

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EVRA transdermal patch

ЕВРА трансдермален пластир

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки трансдермален пластир съдържа 6 mg norelgestromin (NGMN) и 600 µg ethinyl estradiol (EE).

Всеки трансдермален пластир освобождава 150 µg NGMN и 20 µg EE за 24 часа.

За помощните вещества виж раздел 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Трансдермален пластир.

EVRA представлява тънък трансдермален пластир, от типа матрица, състоящ се от три слоя.

Външната страна на подложката е бежова с термо-отпечатан надпис "EVRA 150/20".

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

За контрацепция при жени.

EVRA е предназначен за жени във фертилна възраст. Безопасността и ефективността са били установени при жени на възраст от 18 до 45 години.

#### 4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

##### Дозировка

За да се постигне максимална ефективност на контрацепция, пациентката трябва да се посъветва да прилага EVRA точно според указанията. За начални указания виж "Как да се започне приложението на EVRA" по-долу.

Трябва да се носи само по един пластир.

Всеки използван пластир се отстранява и веднага се замества с нов в един и същи ден от седмицата (Ден за смяна) на ден 8 и ден 15 от цикъла. Смяната на пластира може да се извърши по всяко време в определения Ден за смяна. През четвъртата седмица, започваща в ден 22, пластир не се слага.

Новият контрацептивен цикъл започва на следващия ден след седмицата без пластир. Следващият пластир EVRA трябва да се сложи дори и да не е имало кървене или ако кървенето още не е спряло.

В никакъв случай не трябва да има интервал повече от 7 дни без пластир между циклите на приложение. Ако изминат повече от 7 дни без пластир, жената може да не се предпази от забременяване. Тогава в продължение на 7 дни трябва да се прилага едновременно

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА	
ИЗПЪЛНИТЕЛ: Д-Р АНДРЕЙ ДИМИТРОВ	
ИЗДАНО: 11-8243/24.11.03	
644/14.10.03	<i>[Signature]</i>



нехормонален контрацептивен метод. Както при комбинираните орални контрацептиви, рискът от овулация се увеличава с всеки изминал ден извън препоръчания период без контрацептив. При извършване на полово сношение по време на такъв удължен период без пластир трябва да се има предвид възможността за оплождане.

#### Начин на приложение

EVRA трябва да се приложи върху чиста, суха, здрава, интактна кожа върху хълбока, корема, горната външна част на ръката или горната част на трупа, на място, където няма да се трие от тясно облекло. EVRA не трябва да се прилага върху гърдите или върху зачервена, раздразнена или порязана кожа. Всеки следващ пластир трябва да се прилага върху различен участък от кожата, за да се избегне възможно дразнене, въпреки че може да се прилага в същия анатомичен участък.

Пластирът трябва да се притисне силно, докато краищата му залепнат добре.

За да се предотврати увреждането на адхезивните свойства на пластира, не трябва да се нанасят грим, кремове, лосиони, пудри или други продукти за локално приложение върху кожния участък, върху който е сложен или ще бъде сложен скоро пластирът.

Препоръчва се жените ежедневно да проверяват пластира, за да са сигурни, че залепването е добро.

Използваните пластири трябва да се изхвърлят внимателно в съответствие с указанията, дадени в раздел 6.6.

#### Как да се започне употребата на EVRA

##### *Когато през предшестващия цикъл не е прилагана хормонална контрацепция*

Контрацепцията с EVRA започва от първия ден на менструацията. Прилага се един пластир и се носи в продължение на една пълна седмица (7 дни). Денят на приложението на първия пластир (ден 1/начален ден) определя последващите дни за смяна. Денят за смяна на пластира ще бъде в този ден всяка седмица (ден 8, 15, 22 от цикъла и ден 1 от следващия цикъл). През четвъртата седмица, която започва на ден 22, пластир не се слага.

Ако цикъл 1 започне след първия ден от менструалния цикъл, през първите 7 последователни дни само на първия цикъл на лечение, трябва да се прилага нехормонална контрацепция.

##### *Когато се преминава от комбиниран орален контрацептив*

Приложението на EVRA трябва да започне на първия ден от кървенето. Ако не се появи кървене до 5 дни от последната активна (хормон-съдържаща) таблетка, трябва да се изключи бременност преди да се започне лечение с EVRA. Ако приложението започне след първия ден на кървенето, през първите 7 последователни дни трябва да се прилага нехормонална контрацепция.

Ако са изминали повече от 7 дни от приема на последната активна таблетка на оралния контрацептив, жената може да е получила овулация и поради това трябва да се посъветва да се консултира с лекар преди да започне лечение с EVRA. Ако е извършено полово сношение по време на този удължен интервал без таблетки, трябва да се има предвид възможността от забременяване.



*Когато се преминава от контрацепция само с прогестерон*

Жената може да премине всеки ден от мини-хапчето (от имплант от деня на отстраняването му, от инжекционен метод – в деня, когато трябва да се приложи следващата инжекция), но през първите 7 дни трябва да се използва спомагателен бариерен контрацептивен метод.

*След спонтанен или индуциран аборт*

След предизвикан аборт или спонтанен аборт до 20<sup>та</sup> гестационна седмица, приложението на EVRA може да започне незабавно. Не е необходим допълнителен метод на контрацепция, ако приложението на EVRA започне веднага. Трябва да се има предвид, че овулация може да настъпи до 10 дни след спонтанен или индуциран аборт.

