

## EVRA-transdermales Pflaster

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jedes transdermale 20-cm<sup>2</sup>-Pflaster enthält 6 mg Norelgestromin (NGMN) und 600 Mikrogramm Ethinylestradiol (EE). Jedes transdermale Pflaster gibt in 24 Stunden durchschnittlich 203 Mikrogramm NGMN und 33,9 Mikrogramm EE ab. Die Arzneimittelexposition wird durch das pharmakokinetische Profil in geeigneter Weise charakterisiert (siehe Abschnitt 5.2). Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Transdermales Pflaster.

EVRA ist ein dünnes, transdermales Matrixpflaster, das aus drei Schichten besteht. Auf der beigen Außenschicht ist "EVRA 150/20" durch Wärmepprägung aufgedruckt.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Hormonelle Kontrazeption für die Frau.

EVRA ist für Frauen im gebärfähigen Alter bestimmt. Belegt ist die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Frauen im Alter von 18 – 45 Jahren.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### Dosierung

Um die maximale kontrazeptive Wirksamkeit zu erreichen, müssen die Patientinnen angewiesen werden, EVRA genau nach Anleitung anzuwenden. Hinweise zur Anwendung siehe unter Beginn der Anwendung von EVRA.

Es darf jeweils nur ein Pflaster getragen werden.

An Tag 8 und Tag 15 des Zyklus (Pflaster-Wechseltag), immer am selben Wochentag, wird das gebrauchte Pflaster entfernt und sofort durch ein Neues ersetzt. Der Pflasterwechsel kann am vorgesehenen Pflaster-Wechseltag zu jeder beliebigen Uhrzeit erfolgen. In der vierten Woche (ab Tag 22) wird kein Pflaster getragen.

Nach der pflasterfreien Woche beginnt am nächsten Tag ein neuer Kontrazeptionszyklus; das nächste EVRA Pflaster soll auch dann aufgetragen werden, wenn keine Blutung eingetreten ist oder wenn die Blutung noch nicht aufgehört hat.

Unter keinen Umständen soll zwischen den Anwendungszyklen das pflasterfreie Intervall mehr als 7 Tage betragen. Wenn das pflasterfreie Intervall mehr als 7 Tage andauert, ist die Anwenderin nicht mehr sicher vor einer Schwangerschaft geschützt. In diesem Fall muss 7 Tage lang zusätzlich ein nicht-hormonelles Kontrazeptivum angewandt werden. Wie auch bei kombinierten oralen Kontrazeptiva nimmt das Ovulationsrisiko mit jedem zusätzlichen, über den empfohlenen Zeitraum ohne Kontrazeptivum hinausgehenden Tag zu. Wenn es während eines solchen verlängerten pflasterfreien Intervalls zum Geschlechtsverkehr gekommen ist, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Erwägung gezogen werden.

#### Art der Anwendung

EVRA soll auf saubere, trockene, unbehaarte und gesunde Hautstellen an Gesäß, Bauch, Außenseite des Oberarms oder Oberkörpers in Bereichen, in denen es nicht durch zu enge Kleidung zur Reibung kommt, aufgeklebt werden. EVRA darf nicht auf die Brüste oder auf gerötete, gereizte oder verletzte Hautstellen aufgeklebt werden. Die Applikationsstelle für das nächste EVRA Pflaster sollte jedesmal gewechselt werden, um mögliche Hautreizungen zu vermeiden, wobei der Körperbereich aber derselbe bleiben kann.

Das Pflaster muss fest angedrückt werden, bis die Ränder gut anhaften.

Um die Haft Eigenschaften von EVRA nicht zu beeinträchtigen, soll auf dem Hautareal, auf dem das EVRA Pflaster klebt oder in Kürze aufgeklebt werden soll, weder Make-up noch Cremes, Lotionen, Puder oder andere topische Präparate aufgebracht werden.

Um sicherzustellen, dass das Pflaster noch fest anhaftet, wird die tägliche visuelle Überprüfung empfohlen.

