

1. NÁZOV LIEKU

EVRA 203 mikrogramov/24 hodín + 33,9 mikrogramov/24 hodín transdermálna náplast'

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna 20 cm² transdermálna náplast' obsahuje norelgestromín (NGMN) 6 mg a etinylestradiol (EE) 600 mikrogramov.

Jedna transdermálna náplast' uvoľňuje priemerne 203 mikrogramov NGMN a 33,9 mikrogramov EE za 24 hodín. Expozícia lieku je presnejšie charakterizovaná farmakokinetickým profilom (pozri časť 5.2).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Transdermálna náplast'.

Tenká, transdermálna náplast' matrixového typu pozostávajúca z troch vrstiev.

Vonkajšia strana krycej vrstvy je béžovej farby s vytlačeným názvom „EVRA“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Antikoncepcia pre ženy

EVRA je určená pre ženy fertillného veku. Bezpečnosť a účinnosť sa stanovovala u žien vo veku 18 až 45 rokov.

Pri rozhodovaní o predpísaní EVRY sa majú zväžiť aktuálne rizikové faktory u danej ženy, najmä tie, ktoré sú spojené s venóznou tromboembóliou (VTE), a ako je riziko vzniku VTE pri používaní EVRY porovnateľné s inými CHC (pozri časti 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Na dosiahnutie maximálnej antikoncepcnej účinnosti musia pacientky používať EVRU presne podľa odporúčenia lekára. Ďalej sú uvedené pokyny „Ako začať používať EVRU“.

Naraz sa môže aplikovať len jedna transdermálna náplast'.

Každú odstránenú transdermálnu náplast' je potrebné ihneď v ten istý deň nahradiť novou („Deň výmeny“) – 8. a 15. deň cyklu. V deň výmeny sa transdermálna náplast' môže vymeniť v ľubovoľnom čase počas dňa. Štvrtý týždeň (začína 22. dňom cyklu) sa neaplikuje žiadna transdermálna náplast', ide o týždeň bez náplasti.

Nový antikoncepcný cyklus sa začína v deň nasledujúci po týždni bez transdermálnej náplasti, ďalšia transdermálna náplast' EVRA sa má aplikovať, aj keď sa nedostavilo alebo ešte neskončilo krvácanie.

V žiadnom prípade nesmie byť doba bez transdermálnej náplasti medzi jednotlivými dávkovacími cyklami dlhšia ako 7 dní. Ak je doba bez transdermálnej náplasti dlhšia ako 7 dní, používateľka

nemusi byť chránená pred otehotnením a musí ďalších 7 dní používať dodatočnú nehormonálnu antikoncepciu. Riziko ovulácie stúpa s každým ďalším dňom, ktorý je mimo odporúčaného obdobia bez antikoncepcie. Ak dôjde počas predĺženého obdobia bez transdermálnej náplasti k pohlavnému styku, musí sa brať do úvahy možnosť otehotnenia.

Osobitné skupiny

Telesná hmotnosť 90 kg a viac

U žien s hmotnosťou 90 kg a viac sa môže antikoncepcná účinnosť znížiť.

Porucha funkcie obličiek

EVRA sa neskúšala u žien s poruchou funkcie obličiek. Úprava dávky nie je potrebná, ale keďže sa v literatúre uvádza predpoklad, že neviazaná frakcia etinylestradiolu je vyššia, EVRA sa má v tejto populácii používať pod dohľadom.

Porucha funkcie pečene

EVRA sa neskúšala u žien s poruchou funkcie pečene. EVRA je kontraindikovaná u žien s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Ženy v postmenopauze

EVRA nie je indikovaná na použitie u žien v postmenopauze a nepoužíva sa ako hormonálna substitučná liečba.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. Použitie u detí a dospievajúcich pred prvou menštruáciou nie je relevantné.

Spôsob podávania

EVRA sa musí aplikovať na čistú, suchú, neochlpenú a neporušenú kožu sedacej časti, brucha, hornej vonkajšej časti ramena alebo hornej časti trupu, na miesta kde nedochádza k treniu s tesným oblečením. EVRA sa nesmie aplikovať na prsia, alebo na začervenanú podráždenú alebo poranenú kožu. Každá ďalšia transdermálna náplast sa musí aplikovať na iné miesto, aby sa predišlo možnému podráždeniu kože, aj keď môže ísť o rovnakú anatomickú časť tela.

Transdermálna náplast musí byť pevne pritlačená, až pokiaľ sa jej okraje pevne neprilepia.

Na miesto kde je nalepená, alebo sa ide nalepiť transdermálna náplast, sa nemá aplikovať make-up, krém, telové mlieko, zásyp alebo iný topický prípravok, aby sa predišlo interferencii s lepidlovou vrstvou transdermálnej náplasti.

Odporúča sa, aby si používateľka každý deň vizuálne skontrolovala, či transdermálna náplast dobre prilieha k pokožke.

Transdermálna náplast EVRA sa nesmie strihať, poškodiť ani žiadnym spôsobom upravovať, pretože to môže viesť k zníženiu antikoncepcnej účinnosti.

Použitie transdermálnych náplasti sa musia starostlivo znehodnotiť podľa návodu uvedeného v časti 6.6.

Ako začať používať EVRU

Ak sa v predchádzajúcom cykle nepoužívalo hormonálne kontraceptívum

Antikoncepcia s EVROU sa začína v prvý deň menštruácie. Aplikuje sa jedna transdermálna náplast a ponecháva sa nalepená počas celého jedného týždňa (7 dní). Deň aplikácie prvej transdermálnej náplasti (Deň 1/Deň začiatku) určuje nasledujúce Dni výmeny. Deň výmeny bude vždy tento deň v týždni (8., 15. a 22. deň cyklu a 1. deň nasledujúceho cyklu). Štvrtý týždeň začína 22. dňom a je bez aplikácie transdermálnej náplasti.

Ak sa začne 1. cyklus s náplast'ou po 1. dni menštruačného cyklu, má sa počas prvých 7 dní dodatočne používať nehormonálna antikoncepcia.

Prechod z perorálnej kombinovanej antikoncepcie

Aplikácia EVRY sa musí začať v prvý deň krvácania z vynechania. Ak sa do 5. dňa od užitia poslednej tablety s liečivom (obsahujúcej hormón) nedostaví krvácanie z vynechania, musí sa pred začiatkom používania EVRY vylúčiť tehotenstvo. Ak sa náplast' aplikuje po prvom dni krvácania z vynechania, musí sa počas prvých 7 dní dodatočne používať nehormonálna antikoncepcia.

Ak od užitia poslednej aktívnej perorálnej antikoncepcijnej tablety uplynie viac ako 7 dní, môže sa u ženy dostaviť ovulácia. Preto by sa žena pred začatím používania EVRY mala poradiť so svojim lekárom. Ak dôjde počas tohto predĺženého obdobia bez užívania tabliet k pohlavnému styku, musí sa brať do úvahy možnosť otehotnenia.

Prechod z antikoncepcie obsahujúcej len progesterón

Ženy môžu prejsť v ľubovoľný deň z tabliet obsahujúcich len progesterón (z implantátu v deň jeho odstránenia, z injekčnej formy v deň, keď sa mala podať ďalšia injekcia), ale počas prvých 7 dní sa musí dodatočne používať bariérová metóda antikoncepcie.