След предизвикан аборт или спонтанен аборт след 20<sup>та</sup> гестационна седмица приложението на EVRA може да започне на ден 21 след аборта или на първия ден на първата спонтанна менструация, в зависимост от това кое настъпи по-рано. Честотата на овулация на ден 21 след аборт (на 20<sup>та</sup> гестационна седмица) не е известна.

*След раждане*

Жените, които не желаят да кърмят, трябва да започнат контрацептивно лечение с EVRA не по-рано от 4 седмици след раждането. Когато се започне по-късно, жената трябва да се посъветва да използва допълнително бариерен метод през първите 7 дни. При извършено полово сношение, обаче, трябва да се изключи бременност преди началото на EVRA или жената трябва да изчака първата си менструация.

За приложение при кърмачки виж раздел 4.6.

Какво да се прави, ако пластирът се отлепи напълно или частично

Ако пластирът EVRA се отлепи напълно или частично и остане отлепен, се освобождава недостатъчно количество от лекарствения продукт.

Ако EVRA остане дори и частично отлепен:

- за по-малко от един ден (до 24 часа): трябва да се залепи на същото място или веднага да се замени с нов EVRA пластир. Не е необходима допълнителна контрацепция. Следващият пластир EVRA трябва да се приложи в обичайния Ден за смяна.
- за повече от един ден (24 часа или повече) или ако жената не знае кога пластирът се е повдигнал или се е отлепил: жената може да не е защитена от забременяване. Тя трябва да спре настоящия контрацептивен цикъл и да започне веднага нов цикъл, като приложи нов EVRA пластир. Сега вече има нов ден 1 и нов Ден за смяна. През първите 7 дни само на първия цикъл на лечение трябва да се прилага едновременно нехормонална контрацепция.

Пластирът не трябва да се прилага отново, ако вече не е лепкав. Трябва веднага да се приложи нов пластир. Не трябва да се използват допълнителни лепенки или превръзки, за да задържат EVRA пластир на мястото.

Ако следващите дни за смяна на пластира EVRA се забавят

*В началото на всеки цикъл на приложение на пластира (Седмица 1/Ден 1):*

Жената може да не е предпазена от забременяване. Тя трябва да приложи първия пластир от новия цикъл веднага след като се сети. Сега вече има нов ден 1 и нов Ден за смяна. През



първите 7 дни само на първия цикъл на лечение трябва да се прилага едновременно нехормонална контрацепция. Ако е извършено полово сношение по време на този удължен интервал без пластир, трябва да се има предвид възможността от забременяване.

*В средата на цикъла (Седмица 2/Ден 8 или Седмица 3/Ден 15):*

- за един или два дни (до 48 часа): Жената трябва да залепи веднага нов EVRA пластир. Следващият EVRA пластир трябва да се приложи в обичайния Ден за смяна. Ако през 7 дни, предшестващи първия пропуснат ден от приложението на пластира, пластирът е носен правилно, не е необходима допълнителна контрацепция.
- за повече от два дни (48 часа или повече): жената може да не е защитена от забременяване. Тя трябва да спре настоящия контрацептивен цикъл и да започне веднага нов четириседмичен цикъл, като приложи нов EVRA пластир. Сега вече има нов ден 1 и нов Ден за смяна. През първите 7 дни на новия цикъл трябва да се прилага едновременно нехормонална контрацепция.
- в края на цикъла (Седмица 4/Ден 22): Ако EVRA пластир не е махнат в началото на Седмица 4 (ден 22), той трябва да се отстрани колкото е възможно по-скоро. Следващият цикъл трябва да започне в обичайния Ден за смяна, който е денят след ден 28. Не е необходима допълнителна контрацепция.

*Коригиране на Деня за смяна*

За да се отложи менструацията за един цикъл, жената трябва да приложи друг пластир в началото на седмица 4 (ден 22), като по този начин не спази интервала без пластир. Може да се появи кървене или зацапване. След 6 последователни седмици на носене на пластир трябва да има интервал от 7 дни без пластир. Сред това се продължава с редовното приложение на EVRA.

Ако жената пожелае да премести Деня за смяна, трябва да се завърши настоящия цикъл, като третият EVRA пластир се отстрани на правилния ден. През седмицата без пластир може да се избере друг Ден за смяна, като първият EVRA пластир от следващия цикъл се приложи в желанния ден. В никакъв случай не трябва да изминават повече от 7 последователни дни без пластир. Колкото е по-кратък интервалът без пластир, толкова по-голяма е възможността жената да не получи кървене, както и интерменструално кървене или зацапване по време на следващия цикъл на лечение.

*В случай на слабо изразено кожно дразнене*

Ако употребата на пластира доведе до дразнене, причиняващо дискомфорт, може да се залепи нов пластир на друго място до следващия Ден за смяна. Трябва да се носи само един пластир.

Специални популации

*Телесно тегло, равно или по-голямо от 90 кг:* ефективността на контрацепция може да е намалена при жени с телесно тегло, равно или по-голямо от 90 кг.

*Бъбречно увреждане:* приложението на EVRA при жени с бъбречно увреждане не е изследвано. Не е необходимо коригиране на дозата, но тъй като в литературата има предположения, че свободната фракция на EE е по-висока, при тази популация EVRA трябва да се прилага само под наблюдение.



*Чернодробно увреждане:* приложението на EVRA при жени с чернодробно увреждане не е изследвано, но въпреки това, приложението на EVRA при жени с чернодробно увреждане не се препоръчва (виж раздел 4.3.).

*Жени в постменопауза:* EVRA не е предназначен за употреба като хормонална заместителна терапия.