Gebrauchte Pflaster müssen in Übereinstimmung mit den Anweisungen in Abschnitt Hinweise für die Handhabung sorgfältig entsorgt werden.

#### Beginn der Anwendung von EVRA

##### Wenn im vorausgehenden Zyklus kein hormonelles Kontrazeptivum verwendet wurde

Die Kontrazeption mit EVRA beginnt am ersten Tag der Menstruation. Es wird ein einzelnes Pflaster aufgeklebt und eine volle Woche lang (7 Tage) getragen. Der Wochentag, an dem das erste Pflaster aufgeklebt wird (Tag 1/Starttag), legt die folgenden Wechseltage fest. Der Pflaster-Wechseltag ist dann jede Woche genau dieser Tag (Zyklustage 8, 15, 22 und Tag 1 des nächsten Zyklus). Die vierte Woche ist pflasterfrei und beginnt am Tag 22.

Wenn bei der Erstanwendung das Pflaster erst nach dem ersten Tag der Menstruationsblutung aufgeklebt wurde, sollte für die Dauer der ersten 7 Tage ein zusätzliches nicht-hormonelles Kontrazeptivum angewendet werden.

##### Bei Umstellung von einem kombinierten oralen Kontrazeptivum

Die Anwendung von EVRA sollte am ersten Tag der Entzugsblutung beginnen. Wenn innerhalb von 5 Tagen nach der letzten Einnahme des oralen hormonellen Kontrazeptivums noch keine Entzugsblutung eingetreten ist, muss vor Behandlungsbeginn mit EVRA die Möglichkeit einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Wenn die Anwendung nach dem ersten Tag der Entzugsblutung beginnt, muss 7 Tage lang gleichzeitig ein nicht-hormonelles Kontrazeptivum angewendet werden.

Wenn nach Einnahme des letzten wirkstoffhaltigen Kontrazeptivums mehr als 7 Tage verstrichen sind, könnte es bereits zu einem Eisprung gekommen sein. Die Anwenderin sollte deshalb vor der Anwendung von EVRA ihren Arzt aufsuchen. Wenn es während eines solchen verlängerten hormonfreien Intervalls zum Koitus gekommen ist, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Erwägung gezogen werden.

##### Bei Umstellung von einem reinen gestagenhaltigen Präparat

Die Umstellung von der Minipille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen (von einem Implantat am Tag der Entfernung, von einem injizierbaren Präparat bei Falligwerden der nächsten Injektion), aber in den ersten 7 Tagen muss zusätzlich eine Barriere Methode zur Kontrazeption verwendet werden.

##### Nach einem Abortus oder einer Fehlgeburt

Nach einem Abortus oder einer Fehlgeburt, die vor der 20. Schwangerschaftswoche eintritt, kann die Anwendung von EVRA sofort begonnen werden. Eine zusätzliche Methode zur Kontrazeption ist nicht erforderlich, wenn EVRA sofort angewendet wird. Es ist zu beachten, dass es innerhalb von 10 Tagen nach einem Abortus oder einer Fehlgeburt zu einem Eisprung gekommen sein kann.

Nach einem Abortus oder einer Fehlgeburt, die in oder nach der 20. Schwangerschaftswoche eintritt, kann EVRA entweder am 21. Tag nach dem Abortus oder, wenn diese früher erfolgt, am ersten Tag der ersten spontanen Menstruation angewendet werden. Die Inzidenz einer Ovulation am Tag 21 nach einem Abortus (in der 20. Schwangerschaftswoche) ist unbekannt.

##### Nach einer Entbindung

Frauen, die ihr Kind nicht stillen, sollten die kontrazeptive Behandlung mit EVRA nicht eher als 4 Wochen nach der Geburt beginnen. Bei späterem Beginn der Anwendung muss auf die Notwendigkeit einer zusätzlichen Barriere Methode in den ersten 7 Tagen hingewiesen werden. Wenn aber bereits ein Koitus stattgefunden hat, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft vor tatsächlichem Beginn der Anwendung von EVRA ausgeschlossen werden, oder es muss die erste Menstruationsblutung abgewartet werden.