Aplikácia po spontánnom potrate alebo po umelom prerušení tehotenstva

Po potrate alebo umelom prerušení tehotenstva pred 20. gestačným týždňom sa môže EVRA začať používať okamžite. Ak sa náplast' aplikuje okamžite, nie sú potrebné ďalšie antikoncepcijné opatrenia. Treba si uvedomiť, že počas prvých 10 dní po spontánnom potrate alebo umelom prerušení tehotenstva môže nastať ovulácia.

Po potrate alebo po umelom prerušení tehotenstva po 20. gestačnom týždni sa môže podávanie EVRY, podľa časovej priority, začať buď 21. deň po potrate alebo v prvý deň spontánnej menštruácie. Nie je známe, že by sa ovulácia vyskytla 21. deň po potrate (v 20. gestačnom týždni).

Aplikácia po pôrode

Ženy, ktoré sa rozhodnú, že nebudú dojiť, musia začať s používaním EVRY najskôr 4 týždne po pôrode. Ak žena začne neskôr, musí počas prvých 7 dní používať ešte dodatočnú bariérovú metódu antikoncepcie. Ak už došlo k pohlavnému styku, musí sa pred začatím liečby EVROU vylúčiť gravidita, alebo musí žena počkať do prvej menštruácie.

Informácie pre dojčiace matky sú uvedené v časti 4.6.

Ak sa transdermálna náplast' čiastočne alebo úplne odlepuje

Ak sa transdermálna náplast' EVRA čiastočne alebo úplne odlepi, môže dôjsť k nedostatočnému dávkovaniu lieku.

Ak sa EVRA čiastočne odlepuje:

- po dobu kratšiu ako 1 deň (menej ako 24 hodín): musí sa znovu prilepiť na to isté miesto alebo neodkladne nahradiť novou transdermálnou náplast'ou. Nie je treba robiť ďalšie antikoncepcijné opatrenia. Nová transdermálna náplast' EVRA sa musí aplikovať vo zvyčajný „Deň výmeny“.
- po dobu dlhšiu ako 1 deň (24 hodín a viac) alebo ak si používateľka nie je istá, kedy sa transdermálna náplast' odlepila: používateľka nemusí byť chránená pred otehotnením: Používateľka musí ukončiť súčasný antikoncepcijný cyklus a neodkladne začať nový cyklus nalepením novej transdermálnej náplasti EVRA. Začína sa tak nový „Deň 1“ a nový „Deň výmeny“. Počas prvých 7 dní nového cyklu sa musí dodatočne používať nehormonálna antikoncepcia.

Ak transdermálna náplast' už nelepi, nesmie sa opätovne prilepovať a musí sa nahradiť novou transdermálnou náplast'ou. Na fixáciu transdermálnej náplasti sa nesmú používať náhradné lepidlá alebo obvazy.

Ak sa dni výmeny transdermálnej náplasti EVRA oneskoria

Pri začatí ktoréhokoľvek cyklu aplikácie transdermálnej náplasti (týždeň 1/deň 1)

Používateľka nemusí byť chránená pred otehotnením. Prvú transdermálnu náplast' nového cyklu si musí nalepiť hneď ako si spomenie. Takto nastane nový „Deň výmeny“ transdermálnej náplasti a nový „Deň 1“. Počas prvých 7 dní nového cyklu sa musí súčasne používať nehormonálna antikoncepcia. Ak dôjde počas tohto predĺženého obdobia bez transdermálnej náplasti k pohlavnému styku, treba brať do úvahy možnosť otehotnenia.

V strede cyklu (týždeň 2/deň 8 alebo týždeň 3/deň 15)

- o jeden alebo dva dni (do 48 hodín): používateľka si musí nalepiť okamžite novú transdermálnu náplast' EVRA. Ďalšia transdermálna náplast' EVRA sa musí nalepiť vo zvyčajný „Deň výmeny“. Ak bola transdermálna náplast' počas predchádzajúcich 7 dní nalepená správne, nie je treba robiť ďalšie antikoncepčné opatrenia.
- O viac ako dva dni (48 hodín alebo viac): používateľka nemusí byť chránená pred otehotnením. Používateľka musí prerušiť súčasný antikoncepčný cyklus a okamžite začať nový štvortýždňový cyklus aplikáciou novej transdermálnej náplasti EVRA. Takto sa stanoví nový „Deň 1“ a nový „Deň výmeny“. Počas prvých 7 dní nového cyklu sa musí dodatočne používať nehormonálna antikoncepcia.

Na konci cyklu (týždeň 4/deň 22)

- Ak sa transdermálna náplast' EVRA neodstránila na začiatku 4. týždňa (22. deň), musí sa odstrániť čo najskôr. Ďalší cyklus sa musí začať v obvyklý „Deň výmeny“, čo je deň výmeny po 28. dni. Nevyžadujú sa ďalšie antikoncepčné opatrenia.

Zmena dňa výmeny

Na oddialenie menštruácie o jeden cyklus si musí žena aplikovať ďalšiu transdermálnu náplast' na začiatku 4. týždňa (22. deň), a tak sa vynechá obdobie bez transdermálnej náplasti. Môže sa objaviť intermenštruačné krvácanie alebo špinenie. Po 6-tich po sebe nasledujúcich týždňoch aplikácie transdermálnej náplasti má nasledovať interval 7 dní bez transdermálnej náplasti. Potom sa pokračuje v pravidelnej aplikácii EVRY.

Ak si používateľka praje posunúť Deň výmeny, musí sa dokončiť súčasný cyklus a 3. transdermálna náplast' EVRA sa musí odstrániť v správny deň. Počas týždňa bez transdermálnej náplasti si žena môže vybrať nový Deň výmeny tak, že prvú transdermálnu náplast' EVRA ďalšieho cyklu si nalepí vo vybraný deň ďalšieho cyklu. V žiadnom prípade nesmie byť obdobie bez transdermálnej náplasti dlhšie ako 7 po sebe nasledujúcich dní. Čím kratší je interval bez transdermálnej náplasti, tým vyššie je riziko, že sa nedostaví krvácanie z vynechania a počas nasledujúceho cyklu sa môže objaviť intermenštruačné krvácanie a špinenie.

Ak sa vyskytne mierne podráždenie kože

Ak sa v mieste aplikácie transdermálnej náplasti objaví nepríjemné podráždenie, môže sa transdermálna náplast' nalepiť na iné vhodné miesto do najbližšieho Dňa výmeny. Súčasne sa musí používať len jedna transdermálna náplast'.

4.3 Kontraindikácie

Kombinované hormonálne kontraceptíva (CHC) sa nemajú používať v nasledujúcich podmienkach. Ak sa počas používania EVRY vyskytne niektoré z týchto ochorení, EVRA sa musí okamžite odstrániť.

- Prítomnosť alebo riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE)
 - Venózna tromboembólia – prítomná VTE (liečená antikoagulantami) alebo v anamnéze (napr. trombóza hlbokých žíl [DVT] alebo pľúcna embólia [PE]).
 - Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik venózneho tromboembólie, ako napríklad rezistencia voči APC (vrátane faktora V Leiden), deficiencia antitrombínu-III, deficiencia proteínu C, deficiencia proteínu S.
 - Závažný chirurgický zákrok s dlhodobou imobilizáciou (pozri časť 4.4).