*Деца и подрастващи:* Безопасността и ефективността на EVRA са установени само при жени на възраст между 18 и 45 години.

#### 4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

EVRA не трябва да се прилага при наличие на едно от следните заболявания. Ако едно от тези заболявания се появи за първи път по време на употребата на EVRA, приложението му трябва да се преустанови незабавно.

- Свърхчувствителност към лекарственото вещество или някое от помощните вещества
- Наличие или анамнеза за венозна тромбоза с или без белодробен емболизъм
- Наличие или анамнеза за артериална тромбоза (напр. мозъчно-съдови инциденти, миокарден инфаркт, тромбоза на ретината) или продромални прояви на тромбоза (напр. стенокардия или преходни исхемични инциденти)
- Мигрена с фокална аура
- Наличие на сериозни или множествени рискови фактори за възникване на артериална тромбоза:
  - тежка хипертензия (персистиращи стойности  $\geq 160/100$  mmHg)
  - захарен диабет със засягане на съдовете
  - наследствена дислипотеинемия
- Възможно наследствено предразположение към венозна или артериална тромбоза, като резистентност към активиран протеин С (APC), недостиг на антитромбин-III, недостиг на протеин С, недостиг на протеин S, хиперхомоцистеинемия и антифосфолипидни антитела (антикардиолипинови антитела, lupus антикоагулант)
- Доказан или съмнение за карцином на гърдата
- Карцином на ендометриума или други доказани или съмнение за естроген-зависими неоплазми
- Нарушена чернодробна функция, свързана с остро или хронично хепатоцелуларно заболяване
- Аденом или карцином на черния дроб
- Недиагностицирано неправилно генитално кървене.

#### 4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА

Няма клинични данни, доказващи, че трансдермалният пластир е в някакво отношение по-безопасен от комбинираните орални контрацептиви (КОК).

При наличие на някои от състоянията/рисковите фактори, споменати по-долу, ползата от употребата на EVRA трябва да се прецени по отношение на възможните рискове за всяка отделна жена и да се обсъди с жената преди тя да реши да започне приложението на EVRA.



В случай на влошаване, обостряне или поява за първи път на някое от тези състояния или рисков фактори, жената трябва да се свърже с лекуващия си лекар, който ще реши дали употребата му трябва да се преустанови.

#### Тромбоемболични и други съдови нарушения

Епидемиологичните данни показват, че прилагането на комбинирани орални контрацептиви (КОК) е свързано с повишен риск от развитие на дълбок венозен (тромбоза на дълбоките вени, белодробен емболизъм) и артериален (миокарден инфаркт, преходен исхемичен инцидент) тромбоемболизъм. При тези проучвания честотата на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при жени, прилагащи орални контрацептиви с ниско съдържание на естроген (под 50 µg етинил естрадиол) варира от 20 до 40 случая на 100 000 жени годишно, като рискът варира според гестагена (при КОК, съдържащи левоноргестрел, честотата е около 20 случая на 100 000 жени годишно). Това се сравнява с 5-10 случая на 100 000 жени годишно при тези, които не използват КОК.

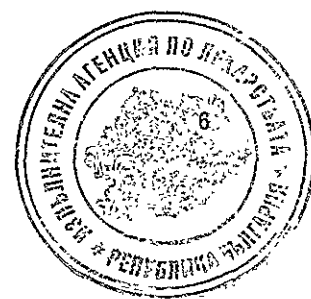
Употребата на всеки комбиниран орален контрацептив носи повишен риск от венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) в сравнение с неупотребата им. Повишеният риск от ВТЕ е най-висок през първата година, в която жената използва въобще комбиниран орален контрацептив. Този повишен риск е по-малък отколкото риска от ВТЕ, свързан с бременността, който се оценява на 60 на 100 000 бременни жени годишно. ВТЕ е фатален в 1-2% от случаите.

Все още не е известно как EVRA повлиява риска от ВТЕ в сравнение с комбинираните орални контрацептиви.

Изключително рядко се съобщава за тромбози в други кръвоносни съдове, напр. чернодробни, мезентериални, бъбречни, мозъчни вени и артерии, съдовете на ретината при жени, употребяващи КОК. Няма консенсус по отношение на това дали появата на тези събития е свързана с употребата на КОК.

Симптомите на венозна или артериална тромбоза може да включват:

- Едностранны болка и/или подуване на крака
- Внезапна силна болка в гръдния кош с възможно ирадиране към лявата ръка
- Внезапен задух, кашлица с внезапно начало без ясна причина
- Всяко необичайно, силно, продължително главоболие
- Внезапна частична или пълна загуба на зрението
- Диплопия
- Неясен говор или афазия
- Вертиго; колапс с или без фокални припадъци
- Слабост или силно изразено изтръпване, внезапно засягащо едната страна или част от тялото
- Моторни нарушения
- Остра коремна болка



*Рискът от венозен тромбоемболизъм при жените, използващи комбинирани контрацептиви, се увеличава с:*

- повишаване на възрастта
- положителна фамилна анамнеза (напр. венозен тромбоемболизъм при братята или сестрите или родител в относително ранна възраст). При съмнение за наследствено предразположение, жената трябва да се изпрати при специалист за консултация, преди да се реши да се използва каквато и да е хормонална контрацепция.
- продължително обездвижване, голяма операция на краката или голяма травма. В тези случаи се препоръчва преустановяване на употребата (в случай на планова операция най-малко 4 седмици преди това) и да не се подновява до две седмици след пълното раздвижване.
- затлъстяване (Body Mast Index над 30 кг/м<sup>2</sup>)
- възможно също и повърхностен тромбофлебит и разширени вени. Няма консенсус по отношение на възможната роля на тези състояния за етиологията на венозната тромбоза.