##### Hinweise für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

##### Wenn sich das Pflaster ganz oder teilweise ablöst

Wenn sich das EVRA Pflaster teilweise oder völlig ablöst und abgelöst bleibt, wird nicht genügend Wirkstoff abgegeben.

##### Wenn EVRA sich ganz oder auch teilweise löst:

– für weniger als einen Tag (bis zu 24 Stunden): das Pflaster muss an derselben Stelle wieder aufgeklebt oder sofort durch ein neues EVRA Pflaster ersetzt werden. Es ist kein zusätzliches Kontrazeptivum erforderlich. Das nächste EVRA Pflaster sollte am gewohnten "Pflaster-Wechseltag" aufgeklebt werden.

– für mehr als einen Tag (24 Stunden oder länger) oder wenn die Anwenderin nicht weiß, wann sich das Pflaster gelockert oder abgelöst hat: die Anwenderin könnte vor einer Schwangerschaft nicht geschützt sein: Sie muss den derzeitigen Kontrazeptionszyklus beenden und durch Aufkleben eines neuen EVRA Pflasters sofort einen neuen Zyklus beginnen. Jetzt gibt es einen neuen "Tag 1" und einen neuen Pflaster-Wechseltag. In den ersten 7 Tagen des neuen Zyklus muss zusätzlich ein nicht-hormonelles Kontrazeptivum angewendet werden.

Ein Pflaster darf nicht wieder aufgeklebt werden, wenn es nicht mehr richtig haftet; es muss sofort durch ein neues Pflaster ersetzt werden. Das EVRA Pflaster darf nicht mit zusätzlichen Fixierungsmaterialien oder Verbänden befestigt werden.

##### Versäumen des vorgesehenen EVRA Pflaster-Wechseltages

##### Zu Beginn eines Pflaster-Zyklus (erste Woche/Tag 1):

Die Anwenderin ist nicht sicher vor einer Schwangerschaft geschützt. Sobald sie ihr Versäumnis bemerkt, muss die Anwenderin das erste Pflaster des neuen Zyklus aufkleben. Es gibt dann einen neuen "Pflaster-Wechseltag" und einen neuen "Tag 1". In den ersten 7 Tagen des neuen Zyklus muss gleichzeitig ein nicht-hormonelles Kontrazeptivum angewandt werden. Wenn es während eines solchen verlängerten pflasterfreien Intervalls zum Koitus gekommen ist, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Erwägung gezogen werden.

##### In der Mitte des Zyklus (zweite Woche/Tag 8 oder dritte Woche/Tag 15):

– über ein oder zwei Tage (bis zu 48 Stunden): Die Anwenderin muss sofort ein neues EVRA Pflaster aufkleben. Das nächste EVRA Pflaster wird dann am gewohnten "Pflaster-Wechseltag" aufgeklebt. Wenn während der 7 Tage vor der ersten übersprungenen Pflasteranwendung das Pflaster korrekt angewendet wurde, ist kein zusätzliches Kontrazeptivum erforderlich.

– über mehr als zwei Tage (48 Stunden oder länger): Die Anwenderin ist nicht sicher vor einer Schwangerschaft geschützt. Die Anwenderin sollte den derzeitigen Kontrazeptionszyklus beenden und durch Aufkleben eines neuen EVRA Pflasters sofort einen neuen vierwöchigen Zyklus beginnen. Jetzt gibt es einen neuen "Tag 1" und einen neuen "Pflaster-Wechseltag". In den ersten 7 Tagen des neuen Zyklus muss gleichzeitig ein nicht-hormonelles Kontrazeptivum angewendet werden.

Am Ende des Zyklus (vierte Woche/Tag 22): Wenn das EVRA Pflaster zu Beginn der vierten Woche (Tag 22) nicht entfernt wurde, muss es schnellstmöglich entfernt werden. Der nächste Zyklus beginnt dann am gewohnten "Pflaster-Wechseltag", d.h. am Tag nach Tag 28. Ein zusätzliches Kontrazeptivum ist nicht erforderlich.