- Vysoké riziko vzniku venózne tromboembólie z dôvodu prítomnosti viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4).
- Prítomnosť alebo riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)
 - Arteriálna tromboembólia – prítomná arteriálna tromboembólia, arteriálna tromboembólia v anamnéze (napríklad infarkt myokardu) alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad angina pectoris).
 - Cievne mozgové ochorenie – prítomná cievna mozgová príhoda, cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad prechodný ischemický záchvat, TIA).
 - Známa vrodená alebo získaná predispozícia na vznik arteriálnej tromboembólie, ako napríklad hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulantium).
 - Migréna s ložiskovými neurologickými symptómami v anamnéze.
 - Vysoké riziko vzniku arteriálnej tromboembólie z dôvodu viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4) alebo prítomnosti jedného závažného rizikového faktora, ako napríklad:
 - diabetes mellitus s cievnyimi symptómami,
 - závažná hypertenzia,
 - závažná dyslipoproteinémia.
- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Diagnostikovaný alebo suspektný karcinóm prsníka
- Karcinóm endometria alebo iná diagnostikovaná alebo suspektná estrogén-depedentná neoplázia
- Abnormálna funkcia pečene súvisiaca s akútnym alebo chronickým hepatocelulárnym ochorením
- Adenómy alebo karcinómy pečene
- Nediagnostikované abnormálne krvácanie z pohlavných orgánov
- Súbežné použitie s liekmi, ktoré obsahujú ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

Ak je prítomný ktorýkoľvek zo stavov alebo rizikových faktorov uvedených nižšie, vhodnosť používania EVRY sa má s danou ženou prekonzultovať.

Ženu treba upozorniť, že ak dôjde k zhoršeniu alebo prvému prejavu ktoréhokoľvek z týchto stavov alebo rizikových faktorov, má sa obrátiť na svojho lekára, ktorý určí, či má ukončiť používanie EVRY.

Neexistuje klinický dôkaz o tom, či je transdermálna náplasť v akomkoľvek ohľade bezpečnejšia ako kombinované perorálne kontraceptíva.

EVRA nie je indikovaná počas gravidity (pozri časť 4.6).

Riziko vzniku venózne tromboembólie (VTE)

Používanie ktoréhokoľvek kombinovaného hormonálneho kontraceptíva (CHC) zvyšuje riziko vzniku venózne tromboembólie (VTE) v porovnaní s jeho nepoužívaním. **Lieky, ktoré obsahujú levonorgestrel, norgestimát alebo noretisterón, sú spojené s najnižším rizikom vzniku VTE. Iné lieky, ako napríklad EVRA, môžu predstavovať až dvakrát takú úroveň rizika. Rozhodnutie používať ktorýkoľvek iný liek, ako liek s najnižším rizikom vzniku VTE sa má urobiť len po konzultácii s danou ženou, aby sa zaručilo, že rozumie riziku vzniku VTE pri používaní EVRY, tomu, ako jej aktuálne rizikové faktory ovplyvňujú toto riziko, a že riziko vzniku VTE je najvyššie v úplne prvom roku používania CHC. Sú taktiež aj určité dôkazy o tom, že sa toto riziko zvyšuje pri opätovnom začatí používania CHC po prerušení používania trvajúcom 4 týždne alebo dlhšie.**

U približne 2 z 10 000 žien, ktoré nepoužívajú CHC a nie sú gravidné, vznikne VTE v priebehu jedného roka. Avšak u každej jednej ženy môže byť toto riziko oveľa vyššie v závislosti od prítomných rizikových faktorov (pozri nižšie).

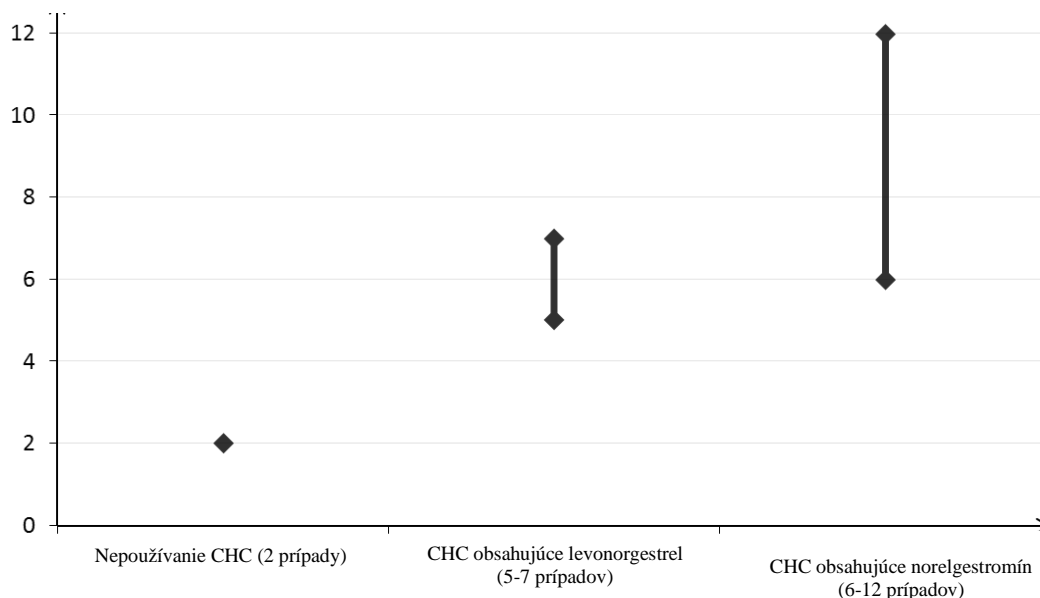
Odhaduje sa, VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u približne 6¹ žien z 10 000 žien, ktoré používajú CHC obsahujúcu levonorgestrel. Štúdie naznačili, že miera výskytu VTE u žien používajúcich EVRU je až 2-násobne vyššia než u používateľiek CHC obsahujúcich levonorgestrel. To zodpovedá približne 6 až 12 výskytom VTE za rok z 10 000 žien používajúcich EVRU.

V oboch prípadoch je počet výskytov VTE za rok nižší než počet očakávaný u žien počas gravidity alebo v období po pôrode.

VTE sa môže v 1 až 2 % prípadov skončiť smrťou.

Počet prípadov VTE na 10 000 žien v priebehu jedného roka

Počet prípadov VTE



U používateľiek CHC bol mimoriadne zriedkavo hlásený výskyt trombózy v iných krvných cievach, napr. v pečenných, mezenterických, obličkových alebo sietnicových žilách a tepnách.

Rizikové faktory pre vznik VTE

Riziko vzniku venózných tromboembolických komplikácií u používateľiek CHC sa môže značne zvýšiť v prípade ženy s ďalšími rizikovými faktormi, najmä ak má viacero rizikových faktorov (pozri tabuľku).

EVRA je kontraindikovaná, ak má žena viacero rizikových faktorov, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku venóznej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac ako jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov – v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko vzniku VTE. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

¹ Stredný bod rozsahu 5-7 na 10 000 žien v priebehu jedného roka, na základe relatívneho rizika s hodnotou približne 2,3 až 3,6 pre CHC obsahujúce levonorgestrel v porovnaní s ich nepoužívaním

Tabuľka: Rizikové faktory vzniku VTE

Rizikový faktor	Komentár
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním indexu BMI. Obzvlášť dôležité je zvážiť, ak sú prítomné aj ďalšie rizikové faktory.
Dlhodobá imobilizácia, závažný chirurgický zákrok, akýkoľvek chirurgický zákrok na nohách alebo panve, neurochirurgický zákrok alebo závažný úraz Poznámka: dočasná imobilizácia vrátane cestovania leteckou dopravou trvajúcou > 4 hodiny môže byť tiež rizikovým faktorom pre vznik VTE, najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi	V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť používanie náplasti (v prípade plánovaného chirurgického zákroku najmenej štyri týždne pred zákrokom) a pokračovať v ňom najskôr dva týždne po úplnom obnovení pohyblivosti. Má sa používať iný spôsob antikoncepcie, aby sa zabránilo neželanej gravidite. Ak sa používanie EVRY nepreruší včas, má sa zvážiť antitrombotická liečba.
Positívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt venózne tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne skorom veku).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, žena sa má pred rozhodnutím o používaní ktorejkoľvek CHC poradiť s odborným lekárom.
Iné zdravotné stavy spojené s VTE	Rakovina, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia.
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov.