*Рискът от артериални тромбоемболични усложнения при жените, използващи комбинирани контрацептиви, се увеличава с:*

- повишаване на възрастта;
- тютюнопушене (при по-интензивно пушене и повишаване на възрастта рискът нараства допълнително, особено при жени над 35-годишна възраст);
- дислиппротеинемия;
- затлъстяване (Body Mast Index над 30 кг/м<sup>2</sup>);
- хипертензия;
- клапно заболяване на сърцето;
- предсърдно мъждене;
- положителна фамилна анамнеза (артериална тромбоза в братята или сестрите или родител в относително ранна възраст). При подозрение за наследствено предразположение жената трябва да се изпрати при специалист за консултация преди да се реши да се използва каквато и да е хормонална контрацепция.

Биохимичните фактори, които могат да бъдат показателни за наследствено или придобито предразположение към венозна или артериална тромбоза, включват резистентност към активиран протеин С (APC), хиперхомоцистеинемия, недостиг на антитромбин-III, недостиг на протеин С, недостиг на протеин S, антифосфолипидни антитела (антикардиолипинови антитела, lupus антикоагулант).

Други състояния, които са били свързани с нежелани циркулаторни събития, включват захарен диабет, системен лупус еритематодес, хемолитичен уремичен синдром, хронична възпалителна болест на червата (напр. болест на Crohn или улцерозен колит).

Трябва да се има предвид повишеният риск от тромбоемболизъм в пуерпериума (за информация относно бременността и кърменето виж раздел 4.6.).



Повишаване на честотата или тежестта на главоболие (което може да бъде продромален симптом на мозъчно-съдово събитие) може да бъде причина за незабавно преустановяване на комбинираните контрацептиви.

Жените, които използват комбинирани контрацептиви, трябва да се съветват да се обръщат към лекуващия си лекар в случай на симптоми на възможна тромбоза. При подозирана или потвърдена тромбоза употребата на хормонални контрацептиви трябва да се преустанови. В тези случаи трябва да се започне адекватна контрацепция поради тератогенността на антикоагулантната терапия (кумарини).

### Тумори

При някои епидемиологични проучвания се съобщава за повишен риск от цервикален карцином при продължителна употреба на КОК, но все още има противоречия относно степента, в която тази находка може да се дължи на ефектите от сексуалното поведение и другите фактори като човешкия папилома вирус (HPV).

В един мета-анализ на 54 епидемиологични проучвания се съобщава, че има леко повишен риск ( $RR = 1.24$ ) от рак на гърдата при жени, които използват в момента КОК. Повишеният риск постепенно изчезва през 10-те години след преустановяване на употребата на КОК. Тъй като рактът на гърдата е рядък при жени под 40-годишна възраст, повишеният брой диагностицирани случаи на рак на гърдата при настояща или доскорошна употреба на КОК е малък, в сравнение с общия риск от рак на гърдата. Има тенденция случаите на рак на гърдата при жени, които някога са използвали КОК, да са по-малко напреднали клинично, в сравнение със случаите при жени, които никога не са използвали КОК. Наблюдаваният повишен риск може да се дължи на ранната диагноза на рака на гърдата при жените, употребяващи КОК, биологичните ефекти на КОК или комбинация от двата фактора.

В редки случаи при жени, употребяващи КОК, се съобщава за доброкачествени чернодробни тумори и още по-рядко за злокачествени тумори на черния дроб. В отделни случаи тези тумори са довели до животозаплашващи интраабдоминални кръвоизливи. Поради това чернодробните тумори трябва да се имат предвид при диференциалната диагноза на силни болки в горните отдели на корема, увеличение на черния дроб или признаци на интраабдоминален кръвоизлив при жени, използващи EVRA.

### Други състояния

- Ефективността на контрацепцията може да е намалена при жени с тегло, равно или по-голямо от 90 кг (виж раздели 4.2. и 5.1.).
- Жени със заболяване или фамилна анамнеза за хипертриглицеридемия може да бъдат подложени на повишен риск от панкреатит, когато прилагат комбинираните хормонални контрацептиви.
- Въпреки че при много жени се съобщава за слабо повишение на артериалното налягане, случаите на клинично значимо повишение са редки. Не е установена категорична връзка между употребата на хормонални контрацептиви и клинична хипертензия. Ако по време на употреба на комбинирана хормонална контрацепция при предшестваща хипертензия, постоянно повишените стойности на артериалното налягане или значително повишеното артериално налягане не отговарят адекватно на антихипертензивно лечение, трябва да се преустанови употребата на комбинираните хормонални контрацептиви. Употребата на комбинираните хормонални контрацептиви може да се възобнови, ако се достигнат нормотензивни стойности с антихипертензивна терапия.





