farmakokinetiska studier av EVRA applicerat under en 7-dagarsperiod. För både norelgestromin och EE gällde att ökande ålder, kroppsvikt och kroppsytta var och en för sig hade samband med små minskningar av C_{ss} och AUC-värden. Det är dock bara en liten fraktion (10-20 %) av den totala variabiliteten i farmakokinetiken hos NGMN och EE efter applicering av EVRA som kan förklaras av någon eller alla ovannämnda demografiska parametrar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. I reproduktionstoxikologiska studier visade norelgestromin fetal toxicitet hos kaniner, men säkerhetsmarginalen för denna effekt var tillräckligt hög. Reproduktionstoxikologiska data för kombinationen norelgestromin och etinylestradiol saknas. Data för kombinationen norgestimat (prodrug till norelgestromin) och etinylestradiol visar för hondjur en minskad fertilitet/implantation (råtta), en ökad fetal resorption (råtta, kanin) och, vid höga doser, en sänkt livsduglighet och fertilitet hos honavkomma (råtta). Den kliniska relevansen för människor är okänd. De observerade effekterna är förmodligen relaterade till välkända farmakodynamiska effekter eller artspecifika verkningar.

Studier som utfördes för att undersöka den dermala effekten av EVRA visade att det inte har någon potential att framkalla sensibilisering och enbart ger upphov till en mild irritation när det appliceras på kaninhud.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bakre lagret:

Ett yttre lager av pigmenterad polyeten av låg densitet
ett inre lager av polyester.

Mittenlagret:

Självhäftande polyisobuten/polybuten
krospovidon
fiberduk av polyester
laurillaktat.

Tredje lagret:

Polyetentereftalat-(PET-)-film
belagd med polydimetylsiloxan.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.
Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Primärt förpackningsmaterial

En dospåse består av fyra lager: en polyetenfilm med låg densitet (det innersta lagret), en aluminiumfolie, en polyetenfilm med låg densitet, samt ett yttre lager av blekt papper.

Sekundärt förpackningsmaterial

Påsarna är förpackade i en pappkartong.

Varje kartong innehåller 3, 9 eller 18 EVRA depotplåster i individuella foliedospåsar. Foliepåsarna är förpackade tre och tre i transparent perforerad plast och förpackade i en pappkartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Depotplåstret bör appliceras omedelbart när det tagits ut från den skyddande påsen.

För att undvika påverkan på de vidhäftande egenskaperna av EVRA, ska inga krämer, lotioner eller puder appliceras på huden där EVRA depotplåster skall fästas.

Efter användning innehåller depotplåstret fortfarande betydande mängder aktiva innehållsämnen. Kvarvarande hormonellt aktiva innehållsämnen i depotplåstret kan orsaka skadliga effekter om det når vattenmiljön. Därför skall det använda depotplåstret kastas med försiktighet. Etiketten på utsidan av originalpåsen öppnas. Det använda plåstret placeras under den öppna etiketten så att den klistriga ytan täcker det skuggade området på påsen. Etiketten försluts sedan med det använda plåstret inuti. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Använda depotplåster får inte spolras ned i toaletten eller placeras i vattenavloppssystem.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungern

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/223/001

EU/1/02/223/002

EU/1/02/223/003

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 22 augusti 2002

Förnyat godkännande: 15 juni 2012

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-11-09