Neexistuje žiadna všeobecná zhoda ohľadom možnej úlohy krčových žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venózne trombozy.

Musí sa zvážiť zvýšené riziko vzniku tromboembólie počas gravidity a najmä počas 6-týždňového obdobia šestonedelia (informácie o „gravidite a laktácii“, pozri časť 4.6.

Príznaky VTE (trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia)

Žena má byť poučená, aby v prípade príznakov vyhľadala okamžitú lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že užíva CHC.

Príznaky trombozy hlbokých žíl (DVT) môžu zahŕňať:

- jednostranný opuch nohy a/alebo chodidla alebo pozdĺž žily v nohe;
- bolesť alebo citlivosť v nohe, ktorú možno pociťovať iba v stoja alebo pri chôdzi;
- zvýšené teplo v postihnutej nohe, sčervenanie alebo zmena sfarbenia pokožky na nohe.

Príznaky pľúcnej embólie (PE) môžu zahŕňať:

- náhly nástup nevysvetliteľnej dýchavičnosti alebo rýchleho dýchania;
- náhly kašeľ, ktorý môže súvisieť s hemoptýzou;
- ostrá bolesť v hrudníku;
- závažný pocit točenia hlavy alebo závrat;
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Niektoré z týchto príznakov (napríklad „dýchavičnosť“, „kašeľ“) sú nešpecifické a môžu byť nesprávne interpretované ako častejšie alebo menej závažné udalosti (napríklad infekcie dýchacích ciest).

Medzi ďalšie prejavy vaskulárnej oklúzie môžu patriť: náhla bolesť, opuch a mierne zmodranie niektorej končatiny.

Ak dôjde k oklúzii v oku, medzi symptómy môže patriť bezbolestné rozmazané videnie, ktoré môže postupne prechádzať až do straty zraku. Niekedy môže dôjsť k strate zraku takmer okamžite.

Riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)

Epidemiologické štúdie spájajú používanie CHC so zvýšeným rizikom vzniku arteriálnej tromboembólie (infarkt myokardu) alebo cievnej mozgovej udalosti (napr. prechodný ischemický záchvat, cievna mozgová príhoda). Arteriálne tromboembolické udalosti sa môžu končiť smrťou.

Rizikové faktory pre vznik ATE

Riziko vzniku arteriálnych tromboembolických komplikácií alebo cerebrovaskulárnej udalosti u používateľiek CHC sa zvyšuje u žien s rizikovými faktormi (pozri tabuľku). EVRA je kontraindikovaná, ak má žena jeden závažný alebo viacero rizikových faktorov vzniku ATE, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku arteriálnej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac než jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov – v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka: Rizikové faktory vzniku ATE

Rizikový faktor	Komentár
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov.
Fajčenie	Ženám sa má odporučiť, aby nefajčili, ak chcú používať CHC. Ženám vo veku nad 35 rokov, ktoré pokračujú vo fajčení, sa má dôrazne odporučiť, aby používali iný spôsob antikoncepcie.
Hypertenzia	
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním indexu BMI. To je dôležité najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt arteriálnej tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne skorom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, ženu musí pred rozhodnutím o používaní ľubovoľnej CHC vyšetriť odborný lekár.
Migréna	Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény v priebehu používania CHC (čo môžu byť skoré príznaky cievnej mozgovej príhody) môže byť dôvodom na okamžité prerušenie používania lieku.
Ďalšie zdravotné stavy spojené s nežiaducimi vaskulárnymi udalosťami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémia, ochorenie srdcových chlopní a atriálna fibrilácia, dyslipoproteinémia a systémový lupus erythematosus.

Príznaky ATE

V prípade príznakov sa má žene odporučiť, aby bezodkladne vyhľadala lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že užíva CHC.

Príznaky cievnej mozgovej príhody môžu zahŕňať:

- náhla strata citlivosti alebo slabosť tváre, ruky alebo nohy, najmä na jednej strane tela;
- náhle problémy s chôdzou, závrat, strata rovnováhy alebo koordinácie;
- náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo jej porozumením;
- náhle problémy so zrakom u jedného alebo oboch očí;
- náhla, závažná alebo dlhodobá bolesť hlavy bez známej príčiny;
- strata vedomia alebo mdloba so záchvatom alebo bez neho.

Dočasné príznaky naznačujú, že udalosťou je prechodný ischemický záchvat (PIZ).

Príznaky infarkt myokardu (IM) môžu zahŕňať:

- bolesť, nepohodlie, tlak, ťažoba, pocit stláčania alebo plnosti v hrudi, ruke alebo pod hrudnou kosťou;
- nepohodlie vyžarujúce do chrbta, čeluste, hrdla, ruky, žalúdka;
- pocit plnosti, zažívacích problémov alebo dusenia sa;
- potenie, nevoľnosť, vracanie alebo závrat;
- extrémna slabosť, úzkosť alebo dýchavičnosť;
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Ženy, ktoré užívajú kombinovanú antikoncepciu, musia byť dôrazne upozornené na to, že v prípade výskytu príznakov trombózy je treba vyhľadať lekára. V prípade suspektnej alebo potvrdenej trombózy sa musí užívanie hormonálnej antikoncepcie ukončiť. Súčasne sa musí začať iná adekvátna antikoncepcia z dôvodu teratogenity antikoagulačnej liečby (kumaríny).

Nádory

V niektorých epidemiologických štúdiách bolo u žien dlhodobo užívajúcich CHC hlásené zvýšené riziko výskytu nádorov krčka maternice, ale stále nie je jednotný názor, do akej miery sú tieto nálezy spôsobené spôsobom sexuálneho života a inými faktormi, ako je ľudský papilomavírus (HPV).

Metaanalýzou 54 epidemiologických štúdií sa zistilo mierne zvýšenie rizika (RR = 1,24) diagnostikovaného karcinómu prsníka u žien, ktoré dlhodobo užívali CHC. Vysoké riziko sa postupne znižovalo v priebehu 10 rokov po ukončení používania CHC. Karcinóm prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý a zvýšenie výskytu diagnostikovaného karcinómu prsníka u žien, ktoré užívali a užívajú CHC, je v porovnaní s celkovým výskytom karcinómu prsníka veľmi nízke. Karcinóm prsníka diagnostikovaný u žien, ktoré užívali CHC je obvykle v miernejšom štádiu ako u žien, ktoré hormonálnu antikoncepciu nikdy neužívali. Zaznamenané zvýšené riziko karcinómu prsníka môže vyplývať z včasnej diagnostiky karcinómu prsníka u žien užívajúcich CHC, biologického účinku CHC alebo kombinácie oboch faktorov.