- Има съобщения за възникване или влошаване на следните състояния както при бременност, така и при употреба на КОК, но доказателствата за връзка с КОК не са убедителни: жълтеница и/или сърбеж, свързани с холестаза; холелитиаза; порфирия; системен лупус еритематодес; хемолитичен уремичен синдром; хорея на Sydenham; гестационен херпес; загуба на слуха, свързана с отосклероза.
- Остро или хронично нарушение на чернодробната функция може да наложи преустановяване на комбинираните хормонални контрацептиви, докато маркерите на чернодробната функция се върнат към нормата. Повторната поява на сърбеж, свързан с холестаза, който се е появил преди това при предишна бременност или предишна употреба на полови стероидни хормони, налага прекратяване на приложението на комбинираните хормонални контрацептиви.
- Въпреки че комбинираните хормонални контрацептиви може да имат ефект върху периферната инсулинова резистентност и глюкозния толеранс, няма данни за необходимост от промяна на схемата на лечение на диабет по време на употреба на комбинирана хормонална контрацепция. Жените с диабет, обаче, трябва да се наблюдават внимателно, особено в ранните стадии на употреба на EVRA.
- Има съобщения за влошаване на ендогенната депресия, епилепсията, болестта на Crohn и на улцерозния колит при употребата на КОК.
- Понякога при употреба на хормонална контрацепция може да се появи хлоазма, особено при анамнеза за *chloasma gravidarum*. Жените със склонност към хлоазма трябва да избягват излагането на слънце и ултравиолетови лъчи, докато използват EVRA. Хлоазмата често не е напълно обратима.

#### Лекарски преглед / консултация

Преди началото на приложението на EVRA трябва да се снесе пълна анамнеза (включително и фамилна анамнеза) и да се изключи бременност. Трябва да се измери артериалното налягане и да се направи физикален преглед според противопоказанията (виж раздел 4.3.) и предупрежденията (виж раздел 4.4.). Жената трябва да се инструктира да прочете внимателно листовката и да спазва дадените съвети.

Честотата и вида на последващите прегледи трябва да се основават на установените указания и да се приспособят към отделната жена според клиничните ефекти.

Жените трябва да се уведомят, че хормоналните контрацептиви не предпазват от HIV инфекция (СПИН) и други болести, предавани по полов път.

#### Нередовно кървене

При всички комбинирани хормонални контрацептиви може да се получи неправилно кървене (зацапване или интерменструално кървене), особено през началните месеци на употреба. Поради тази причина консултация с лекар относно неправилното кървене ще има полза едва след период на приспособяване от приблизително три цикъла. Ако интерменструалното кървене персистира или се появи след редовни преди това цикли при употреба на EVRA според препоръчаната схема на дозиране, трябва да се потърси друга причина. Трябва да се имат предвид и нехормонални причини и, ако е необходимо, да се предприемат адекватни диагностични мерки за изключване на органично заболяване или бременност. Това може да включва и кюретиране. При някои жени може да не се появи кървене през периода без пластир. Ако EVRA се приема според указанията, описани в раздел 4.2., малко вероятно е жената да забременее. Ако EVRA обаче не е прилаган съгласно тези указания преди първото пропуснато менструално кървене или ако се



пропуснат две менструални кървения, трябва да се изключи бременност преди да се продължи с употребата на EVRA.

Някои жени може да получат аменорея или олигоменорея след преустановяване на хормоналната контрацепция, особено при предшестващо съществуване на такива състояния.

Билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), не трябва да се прилагат по време на употреба на EVRA (виж 4.5. Взаимодействия).

#### 4.5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ СРЕДСТВА И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

##### Ефект на другите лекарства върху EVRA

Лекарствени взаимодействия, които водят до повишен клирънс на половите хормони, може да предизвикат интерменструално кървене и неуспех на хормоналната контрацепция. Това е установено при хидантоините, барбитуратите, примидон, карбамазепин и рифампицин; подозира се, че и окскарбамазепин, топирамат, фелбамат, ритонавир, гризеофулвин, модафинил и фенилбутазон имат същото действие. Механизмът на тези взаимодействия изглежда се основава на свойството на тези лекарства да предизвикват индукция на чернодробни ензими. Максималната ензимна индукция обикновено не се наблюдава в продължение на 2-3 седмици, но може да се поддържа най-малко 4 седмици след преустановяване на лечението.

Билкови препарати на жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) не трябва да се прилагат едновременно с този лекарствен продукт, тъй като това може потенциално да доведе до загуба на контрацептивния ефект. Има съобщения за интерменструално кървене и непланирана бременност. Това се дължи на индуциране на метаболизиращи ензими от жълтия кантарион. Индуциращият ефект може да персистира най-малко 2 седмици след прекратяване на лечението с жълтия кантарион.

Неуспех на контрацепцията се съобщава и при лечение с антибиотици като ампицилин и тетрациклини. Механизмът на този ефект не е изяснен. По време на едно фармакокинетично изпитване пероралното приложение на тетрациклин хидрохлорид 500 мг четири пъти дневно в продължение на 3 дни преди и 7 дни по време на приложението на EVRA не е повлияло значимо фармакокинетиката на норелгестромин или ЕЕ.

Жени, лекуващи се с тези лекарствени продукти, трябва временно да използват бариерен метод освен EVRA или да изберат друг метод на контрацепция. При лекарствата, индуциращи микрозомални ензими, бариерният метод трябва да се използва по време на едновременното приложение на тези лекарствени продукти и в продължение на 28 дни след преустановяването им. Жените, които се лекуват с антибиотици (с изключение на тетрациклин) трябва да използват бариерен метод до 7 дни след преустановяването им. Ако едновременното приложение на лекарствените продукти продължи по-дълго от трите седмици на лечение с пластир, новият цикъл на лечение трябва да започне веднага, без да се спазва обичайния интервал без пластир.

При жени, които се лекуват продължително с индуктори на чернодробните ензими, трябва да се помисли за прилагане на друг контрацептивен метод.