##### Änderung des Pflaster-Wechseltags

In der Absicht die Menstruation um einen Zyklus zu verschieben, muss die Anwenderin ein neues Pflaster zu Beginn von Woche 4 (Tag 22) aufbringen, d.h. das pflasterfreie Intervall wird missachtet. Dabei kann es dann zu einer Durchbruchblutung oder einer Schmierblutung kommen. Nach 6 aufeinanderfolgenden Wochen mit aufgebrachtem Pflaster muss ein pflasterfreies Intervall von 7 Tagen eingelegt werden. Danach kann EVRA wieder wie gewohnt angewendet werden.

Wenn die Anwenderin den Pflaster-Wechseltag ändern möchte, muss der derzeitige Zyklus erst nachdem das dritte EVRA Pflaster am korrekten Tag entfernt wurde, beendet werden. In der pflasterfreien Woche kann ein neuer Pflaster-Wechseltag ausgewählt werden, indem das erste EVRA Pflaster des nächsten Zyklus an dem Tag aufgeklebt wird, der als neuer Pflaster-Wechseltag ausgewählt wird. Das pflasterfreie Intervall darf jedoch keinesfalls länger als 7 Tage andauern. Je kürzer das pflasterfreie Intervall desto höher ist das Risiko, dass die Entzugsblutung ausbleibt und im darauffolgenden Behandlungszyklus Durchbruch- und Schmierblutungen auftreten.

##### Bei Auftreten von kleineren Hautreizungen

Wenn bei Anwendung des Pflasters unangenehme Hautreizungen auftreten, kann ein neues Pflaster bis zum nächsten Pflaster-Wechseltag auf eine andere Hautstelle geklebt werden. Es darf jeweils nur ein Pflaster aufgeklebt werden.

#### **Besondere Patientengruppen**

**Körpergewicht gleich oder größer als 90 kg:** Bei Frauen mit einem Körpergewicht von 90 kg oder mehr kann die kontrazeptive Wirksamkeit vermindert sein.

**Niereninsuffizienz:** EVRA wurde bei Frauen mit Niereninsuffizienz nicht untersucht. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Da sich in der Literatur Hinweise finden, dass die ungebundene Fraktion von Ethinylestradiol erhöht ist, muss EVRA bei diesem Personenkreis unter ärztlicher Überwachung angewendet werden.

**Leberinsuffizienz:** EVRA wurde bei Frauen mit Leberinsuffizienz noch nicht untersucht. EVRA darf bei Frauen mit Leberinsuffizienz nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

**Frauen in der Postmenopause:** EVRA ist nicht für die Hormonsubstitutionstherapie bestimmt.

**Kinder und Jugendliche:** EVRA wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

EVRA darf bei Vorliegen einer der folgenden Erkrankungen nicht angewendet werden. Wenn eine dieser Erkrankungen während der Anwendung von EVRA auftritt, muss EVRA sofort abgesetzt werden.

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile
- Bestehende oder zurückliegende venöse Thrombose, mit oder ohne Lungenembolie
- Bestehende oder zurückliegende arterielle Thrombose (z.B. zerebrovaskuläre Durchblutungsstörung, Myokardinfarkt, Retinathrombose) oder Prodrom einer Thrombose (z.B. Angina pectoris oder transiente ischämische Attacke)
- Migräne mit fokaler Aura
- Vorliegen schwerwiegender oder multipler Risikofaktoren für die Entstehung einer arteriellen Thrombose:
  - Persistierende systolische Blutdruckwerte von  $\geq 160$  mmHg oder diastolische Werte  $\geq 100$  mmHg
  - Diabetes mellitus mit Gefäßbeteiligung
  - Erbliche Dyslipoproteinämie
- Mögliche ererbte Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombose, beispielsweise Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APC-Resistenz), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupus anticoagulans)
- Bekanntes oder vermutetes Mammakarzinom
- Karzinom des Endometriums oder andere bekannte oder vermutete, östrogenabhängige Neoplasmen
- Abweichungen der Leberfunktion in Verbindung mit einer akuten oder chronischen hepatozellulären Erkrankung
- Leberadenome oder -karzinome
- Abnorme Genitalblutungen ohne Diagnosestellung

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Es gibt keine klinischen Hinweise, dass ein transdermales Pflaster sicherer ist als kombinierte orale Kontrazeptiva.