V zriedkavých prípadoch sa pozorovali benígne nádory pečene a vo veľmi zriedkavých prípadoch sa zaznamenal výskyt malígnych nádorov pečene u žien užívajúcich CHC. V ojedinelých prípadoch nádory zapríčinili život ohrozujúce vnútrobrušné krvácanie. Z tohto dôvodu je u žien, ktoré používajú EVRU, treba brať do úvahy nádory pečene pri diferenciálnej diagnostike závažných bolestí v nadbrušku, zväčšenej pečene alebo vnútrobrušného krvácania.

Elevácie ALT

Počas klinických štúdií s pacientmi liečenými na infekcie vírusom hepatitídy C (HCV) liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez ribavirínu, sa elevácie transaminázy (ALT) vyššie ako päťnásobok hornej hranice normy (ULN) vyskytovali výrazne častejšie u žien, ktoré užívali lieky obsahujúce etinylestradiol, ako napríklad kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC) (pozri časti 4.3 a 4.5).

Psychické poruchy

Depresívna nálada a depresia sú známe nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú pri používaní hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8). Depresia môže byť závažná a je všeobecne známym rizikovým faktorom pre samovražedné správanie a samovraždu. Ženám je potrebné odporučiť, aby v prípade výskytu zmien nálady a príznakov depresie kontaktovali svojho lekára, vrátane prípadov, kedy sa tieto príznaky objavia krátko po začatí liečby.

Ďalšie upozornenia

- U žien s hmotnosťou 90 kg alebo viac sa môže antikoncepčný účinok znížiť (pozri časti 4.2 a 5.1).
- U žien s hypertriglyceridémiou alebo s jej výskytom v rodinnej anamnéze sa môže pri užívaní kombinovanej hormonálnej antikoncepcie zvýšiť riziko výskytu pankreatitídy.
- Aj keď sa u mnohých žien, ktoré užívali hormonálnu antikoncepciu zaznamenalo mierne zvýšenie krvného tlaku, klinicky významné zvýšenie sa vyskytuje len veľmi zriedkavo. Definitívna súvislosť medzi klinicky významným zvýšením krvného tlaku a užívaním

hormonálnej antikoncepcie sa dosiaľ nedokázala. Ak sa počas užívania kombinovanej hormonálnej antikoncepcie u žien s už existujúcou hypertenziou stále zvyšuje krvný tlak, alebo nastane jeho výrazné zvýšenie, ktoré neodpovedá adekvátne na antihypertenznú liečbu, musí sa užívanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie ukončiť. Po úprave krvného tlaku antihypertenznou liečbou sa môže podávanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie znovu začať.

- Výskyt alebo zhoršenie niektorých stavov sa zaznamenalo počas tehotenstva a pri užívaní CHC, ale súvislosť s užívaním CHC sa nedokázala: žltacka a/alebo pruritus v súvislosti s cholestázou; ochorenie žlčníka vrátane cholecystitídy a cholelitiázy, porfýria, systémový lupus erythematosus, hemolytickouremitický syndróm, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, strata sluchu spojená s otosklerózou.
- Akútne alebo chronické poruchy pečňových funkcií si môžu vyžadovať prerušenie užívania kombinovanej hormonálnej antikoncepcie do návratu pečňových funkcií na normálne hodnoty. Opakovaný pruritus vyvolaný cholestázou, ktorý sa objavil v priebehu predchádzajúceho tehotenstva alebo skoršieho užívania pohlavných hormónov, si vyžaduje prerušenie užívania kombinovanej hormonálnej antikoncepcie.
- Hoci kombinovaná hormonálna antikoncepcia môže ovplyvňovať periférnu inzulínovú rezistenciu a glukózovú toleranciu, nie sú dôkazy o potrebe zmeny liečebného režimu u diabetičiek počas užívania kombinovanej hormonálnej antikoncepcie. Avšak ženy s diabetom by mali EVRU používať, najmä v prvej fáze, pod dohľadom lekára.
- Počas užívania CHC sa zaznamenali prípady zhoršenia endogénnej depresie, epilepsie, Crohrovej choroby alebo ulceróznej kolitídy.
- Pri užívaní hormonálnej antikoncepcie sa môže niekedy vyskytnúť chloazma, predovšetkým u užívateľiek s chloasma gravidarum v anamnéze. Užívateľky, ktoré majú sklon k výskytu chloazmy, by sa počas používania EVRY nemali vystavovať slnečnému alebo ultrafialovému žiareniu. Chloazma nie je často plne reverzibilná.

Lekárske vyšetrenie/konzultácia

Pred začatím alebo opätovným nasadením EVRY sa má vyšetriť kompletná zdravotná anamnéza (vrátane rodinnej anamnézy) a musí sa vylúčiť gravidita. Má sa zmerať krvný tlak a vykonať zdravotná prehliadka na základe kontraindikácií (pozri časť 4.3) a upozornení (pozri časť 4.4). Je dôležité upozorniť ženu na informácie o venózne a arteriálnej trombóze vrátane rizika používania EVRY v porovnaní s inými CHC, o príznakoch VTE a ATE, o známych rizikových faktoroch a tom, čo robiť v prípade podozrenia na trombózu.

Žena má byť tiež poučená, aby si pozorne prečítala písomnú informáciu pre používateľku a dodržiavala odporúčania uvedené v nej. Frekvencia a druh vyšetrení sa majú robiť na základe stanovených postupov a majú sa prispôbiť individuálnym potrebám ženy.

Ženy majú byť upozornené, že perorálna antikoncepcia nechráni pred infekciami vírusom HIV (AIDS) ani inými ochoreniami prenášanými pohlavným stykom.

Nepriavidelné krvácanie

Užívanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie môže sprevádzať nepravidelné krvácanie (špinenie alebo intermenštruačné krvácanie) a to predovšetkým v prvých mesiacoch užívania. Vyšetrenie lekárom a posúdenie situácie má preto v prípade nepravidelného krvácania význam až po približne 3 cykloch. Ak pri správnom používaní EVRY pretrváva alebo sa po predchádzajúcich pravidelných menštruačných cykloch vyskytne intermenštruačné krvácanie, treba uvažovať o inej možnej príčine vzniku. Musí sa posúdiť možnosť nehormonálnej príčiny krvácania a treba urobiť príslušné vyšetrenia, ktoré vylúčia organické ochorenie alebo tehotenstvo. Takéto vyšetrenie môže zahŕňať aj kyretáž. U niektorých žien sa počas obdobia bez transdermálnej náplasti nemusí dostaviť krvácanie z vynechania. Ak sa EVRA používa presne podľa návodu uvedeného v časti 4.2, je nepravdepodobné, že by žena bola tehotná. Ak sa EVRA pred prvým chýbajúcim krvácaním z vynechania alebo pri druhom chýbajúcom krvácaní z vynechania nepoužívala podľa odporúčaní, musí sa pred ďalším pokračovaním používania náplasti EVRA vylúčiť tehotenstvo.

U niektorých používateľiek sa po ukončení užívania hormonálnej antikoncepcie môže objaviť amenorea alebo oligomenorea, a to najmä ak sa tieto príznaky vyskytli už aj v minulosti.

4.5 Liekové a iné interakcie

Poznámka: Na identifikovanie potenciálnych interakcií sa musia vziať do úvahy informácie o súbežne užívaných liekoch.

Farmakodynamické interakcie

Súbežné použitie s liekmi, ktoré obsahujú ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez ribavirínu môžu zvýšiť riziko elevácií ALT (pozri časti 4.3 a 4.4). Používateľky EVRY preto musia pred začatím liečby s týmto kombinovaným liekovým režimom prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. progestagénová antikoncepcia alebo nehormonálne metódy). EVRA sa môže znovu začať používať 2 týždne po ukončení liečby kombinovaným liekovým režimom.