##### Влияние на EVRA върху другите лекарства

Гестагените и естрогените инхибират множество ензими от групата на P450 (напр. CYP 3A4, CYP 2C19) в човешките чернодробни микросоми. При препоръчната схема на дозиране



обаче концентрациите *in vivo* на норелгестромин и метаболитите му, дори и при максимални серумни нива, са относително ниски в сравнение с инхибиторната константа ( $K_i$ ), което показва нисък потенциал за клинични взаимодействия. Въпреки това се препоръчва лекарите да правят справка с информацията за предписване относно препоръките за едновременно лечение, особено при лекарства с тесен терапевтичен индекс, които се метаболизират от тези ензими (напр. циклоспорин).

#### Лабораторни изследвания

Някои ендокринни и чернодробни функционални тестове и кръвни компоненти може да се повлияят от хормоналните контрацептиви:

- увеличен протромбин и фактори VII, VIII, IX и X; намален анти-тромбин III; намален протеин S; повишена тромбоцитна агрегация, индуцирана от норадреналин.
- повишен тиронд-свързащ глобулин (TBG), водещо до повишен циркулиращ общ тиронден хормон, измерен чрез протеин-свързания йод, T4, определен чрез колони или чрез радиоимуен метод. Поемането на свободния T3 се намалява, което отразява повишен TBG, концентрацията на свободния T4 не се променя.

Други свързващи протеини в серума може да са повишени.

Глобулините, свързващи половите хормони (SHBG), са увеличени, което води до повишение на нивата на общите циркулиращи ендогенни полови стерондни хормони. Нивата на свободните или биологически активни полови стерондни хормони, обаче или намаляват, или остават същите.

Липопротеините с висока плътност (HDL-C), общият холестерол, липопротеините с ниска плътност (LDL-C) и триглицеридите може да се повишат леко при приложение на EVRA, докато съотношението LDL-C/HDL-C може да остане непроменено.

Глюкозният толеранс може да намалее.

Нивата на серумните фолати може да се подтиснат от хормоналната контрацептивна терапия. Това може да има потенциално клинично значение, ако жената забременее малко след преустановяване на хормоналната контрацепция. Сега всички жени се съветват да вземат допълнително фолиева киселина периконцепционно.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

Употребата на EVRA по време на бременност е противопоказана.

Епидемиологичните изследвания не показват повишен риск от вродени малформации при деца, родени от жени, които са употребявали хормонална контрацепция преди бременността. Повечето от съвременните изследвания също не показват тератогенен ефект, когато хормонални контрацептиви се използват случайно по време на ранната бременност.

Няма клинични данни за експонирани на EVRA бременности, които да дадат възможност да се направят заключения относно безопасността му по време на бременност.

Изследвания върху животни са показали репродуктивна токсичност (виж раздел 5.3.). Въз основа на наличните данни не може да се изключи потенциален риск от маскулинизирание като последица от прекомерно хормонално действие.



Ако бременност възникне по време на употреба на EVRA, приложението му трябва да се спре незабавно.

Кърменето може да се повлияе от комбинираните хормонални контрацептиви, тъй като те може да намалят количеството и да променят състава на кърмата. Поради това не се препоръчва употребата на EVRA преди кърмачката напълно да отбие детето.

#### 4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

EVRA не оказва никакво или незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8. НЕЖЕЛАНИ ЕФЕКТИ

Много честите (> 1/10) нежелани събития, съобщавани по време на клиничните изпитвания с EVRA, са били симптоми от страна на гърдите, главоболие, реакции на мястото на приложение и гадене.

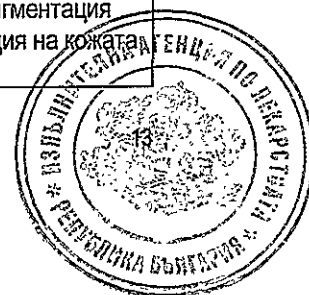
Следните нежелани събития са били съобщавани по време на клиничните изпитвания с EVRA при 3330 жени. В някои случаи те са били считани най-малкото свързани с лечението:

	Чести нежелани събития ≥ 1/100 до < 1/10	По-рядко срещани нежелани събития ≥ 1/1000 до < 1/100	Редки нежелани събития ≥ 1/10000 до < 1/1000
Нарушения на мястото на приложение			Целулит
Общи нарушения	Грипоподобни симптоми Болка в гърба Нараняване Умора Алергия	Алергична реакция Горещи вълни Болка в гърдите Болка в краката Болка Астения Оток Синкоп	Увеличен корем Непоносимост към алкохол Абнормен плач
Сърдечно-съдови нарушения		Хипертензия	Хипотензия
Нарушения на централната и периферната нервна система	Замайване Мигрена	Спазми на краката Вертиго Парестезии Хипоестезии Гърчове Тремор	Хипертония Абнормна координация Дисфония Хемиплегия Хипотония Мигрена влошена Невралгия Ступор
Ендокринни нарушения			Нарушения на мастния метаболизъм Хиперпролактинемия
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка Повръщане Диария Гастроентерит Метеоризъм Диспепсия	Запек Гастрит Хемороиди Заболявания на зъбите Гингивит	Енантем Стомашно-чревно нарушение Сухота в устата Засилена саливация Колит