EVRA ist während der Schwangerschaft nicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.6).

Bei Vorliegen einer der unten aufgeführten Erkrankungen/Risikofaktoren sollten die Vorteile der Anwendung von EVRA gegen die möglichen Risiken für jede einzelne Frau abgewogen und mit ihr vor Beginn der Anwendung von EVRA besprochen werden. Bei Verstärkung, Verschlimmerung oder Erstauftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren muss die Anwenderin unbedingt ihren Arzt aufsuchen, der dann entscheidet, ob EVRA abgesetzt werden soll.

##### **Thromboembolien und andere Gefäßerkrankungen**

Die Anwendung jedes kombinierten hormonellen Kontrazeptivums, einschließlich EVRA, trägt ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie) im Vergleich zur Nicht-Anwendung. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Inzidenz von venösen Thromboembolien (VTE) bei Frauen ohne andere Risikofaktoren für VTE, die kombinierte orale Kontrazeptiva mit niedrigem Estrogengehalt ( $<50$  Mikrogramm Ethinylestradiol) anwenden, 20 bis 40 Fälle pro 100.000 Frauenjahre beträgt. Diese Risikoschätzung schwankt jedoch je nach Gestagen-Typ. Die vergleichbare Zahl bei Nicht-Anwenderinnen beträgt 5 bis 10 Fälle pro 100.000 Frauenjahre bzw. 60 Fälle pro 100.000 Schwangerschaften. Eine VTE verläuft in 1 – 2% der Fälle tödlich.

Daten aus einer retrospektiven Kohortenstudie mit Frauen von 15 bis 44 Jahre lassen vermuten, dass die Inzidenz von VTE bei Frauen, die EVRA angewendet haben, gegenüber Anwenderinnen eines oralen Kontrazeptivums (OC), das Levonorgestrel enthält (sogenanntes OC der "zweiten Generation"), erhöht ist.

Die Inzidenz war bei Frauen mit oder ohne andere Risikofaktoren für VTE um das 1,4-fache erhöht (95% KI 0,9 – 2,3) und bei Frauen ohne weitere Risikofaktoren für VTE um das 1,5-fache (95% KI 0,8 – 2,7).

Epidemiologische Studien haben die Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva (COCs) auch mit einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolien (Myokardinfarkt, transiente ischämische Attacke, Schlaganfall) in Verbindung gebracht.

In extrem seltenen Fällen wurden bei Frauen unter kombinierten oralen Kontrazeptiva Thrombosen in anderen Blutgefäßen beobachtet, z.B. in Leber-, Mesenterial-, Nieren-, Hirn- oder Retinalvenen und -arterien. Es gibt keine Übereinstimmung darüber, ob das Auftreten dieser Ereignisse mit der Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva in Zusammenhang steht.

##### **Mögliche Symptome einer venösen oder arteriellen Thrombose:**

- Einseitige Schmerzen in den Beinen und/oder Schwellungen
- Plötzlich auftretende starke Schmerzen in der Brust, die unter Umständen bis in den linken Arm ausstrahlen
- Plötzliche Atemnot; plötzlich einsetzender Husten ohne eindeutige Ursache
- Ungewöhnliche, schwere, lang anhaltende Kopfschmerzen
- Plötzlicher teilweiser oder vollständiger Verlust des Sehvermögens
- Diplopie
- Verwaschene Sprache oder Aphasie
- Vertigo; Kollaps mit oder ohne fokale Krämpfe
- Schwäche oder plötzliches, sehr ausgeprägtes Taubheitsgefühl auf einer Seite oder in einem Teil des Körpers
- Motorische Störungen
- "Akutes" Abdomen.