Účinky iných liekov na EVRU

Môžu sa vyskytnúť interakcie s liekmi, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, ktoré môžu spôsobiť zvýšený klírens pohlavných hormónov a ktoré môžu viesť k medzimenštruačnému krvácaniu a/alebo zlyhaniu antikoncepcie. V literatúre boli popísané nasledujúce interakcie.

Látky zvyšujúce klírens CHC (znížená účinnosť CHC zapríčinená indukciou enzýmu), napr.:

Barbituráty, bosentan, karbamazepín, fenytoín, primidón, rifampicín, modafinil a lieky na HIV ritonavir, nevirapín a efavirenz a prípadne tiež felbamát, grizeofulvín, oxkarbazepín, topiramát a prípravky s obsahom ľubovníka bodkovaného (*hypericum perforatum*).

Opatrenia

Enzymovú indukciu možno pozorovať po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna enzymová indukcia sa zvyčajne prejaví asi za 10 dní, ale potom môže pretrvávajúť minimálne 4 týždne po ukončení liečby.

Krátkodobá liečba

Žena, krátkodobo liečená liekmi, ktoré indukujú pečeňové enzýmy metabolizujúce lieky alebo samotnými látkami, ktoré indukujú tieto enzýmy, má dočasne, t.j. v priebehu súbežného podávania lieku a nasledujúcich 28 dní po ukončení podávania, používať k EVRE navyše bariérovú metódu antikoncepcie.

Ak súbežné podávanie lieku presahuje koniec 3-týždňovej aplikácie transdermálnej náplasti, treba aplikovať nasledujúcu transdermálnu náplasť a vynechať zvyčajný týždeň bez transdermálnej náplasti.

Dlhodobá liečba

Ženám, dlhodobo liečenými liečivami, ktoré indukujú enzýmy sa odporúča iná, spoľahlivá, nehormonálna metóda antikoncepcie.

Látky s variabilnými účinkami na klírens CHC

Pri súčasnom podávaní s CHC, veľa kombinácií inhibítorov HIV proteázy a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy, vrátane kombinácií s inhibítormi HCV môže zvýšiť alebo znížiť plazmatické koncentrácie estrogénu alebo progesterónu. Celkový dopad týchto zmien môže byť v niektorých prípadoch klinicky relevantný.

Z toho dôvodu by mali byť informácie o súbežne užívaných liekoch proti HIV konzultované, aby sa identifikovali potenciálne interakcie a všetky súvisiace odporúčania. V prípade akýchkoľvek pochybností, sa má použiť ďalšia bariérová metóda antikoncepcie u žien liečených inhibítormi proteázy alebo nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy.

Inhibícia metabolizmu etinylestradiolu

Zistilo sa, že etorikoxib zvyšuje plazmatické hladiny etinylestradiolu (50 až 60 %), keď sa užíva spolu s trojfázovou perorálnou hormonálnou antikoncepciou. Predpokladá sa, že etorikoxib zvyšuje hladiny

etinylestradiolu, pretože inhibuje činnosť sulfotransferázy, v dôsledku čoho je inhibovaný metabolizmus etinylestradiolu.

Účinok EVRY na iné lieky

Hormonálna antikoncepcia môže ovplyvňovať metabolizmus niektorých iných liečiv. To znamená, že môžu ich koncentrácie v plazme a v tkanivách zvyšovať (napr. cyklosporín). Môže byť potrebná úprava dávky súbežne užívaných liekov.

Lamotrigín: Preukázalo sa, že kombinované hormonálne kontraceptíva výrazne znižujú koncentráciu lamotrigínu v plazme, ak je užívaný súčasne, pravdepodobne z dôvodu indukcie glukuronidácie lamotrigínu. Môže to obmedziť kontrolu záchvatov krčcov, takže môže byť potrebná úprava dávkovania lamotrigínu.

Laboratórne testy

Užívanie hormonálnych kontraceptív môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórných testov, vrátane biochemických parametrov pečenej, tyreoidálnych, adrenálnych a renálnych funkcií, plazmatických hladín (transportných) proteínov, napr. globulínu viažuceho kortikosteroidy a lipidových/lipoproteínových frakcií, parametrov metabolizmu sacharidov a parametrov koagulácie a fibrinolýzy. Zmeny však zvyčajne zostávajú v rozmedzí normálnych laboratórných hodnôt.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

EVRA je kontraindikovaná počas gravidity (pozri 4.3).

V epidemiologických štúdiách sa nezaznamenalo zvýšené riziko vrodených defektov u detí, ktorých matky pred otehotnením užívali kombinovanú perorálnu antikoncepciu. Vo väčšine posledných štúdií sa nedokázal teratogénny účinok, ak sa kombinovaná perorálna antikoncepcia užívala nedopatrením aj v prvých štádiách tehotenstva.

Obmedzené údaje o výsledkoch gravidít u žien, ktoré používali EVRU, neumožňuje vysloviť závery o jej bezpečnosti počas gravidity.

Štúdie na zvieratách preukázali nepriaznivé účinky počas gravidity a laktácie (pozri časť 5.3). Na základe údajov o zvieratách nemožno vylúčiť nežiaduce účinky v dôsledku hormonálnej činnosti liečiv. Všeobecné skúsenosti s kombinovanou perorálnou antikoncepciou počas gravidity však neposkytli dôkaz o skutočnom nežiaducom účinku u ľudí.

Ak počas používania EVRY žena otehotnie, musí používanie EVRY okamžite ukončiť.

Po opätovnom začatí používania EVRY treba vziať do úvahy zvýšené riziko VTE v období po pôrode (pozri časti 4.2 a 4.4).

Dojčenie

Kombinované hormonálne kontraceptíva môžu ovplyvniť laktáciu, môže dôjsť k zníženiu množstva a zmene v zložení mlieka. Z týchto dôvodov sa neodporúča dojčiacim matkám, až do úplného odstavenia dieťaťa, používať EVRU.

Fertilita

Po ukončení používania EVRY sa u žien môže objaviť oddialenie návratu k plodnosti.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

EVRA nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie zaznamenané nežiaduce reakcie v klinických štúdiách boli bolesti hlavy, nauzea a citlivosť prsníkov objavujúce sa približne u 21,0 %, 16,6 % a 15,9 % pacientok, v tomto poradí. Nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť na začiatku liečby, ale zvyčajne vymiznú po prvých troch cykloch, zahŕňajú špinenie, citlivosť prsníkov a nauzeu.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

U žien používajúcich CHC sa pozorovalo zvýšené riziko vzniku arteriálnych a venózných trombotických a trombembolických udalostí vrátane infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, prechodných ischemických záchvatov, venóznej trombózy a pľúcnej embólie. Bližšie podrobnosti sú uvedené v časti 4.4.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

Bezpečnosť bola hodnotená u 3322 sexuálne aktívnych žien, ktoré sa zúčastnili troch klinických štúdií vo fáze III navrhnutých na hodnotenie antikoncepcnej účinnosti. Tieto subjekty dostali šesť alebo 13 antikoncepcných cyklov (EVRA alebo porovnávaná perorálna antikoncepcia), užili aspoň jednu dávku sledovaného lieku a poskytli údaje o bezpečnosti. Tabuľka 1, uvedená nižšie, zobrazuje nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách a z postmarketingového sledovania. Frekvencie podľa konvencií MedDRA: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Frekvencia nežiaducich reakcií