EVRA – Кратка характеристика на продукта

Сърдечна честота и ритъмни нарушения		Сърцебиене	
Нарушения на черния дроб и жлъчката			Холецистит Повишена SGPT Холелитиаза Повишена SGOT Абнормна чернодробна функция
Метаболитни и хранителни нарушения	Увеличение на теллото	Хипертриглицеридемия	Ксерофтالمия
Нарушения на мускулно-скелетната система	Миалгия	Заболяване на сухожилията Артралгия Мускулна слабост	
Неоплазми	Фиброаденоза на гърдата Положителни цервикални натривки	Овариални кисти	Доброкачествена неоплазма на гърдата при жени Цервикален карцином in situ
Тромбоцити, кръвене и нарушения на кръвосъсирването			Пурпура Белодробен емболизъм Тромбоза
Психични разстройства	Емоционална лабилност Депресия	Намалено либидо Тревожност Увеличен апетит Безсъние Анорексия Диспареуния Сънливост	Увеличено либидо Деперсонализация Апатия Влошена депресия Параноя
Нарушения на червените кръвни клетки		Анемия	
Репродуктивни нарушения	Дисменорея Вагинит Интерменструално кръвене Менорагия Увеличение на гърдите Менструално нарушение	Заболяване на вулвата Цервикална лезия Лактация извън пуерпериума Маточни спазми Овариални нарушения Генитален кръвоизлив Кървене Мастит	Болка в перинеума при жените Генитални язви Атрофия на гърдите
Нарушение на защитните механизми		Абсцес	
Нарушения на дихателната система	Инфекция на горните дихателни пътища Синуит	Диспнея Астма	
Заболявания на кожата и кожните придатъци	Сърбеж Акне Обрив	Промяна на цвета на кожата Кожни заболявания Екзема	Меланоза Абнормна пигментация Депигментация на кожата Хлоазма



		Засилено изпотяване Уртикария Алопеция Реакция на фоточувствителност Суха кожа Контактен дерматит Булозни обриви	Студена лепкава кожа
Нарушения на пикочната система	Инфекция на пикочните пътища		Болка при уриниране
Съдови (екстракардиални) нарушения		Варикозни вени	Зачервяване на кожата Дълбока венозна тромбоза Белодробен емболизъм* Тромбофлебит Заболяване на повърхностните вени Венозна болка
Зрителни нарушения		Конюнктивит Нарушено зрение	Очни аномалии
Нарушения на белите кръвни клетки и ретикуло-ендотелната система		Лимфаденопатия	

\*Засега няма данни, които да изключат възможността EVRA да бъде по-тромбогенен от комбинираните орални контрацептиви

#### 4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

Не се съобщават сериозни вредни ефекти след случайно поглъщане на големи дози орални контрацептиви. Предозирането може да предизвика гадене или повръщане. При някои жени може да се появи вагинално кървене. В случай на съмнение за предозиране трябва да се отстрани трансдермалната контрацептивна система и да се започне симптоматично лечение.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

Фармако-терапевтична група: гестагени и естрогени; АТС код: G03AA.

EVRA действа чрез механизма на потискане на гонадотропина от естрогенното и гестагенното действие на етинил естрадиол и норелгестромин. Първичният механизъм на действие е потискане на овулацията, но промените в цервикалния мукус и в ендометриума може също да допринасят за ефективността на продукта.

**Pearl Indices (виж таблицата):**

Изследвана група	CONT-002 EVRA	CONT-003 EVRA	CONT-003 КОК*	CONT-004 EVRA	CONT-004 КОК**	Всички лица с EVRA
Бр. цикли	10 743	5831	4592	5095	4005	21 669
Общ Pearl Index (95%CI)	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)
Неуспех на Pearl Index (95%CI)	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 µg + 20 µg EE

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



Бяха направени изследователски анализи, за да се определи дали в клиничните изпитвания фаза III (n = 3319) демографските характеристики възраст, раса и тегло са свързани със забременяване. Анализите не са показали връзка на възрастта и расата със забременяването. По отношение на теглото, 5 от 15 бременности, съобщени при употреба на EVRA, са били при жени с изходно телесно тегло, равно или по-голямо от 90 кг, което представлява < 3% от изследваната популация. Под 90 кг не е отбелязана връзка между телесното тегло и забременяването. Въпреки че само 10-20% от вариабилността на фармакокинетичните данни могат да се обяснят с теглото (виж Фармакокинетични свойства, специални популации), по-големият процент бременности сред жените с и над 90 кг е бил статистически значим и показва, че EVRA е по-малко ефективен при тези жени.

При употребата на по-високи дози КОК (50 мкг етинил естрадиол) рискът от рак на ендометриума и яйчниците се намалява. Дали това се отнася също и за по-ниските дози комбинирани хормонални контрацептиви, трябва тепърва да се потвърди.

## 5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

### Резорбция

След приложение на EVRA нивата на норелгестромин и етинил естрадиол в серума достигат плато след приблизително 48 часа. Равновесните концентрации на норелгестромин и ЕЕ при носене на пластира в продължение на една седмица са приблизително 0.8 ng/ml и 50 pg/ml съответно. При изпитвания с многократно приложение е намерено, че серумните концентрации и AUC на норелгестромин и ЕЕ се увеличават слабо с времето в сравнение със седмица 1 цикъл 1.

Резорбцията на норелгестромин и етинил естрадиол след приложение на EVRA са изследвани при условия, характерни за фитнес залите (сауна, бягаща пътека и други аеробни упражнения), и във вана със студена вода. Резултатите показват, че при норелгестромин няма значими ефекти върху  $C_{ss}$  и AUC в сравнение с нормалната употреба. Било е наблюдавано слабо увеличение за ЕЕ при бягащата пътека и другите аеробни упражнения. Стойностите на  $C_{ss}$  обаче след тези упражнения са били в референтните граници. Не е отбелязан значим ефект на студената вода върху тези показатели.