##### **Das Risiko für venöse Thromboembolien bei Anwenderinnen kombinierter Kontrazeptiva steigt mit:**

- Zunehmendem Alter
- Positiver Familienanamnese (d.h. venöse Thromboembolie bei Geschwistern oder einem Elternteil in einem verhältnismäßig frühen Alter). Bei Verdacht auf eine ererbte Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor sie sich für oder gegen die Anwendung eines hormonellen Kontrazeptivums entscheidet
- Längere Immobilisation, größere Operation an den Beinen oder großes Trauma. In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung zu unterbrechen (bei elektiver Operation mindestens 4 Wochen vor dem Eingriff) und erst wieder zwei Wochen nach Ende der Immobilisationsperiode zu beginnen
- Adipositas (Body Mass Index über 30 kg/m<sup>2</sup>)
- Möglicherweise auch bei oberflächlicher Thrombophlebitis und Varizen. Es besteht keine Übereinstimmung über die mögliche Rolle dieser Erkrankungen bei der Ätiologie der venösen Thrombose.

##### **Das Risiko für arterielle Thromboembolien bei Anwenderinnen kombinierter Kontrazeptiva steigt mit:**

- Zunehmendem Alter;
- Rauchen (bei stärkerem Rauchen und zunehmendem Alter nimmt das Risiko noch weiter zu, besonders bei Frauen über 35 Jahren);
- Dyslipoproteinämie;
- Adipositas (Body Mass Index über 30 kg/m<sup>2</sup>);
- Hypertonie;
- Herzklappenerkrankung;
- Vorhofflimmern;
- Positiver Familienanamnese (arterielle Thrombose bei Geschwistern oder einem Elternteil in einem verhältnismäßig frühen Alter). Bei Verdacht auf eine ererbte Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor sie sich für oder gegen die Anwendung eines hormonellen Kontrazeptivums entscheidet.

Biochemische Faktoren, die auf eine ererbte oder erworbene Prädisposition für eine venöse- oder arterielle Thrombose hinweisen können, sind: Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APC-Resistenz), Hyperhomocysteinämie, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupus anticoagulans).

Weitere Erkrankungen, die mit nachteiligen Auswirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem in Verbindung gebracht wurden, sind: Diabetes mellitus, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches Urämiensyndrom, chronisch-entzündliche Darmerkrankung (z.B. Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa).

Das erhöhte Risiko für eine Thromboembolie im Puerperium muss berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.6).

Eine zunehmende Häufigkeit oder Schwere von Kopfschmerzen (die ein Prodrom eines zerebrovaskulären Insults darstellen können) können einen unmittelbaren Abbruch von kombinierten Kontrazeptiva notwendig machen.

Anwenderinnen von kombinierten Kontrazeptiva müssen unbedingt auf die Notwendigkeit hingewiesen werden, bei möglichen Thrombosesymptomen ihren Arzt aufzusuchen. Bei Verdacht auf Thrombose oder bestätigter Thrombose muss das hormonelle Kontrazeptivum abgesetzt werden. Wegen der Teratogenität einer genungshemmenden Therapie (Cumarin-Derivate) sollte eine adäquate Kontrazeption eingeleitet werden.

##### **Tumore**

Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die langfristige Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva mit einem erhöhten Risiko für Gebärmutterhalskrebs verbunden ist. Es besteht noch immer Unstimmigkeit darüber, wie weit dieser Befund auch auf die Wirkungen des Sexualverhaltens und anderer Faktoren wie z.B. das humane Papillomavirus (HPV) zurückzuführen ist.