<i>Trieda orgánových systémov</i> Frekvencia	Nežiaduca reakcia
<i>Infekcie a nákazy</i>	
časté	(Vulvo) vaginálne plesňové infekcie Vaginálna kandidóza
zriedkavé	Pustulárna vyrážka* Pľuzgiere v mieste aplikácie
<i>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</i>	
zriedkavé	Nádor pečene*† Nádor prsníka*† Karcinóm krčka maternice*† Adenóm pečene*† Maternicový leiomyóm Fibroadenóm prsníka
<i>Poruchy imunitného systému</i>	
menej časté	Hypersenzitivita
zriedkavé	Anafylaktická reakcia*
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
menej časté	Hypercholesterolémia Zadržiavanie tekutín Zvýšená chuť do jedla
zriedkavé	Hyperglykémia* Rezistencia na inzulín*
<i>Psychické poruchy</i>	
časté	Náladovosť, afekt a úzkosť
menej časté	Nespavosť Zníženie libida

zriedkavé	Hnev* Frustrácia* Zvýšenie libida
Poruchy nervového systému	
veľmi časté	Bolesť hlavy
časté	Migréna Závraty
zriedkavé	Cerebrovaskulárna príhoda**† Cerebrálne krvácanie*† Neprirodzená chuť*
Poruchy oka	
zriedkavé	Intolerancia kontaktných šošoviek*
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
zriedkavé	Arteriálna tromboembólia (Akútny) infarkt myokardu*†
Poruchy ciev	
menej časté	Hypertenzia
zriedkavé	Hypertenzívna kríza* Arteriálna trombóza**† Žilová trombóza**† Trombóza*† Žilová tromboembólia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
zriedkavé	Pľúcna (arteriálna) trombóza*† Pľúcna embólia†
Gastrointestinálne poruchy	
veľmi časté	Nauzea
časté	Bolesť brucha Vracanie Diarea Abdominálna distenzia
zriedkavé	Kolitída*
Poruchy pečene a žlčových ciest	
zriedkavé	Zápál žlčníka Cholelitiáza† Hepatálne lézie* Cholestatická žltáčka*† Cholestáza*†
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
časté	Akné Vyrážka Pruritus Reakcia kože Podráždenie pokožky

menej časté	Alopécia Alergická dermatitída Ekzém Fotosenzitívna reakcia Kontaktná dermatitída Urtikária Erytém
zriedkavé	Angioedém* Erytém (multiformný, nodosum)* Chloazma† Exfoliatívna vyrážka* Generalizovaný pruritus Vyrážka (erytematózna, pruritická) Seboreická dermatitída*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
časté	Svalové kŕče
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
veľmi časté	Citlivosť prsníkov
časté	Dysmenorea Vaginálne krvácanie a menštruačné poruchy**† Maternicové kŕče Poruchy prsníkov Vaginálny výtok
menej časté	Galaktorea Predmenštruačný syndróm Vulvovaginálna suchosť
zriedkavé	Cervikálna dysplázia* Zastavenie laktácie* Výtok z genitálu
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
časté	Nevôľnosť Únava Reakcie v mieste aplikácie (erytém, podráždenie, pruritus, vyrážka)
menej časté	Generalizovaný edém Periférny edém Reakcie v mieste aplikácie**
zriedkavé	Edém tváre* Jamkovitý edém* Opuch Reakcie v mieste aplikácie* (napr. absces, erózia) Lokalizovaný edém*

Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
časté	Zvýšenie telesnej hmotnosti
menej časté	Zvýšenie krvného tlaku Porucha lipidov**
zriedkavé	Zníženie hladiny glukózy v krvi*† Abnormálna hladina glukózy v krvi*†

* Postmarketingové hlásenia.
** Vráťane nežiaducich reakcií hlásených v klinických štúdiách a postmarketingových hlásení.
† Pozri časť 4.4.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Pri náhodnom požití väčšieho množstva perorálnych kontraceptív sa nezaznamenali závažné nežiaduce účinky. Predávkovanie môže vyvolať nauzeu alebo vracanie. U niektorých žien sa môže objaviť vaginálne krvácanie. V prípade podozrenia na predávkovanie sa musí transdermálna antikoncepcia odstrániť a začať symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, progestíny a estrogény, fixná kombinácia; ATC kód: G03AA13

Mechanizmus účinku

EVRA spôsobuje, estrogénnou a progestagénnou aktivitou EE a NGMN, supresiu gonádotropínu. Primárnym mechanizmom účinku je inhibícia ovulácie, ale k účinnosti môžu taktiež prispievať zmeny cervikálneho hlienu a endometria.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pearlov Index (pozri tabuľku):

Sledovaná skupina	CONT-002 EVRA	CONT-003 EVRA	CONT-003 CHC*	CONT-004 EVRA	CONT-004 CHC**	Všetky sledované subjekty, ktoré používali EVRU
Počet cyklov	10 743	5 831	4 592	5 095	4 005	21 669
Celkový Pearlov Index (95% CI)	0,73 (0,15; 1,31)	0,89 (0,02; 1,76)	0,57 (0,0; 1,35)	1,28 (0,16; 2,39)	2,27 (0,59; 3,96)	0,90 (0,44; 1,35)
Zlyhanie metódy Pearlov Index (95% CI)	0,61 (0,0; 1,14)	0,67 (0,0; 1,42)	0,28 (0,0; 0,84)	1,02 (0,02; 2,02)	1,30 (0,03; 2,57)	0,72 (0,31; 1,13)

* DSG 150 µg + 20 µg EE

** 50 µg LNG + 30 µg 1. – 6. deň, 75 µg LNG + 40 µg EE 7. – 11. deň, 125 µg LNG + 30 µg EE 12. – 21. deň.

Výskumné analýzy sa robili v III. fáze štúdií s cieľom stanoviť ($n = 3\,319$) u populácie žien charakterizovanej vekom, rasou a telesnou hmotnosťou súvislosť s graviditou. Analýzou sa nezistila súvislosť gravidity s vekom a rasou. S prihliadnutím na telesnú hmotnosť bolo však u 5 z 15 tehotných, ktoré používali EVRU, pôvodná telesná hmotnosť 90 kg alebo viac, čo predstavuje < 3 % sledovanej populácie. U žien s hmotnosťou nižšou ako 90 kg sa nezistila súvislosť medzi telesnou hmotnosťou a tehotenstvom. Keďže len 10 – 20 % rozdielov vo farmakokinetických údajoch sa vysvetľuje telesnou hmotnosťou (pozri časť 5.2), bol vyšší výskyt gravidity u žien s telesnou hmotnosťou 90 kg a viac štatisticky významný a svedčí to o nižšej účinnosti EVRY u týchto žien.

Pri užití vyšších dávok CHC (50 mikrogramov etinylestradiolu) sa riziko nádorov maternice a vaječnikov znížilo. Možná aplikácia týchto výsledkov na nízko dávkovanú kombinovanú hormonálnu antikoncepciu sa nepotvrdila.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po aplikácii EVRY sa hladina v sére a plató norelgestromínu a etinylestradiolu dosiahlo približne za 48 hodín. Koncentrácia norelgestromínu v rovnovážnom stave bola po jednotýždňovej aplikácii transdermálnej náplasti približne 0,8 ng/ml a EE 50 pg/ml. V štúdiách s viacnásobným podávaním sa sérová koncentrácia a AUC norelgestromínu a EE len mierne zvýšila, v porovnaní s 1. týždňom 1. cyklu.