Резултатите от изследването на EVRA при удължено носене на един контрацептивен пластир в продължение на 7 и 10 дни показва, че таргетната  $C_{ss}$  на норелгестромин и етинил естрадиол се поддържа по време на 3-дневния период на удължено носене на EVRA (10 дни). Тези находки показват, че клиничната ефективност би се поддържала дори и ако денят за смяна се пропусне до 2 пълни дни.

### Разпределение

Норелгестромин и норгестрел (серумен метаболит на норелгестромин) са свързани във висока степен (над 97%) със серумните протеини. Норелгестромин се свързва с албумина, а не със Sex Hormone Binding Globuline (SHBG), докато норгестрел се свързва предимно с SHBG, което ограничава биологичната му активност. Етинил естрадиол се свързва в голяма степен със серумния албумин.

### Биотрансформация

Метаболизмът на норелгестромин се извършва в черния дроб и метаболитите му включват норгестрел, който се свързва в голяма степен с SHBG, и различни хидроксилирани и конюгирани метаболити. Етинил естрадиол също се метаболизира до различни хидроксилирани продукти и техните глюкурониди и сулфатни конюгати.



### Елиминиране

След отстраняване на пластира средните времена на полуелиминиране на норелгестромин и етинил естрадиол са били приблизително 28 часа и 17 часа съответно. Метаболитите на норелгестромин и етинил естрадиол се елиминират чрез бъбреците и фекалиите.

### Ефекти на възрастта, телесното тегло и телесната повърхност

Ефектите на възрастта, телесното тегло и телесната повърхност върху фармакокинетиката на норелгестромин и етинил естрадиол са оценявани при 230 здрави жени от девет фармакокинетични изпитвания с еднократно 7-дневно приложение на EVRA. Както за норелгестромин, така и за етинил естрадиол, повишаването на възрастта, телесното тегло и телесната повърхност са били свързани със слабо намаление на стойностите на  $C_{ss}$  и AUC. Само малка част (10-20%) от общата вариабилност на фармакокинетиката на норелгестромин и етинил естрадиол след приложение на EVRA може да се свърже с някой или всички от горните демографски показатели.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват никакъв специален риск за човека въз основа на обичайните предклинични изследвания върху основните системи на организма, токсичността с многократно приложение, генотоксичността и канцерогенния потенциал. По отношение на репродуктивната токсичност норелгестромин е показал фетална токсичност при зайци, но границите за безопасност на този ефект са били достатъчно високи. Няма данни за репродуктивната токсичност на комбинацията норелгестромин и етинил естрадиол. Данните от комбинация на норгестимейт (прекурсор на норелгестромин) и етинил естрадиол показват намаление на фертилитета и имплантационната ефективност при женските животни (плъхове), увеличение на феталните резорбции (плъхове, зайци) и при по-високите дози – намаление на жизнеността и фертилитета на женското потомство (плъхове). Значението на тези данни за експозицията при човека не е известно, тъй като тези ефекти са наблюдавани във връзка с добре известни фармакодинамични или видово-специфични ефекти.

Изследванията на дермалния ефект на EVRA показват, че тази система няма потенциал за сенсibiliзиране и приложението ѝ води само до леко дразнене при прилагане върху кожата на зайци.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Подложка: външен слой от low-density pigmented polyethylene и вътрешен слой от polyester.

Среден слой: лепило от polyisobutylene/polybutene, crospovidone, non-woven polyester fabric, lauryl lactate

Трети слой: филм от polyethylene terephthalate (PET), обвивка от polydimethylsiloxane.

### 6.2. Несъвместимости

Не трябва да се слагат кремове, лосиони или пудра върху кожните участъци, където се поставя EVRA трансдермален пластир, за да се предотврати влияние върху адхезивните свойства на EVRA.





### 6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

2 години

### 6.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Да не се замразява.

### 6.5. ЕСТЕСТВО И СЪДЪРЖАНИЕ НА ОПАКОВКАТА

#### Материал на първичната опаковка

Пликчето е съставено от четири пласта: филм от полиетилен с ниска плътност (най-вътрешният слой), алуминиево фолио, филм от полиетилен с ниска плътност и външен слой от избелена хартия.

#### Материал на вторичната опаковка

Всяка картонена кутия съдържа 3, 9 или 18 EVRA трансдермални пластира в индивидуални пликчета, облицовани с фолио. Пликчетата са обвити по три в прозрачен перфориран пластмасов филм и са опаковани в картонена кутия.

### 6.6. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА, РАБОТА С ПРОДУКТА И ИЗХВЪРЛЯНЕТО МУ

Прилага се веднага след изваждането му от защитното пликче. След употребата му пластирът все още съдържа значителни количества от лекарствените вещества. Остатъчните хормонално активни съставки на пластира може да имат вреден ефект, ако попаднат във водна среда. Поради това използваният пластир трябва да се изхвърли внимателно. Етикетът за изхвърляне на външната страна на пликчето трябва да се отстрани и да се отвори. Използваният пластир трябва да се сложи в отвора, така че лепливата повърхност да покрие защрихованата част на пликчето. След това с помощта на етикета за изхвърляне трябва да се запечата пластира в пликчето. Всички използвани или неизползвани пластири трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания или да се върнат в аптеката. Използваните пластири не трябва да се промиват с вода в тоалетната или да се слагат в течна система за изхвърляне на отпадъците.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL N.V.

Turhoutseweg, 30

B-2340 Beerse

Belgium

## 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

## 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

## 10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