Eine Metaanalyse basierend auf 54 epidemiologischen Studien ergab, dass Frauen, die derzeit kombinierte orale Kontrazeptiva einnehmen, ein geringfügig erhöhtes Brustkrebsrisiko (RR = 1,24) aufweisen. Dieses erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der kombinierten oralen Kontrazeptiva allmählich zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren nur selten vorkommt, ist die zusätzliche Anzahl von Brustkrebsdiagnosen bei derzeitigen und neuen Anwenderinnen kombinierter oraler Kontrazeptiva gegenüber dem Gesamtisiko für Brustkrebs gering. Brustkrebs, der bei Frauen diagnostiziert wird, die schon einmal ein orales Kontrazeptivum verwendet haben, scheint klinisch weniger weit fortgeschritten zu sein als Krebs bei Frauen, die noch nie ein orales Kontrazeptivum verwendet haben. Das beobachtete Muster eines erhöhten Risikos kann an einer früheren Diagnose des Brustkrebses bei Anwenderinnen kombinierter oraler Kontrazeptiva, den biologischen Wirkungen kombinierter oraler Kontrazeptiva oder einer Kombination beider Faktoren

liegen.

In seltenen Fällen wurde bei Anwenderinnen kombinierter oraler Kontrazeptiva über gutartige Lebertumore und noch seltener über bösartige Lebertumore berichtet. In Einzelfällen führten diese Tumore zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Bei Auftreten starker Schmerzen im Oberbauch, Lebervergrößerung oder Zeichen intraabdomineller Blutungen bei Frauen unter Anwendung von EVRA sollte daher ein Lebertumor in Betracht gezogen werden.

#### **Andere Erkrankungen**

- Bei Frauen mit einem Körpergewicht von 90 kg oder mehr kann die kontrazeptive Wirksamkeit verringert sein (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).
- Bei Frauen mit Hypertriglyceridämie oder mit Hypertriglyceridämie in der Familienanamnese kann bei Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva ein erhöhtes Risiko für Pankreatitis bestehen.
- Obwohl bei vielen Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, geringe Erhöhungen des Blutdrucks gemeldet wurden, sind klinisch relevante Erhöhungen selten. Ein definitiver Zusammenhang zwischen der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva und klinischer Hypertonie wurde noch nicht festgestellt. Wenn Frauen mit vorbestehender Hypertonie, die während der Anwendung eines hormonellen kombinierten Kontrazeptivums ständig erhöhte Blutdruckwerte oder einen signifikanten Anstieg des Blutdrucks haben, nicht ausreichend auf eine antihypertensive Behandlung ansprechen, muss das hormonelle kombinierte Kontrazeptivum abgesetzt werden. Die Anwendung des hormonellen kombinierten Kontrazeptivums kann wieder begonnen werden, wenn unter einer blutdrucksenkenden Therapie wieder normale Werte erzielt werden.
- Es gibt Berichte, dass folgende Erkrankungen während einer Schwangerschaft und unter Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva auftreten bzw. sich verschlimmern können, wobei aber die Hinweise auf einen Zusammenhang mit kombinierten oralen Kontrazeptiva nicht schlüssig sind: Ikterus und/oder Pruritus durch Cholestase; Gallensteine; Porphyrie, systemischer Lupus erythematosus; hämolytisches urämisches Syndrom; Sydenham-Chorea; Herpes gestationis; otosklerosebedingter Gehörverlust.
- Akute oder chronische Störungen der Leberfunktion können es notwendig machen, kombinierte hormonelle Kontrazeptiva abzusetzen, bis die Leberfunktionsparameter wieder Normalwerte erreichen. Bei Wiederauftreten von cholestasebedingtem Pruritus, der während einer vorausgehenden Schwangerschaft oder bei früherer Anwendung von Sexualsteroiden auftrat, muss die Anwendung kombinierter hormoneller Kontrazeptiva abgebrochen werden.
- Obwohl kombinierte hormonelle Kontrazeptiva die periphere Insulinresistenz und die Glukosetoleranz beeinflussen können, gibt es keine Hinweise auf die Notwendigkeit der Änderung des Therapieschemas bei Diabetikerinnen während der Anwendung kombinierter hormoneller Kontrazeptiva. Diabetikerinnen sollten jedoch besonders in der Anfangszeit der Anwendung von EVRA sorgfältig überwacht werden.
- Bei Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva wurde eine Verschlechterung endogener Depressionen, von Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.
- Bei der Anwendung kombinierter hormoneller Kontrazeptiva kann es gelegentlich zu einem Chloasma kommen, insbesondere bei Anwenderinnen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Anwenderinnen mit einer Neigung zu Chloasma dürfen sich während der Anwendung von EVRA nicht der Sonne oder ultravioletter Strahlung aussetzen. Ein Chloasma ist häufig nicht voll reversibel.