Absorpcia norelgestromínu a etinylestradiolu sa sledovala po aplikácii EVRY v rôznych podmienkach pri návštevách fitness centier (sauna, vírivka, bežecský pás a iné kondičné cvičenia, napr. aerobik) a pri kúpaní v studenej vode. Výsledky ukazujú, že pre norelgestromín neboli v porovnaní s normálnymi podmienkami pozorované významné rozdiely v liečebných účinkoch na C_{ss} alebo AUC. Pri cvičení na bežecskom páse a cvičení aerobiku sa zaznamenal mierny nárast hodnôt C_{ss} pre EE, avšak hodnoty C_{ss} boli v rozmedzí referenčných hodnôt. Kúpanie v studenej vode tieto hodnoty významne neovplyvnilo.

Záver z štúdie s EVROU počas predĺženej aplikácie jednej antikoncepčnej transdermálnej náplasti EVRA zo 7 na 10 dní naznačujú, že cieľové koncentrácie C_{ss} norelgestromínu a etinylestradiolu pretrvávajú ďalšie 3 dni počas predĺženého používania EVRY (10 dní). Tieto výsledky potvrdzujú predpoklad, že klinická účinnosť môže pretrvávať aj keď sa nedodrží správny režim výmeny náplasti a oneskorenie výmeny nie je dlhšie ako celé 2 dni.

Distribúcia

NGMN a norgestrel (sérový metabolit norelgestromínu) sa pevne viaže na sérové proteíny (> 97 %). NGMN sa viaže na albumín a nie na SHBG, zatiaľ čo norgestrel sa viaže primárne na SHBG, čo obmedzuje jeho biologickú aktivitu. EE sa vo veľkej miere viaže na sérový albumín.

Biotransformácia

NGMN sa metabolizuje v pečeni a medzi jeho metabolity patrí aj norgestrel, ktorý sa vo veľkom rozsahu viaže na SHBG a rôzne hydroxylované a konjugované metabolity. EE sa tiež metabolizuje na rôzne hydroxylované produkty a ich glukuronidové alebo sulfátové konjugáty.

Eliminácia

Po odstránení transdermálnej náplasti sú priemerné eliminačné polčasy norelgestromínu približne 28 hodín a etinylestradiolu 17 hodín. Metabolity norelgestromín a etinylestradiol sa vylučujú močom alebo stolicou.

Transdermálna verzia perorálna antikoncepcia

Farmakokinetické profily transdermálnej a perorálnej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie sú odlišné, preto treba byť pri priamom porovnávaní týchto FK parametrov opatrný.

V štúdiu, ktorá porovnávala EVRU s perorálnou antikoncepciou s obsahom norgestimátu (materský liek norelgestromínu) 250 µg/etinylestradiolu 35 µg, boli hodnoty C_{max} pre NGMN a EE 2-násobne

vyššie u subjektov užívajúcich perorálnu antikoncepciu v porovnaní s EVROU, zatiaľ čo celková expozícia (AUC a C_{ss}) bola u subjektov užívajúcich EVRU porovnateľná. Variabilita medzi subjektmi (% CV) vo FK parametroch po uvoľnení z EVRY bola vyššia v porovnaní s variabilitou zistenou u perorálnej antikoncepcie.

Vplyv veku, telesnej hmotnosti a povrchu tela

Vplyv veku, telesnej hmotnosti a povrchu tela na farmakokinetiku norelgestromínu a etinylestradiolu sa hodnotili na 230 zdravých ženách v deviatich farmakokinetických štúdiách po jednorazovej 7-dňovej aplikácii EVRY. Zvýšenie veku, telesnej hmotnosti alebo povrchu tela súviselo pri norelgestromíne aj EE s miernym znížením hodnôt C_{ss} a AUC. Avšak len malá časť (10 – 20 %) z celkovej variability vo farmakokinetike norelgestromínu a EE sa v súvislosti s aplikáciou EVRY spája s vyššie uvedenými demografickými parametrami.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. S ohľadom na reprodukčnú toxicitu NGMN bola na králikoch pozorovaná fetálna toxicita, avšak hranica bezpečnosti pre tento jav bola dostatočne vysoká. Údaje o reprodukčnej toxicite kombinácie NGMN s EE nie sú dostupné. Údaje o kombinácii norgestimátu (prekurzor NGMN) s EE poukazujú u zvieracích samíc na zníženie fertility a schopnosti implantácie (laboratórne potkany) a zvýšenie fetálnej resorpcie (laboratórne potkany a králiky). Vo vysokých dávkach znižuje životaschopnosť a fertilitu samičích potomkov (laboratórny potkan). Po podaní vyšších dávok sa zaznamenal pokles životaschopnosti a fertility mláďat laboratórnych potkanov. Tieto účinky sa zaznamenali v súvislosti so známymi farmakodynamickými alebo druhovo-špecifickými účinkami, avšak význam týchto údajov pre ľudí nie je známy.

Štúdie zamerané na sledovanie účinku EVRY na koži dokázali, že tento systém nevyvoláva senzibilizáciu a pri aplikácii na kožu králikov sa zaznamenalo len mierne podráždenie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Krycia vrstva

farebná polyetylénová vonkajšia vrstva s nízkou hustotou
polyesterová vnútorná vrstva.

Stredná vrstva

adhezívny polyizobutylén/polybutén
krospovidón
netkaná polyesterová látka
lauryl laktát.

Tretia vrstva

polyetyléntereftalátový (PET) film
polydimetylsiloxánová krycia vrstva.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.
Neuchovávajúte v chladničke alebo v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vnútorný obal

Vrecko sa skladá zo 4 vrstiev: polyetylénový film nízkej hustoty (najvnútornejšia vrstva), hliníková fólia, polyetylénový film nízkej hustoty a vonkajšia vrstva z bieleho papiera.

Vonkajší obal

Vrecká sú zabalené v papierovej škatuli.

Jedno balenie lieku EVRA obsahuje 3, 9 alebo 18 transdermálnych náplastí balených jednotlivo vo fóliových vreckách. Vrecká sú zabalené po tri v priehľadnom perforovanom plastovom obale a zabalené v papierovej škatuli.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Náplasť sa má aplikovať ihneď po vybratí z ochranného vrečka.

Aby sa predišlo interferencii s adhezívnymi vlastnosťami EVRY, nesmie sa EVRA transdermálna náplasť aplikovať na kožu ošetrovanú krémami, pleťovými mliekami alebo zásypmi.

Po použití transdermálna náplasť stále obsahuje malé množstvo liečiv, ktoré po kontakte s vodou môžu mať škodlivý vplyv na životné prostredie. Preto sa použitá transdermálna náplasť musí starostlivo znehodnotiť. Treba odlepiť nálepku na likvidáciu, ktorá sa nachádza na vonkajšej strane vrečka. Použitá transdermálna náplasť sa má prilepiť na otvorenú nálepku lepkavou vrstvou tak, aby pokrývala vyznačenú plochu na vrecku. Nálepku na likvidáciu treba zatvoriť tak, aby bola použitá transdermálna náplasť uzavretá vo vnútri. Nepoužitý liek alebo odpadový materiál sa majú zlikvidovať podľa miestnych predpisov. Použité transdermálne náplasti sa nemajú splachovať do záchodu ani dávať do iných systémov na odstraňovanie tekutých odpadov.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV
Turhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

EU/1/02/223/001
EU/1/02/223/002
EU/1/02/223/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. august 2002
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. august 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2020

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.