#### **Medizinische Untersuchung**

Vor Anwendungsbeginn oder erneuter Anwendung von EVRA muss eine komplette Anamnese (einschließlich Familienanamnese) durchgeführt und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck muss gemessen werden und eine körperliche Untersuchung muss unter Beachtung der Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweise (siehe Abschnitt 4.4) durchgeführt werden. Die Anwenderin sollte darüber hinaus aufgefordert werden, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und sich an die darin enthaltenen Anweisungen zu halten.

Die Häufigkeit und Art darauffolgender Untersuchungen sollte sich an etablierten Richtlinien orientieren und je nach klinischem Eindruck individuell auf die Frau abgestimmt werden.

Frauen müssen informiert werden, dass orale Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

#### **Unregelmäßige Blutungen**

Wie bei allen kombinierten hormonellen Kontrazeptiva kann es insbesondere in den ersten Monaten nach Anwendungsbeginn zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) kommen. Aus diesem Grund ist eine medizinische Beurteilung unregelmäßiger Blutungen erst nach einer Anpassungsperiode von ca. drei Zyklen sinnvoll. Wenn die Durchbruchblutungen anhalten oder es unter Anwendung von EVRA gemäß dem empfohlenen Behandlungsschema nach zuvor regelmäßigen Zyklen zu Durchbruchblutungen kommt, ist nach einer anderen Ursache als EVRA zu suchen. Nicht-hormonelle Ursachen sollten in Erwägung gezogen und bei Bedarf diagnostisch abgeklärt werden, um eine organische Erkrankung oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Dies kann auch eine Curettage beinhalten. Bei einigen Frauen bleiben in dem pfasterfreien Intervall die Entzugsblutungen aus. Wenn EVRA gemäß den Anweisungen in Abschnitt Dosierung, Art und Dauer der Anwendung angewendet wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn EVRA aber vor der ersten ausbleibenden Entzugsblutung nicht gemäß diesen Anweisungen angewendet wurde oder wenn zwei Entzugsblutungen ausbleiben, muss vor der weiteren Anwendung von EVRA eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Bei einigen Anwenderinnen kann es nach dem Absetzen eines hormonellen Kontrazeptivums zu Amenorrhoe oder Oligomenorrhoe kommen, besonders wenn ein solcher Zustand früher schon vorlag.

Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, sollten bei Anwendung von EVRA nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### **Einfluss anderer Arzneimittel auf EVRA**

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen führen, können zu Durchbruchblutungen und zum Versagen des hormonellen Kontrazeptivums führen. Dies wurde im Fall von Hydantoinen, Barbituraten, Primidon, Carbamazepin und Rifampicin bestätigt; auch für Bosentan, Oxcarbazepin, Topiramid, Felbamid, Ritonavir, Griseofulvin, Modafinil oder Phenybutazon liegt ein Verdacht vor. Der Mechanismus dieser Wechselwirkungen scheint auf den Leberenzym induzierenden Eigenschaften dieser Arzneimittel zu beruhen. Eine maximale Enzyminduktion zeigt sich im Allgemeinen erst nach 2 – 3 Wochen, kann aber nach Absetzen der Therapie mindestens 4 Wochen lang anhalten.

Das pflanzliche Präparat Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) darf nicht gleichzeitig mit diesem Arzneimittel verwendet werden, weil dadurch die kontrazeptive Wirksamkeit verloren gehen kann. Es gibt Berichte über Durchbruchblutungen und unbeabsichtigte Schwangerschaften. Dies ist auf die Induktion von metabolisierenden-Enzymen durch Johanniskraut zurückzuführen. Diese Wirkung kann noch mindestens 2 Wochen nach Absetzen der Behandlung mit Johanniskraut anhalten.

Versagen von Kontrazeptiva wurde auch im Zusammenhang mit Antibiotika wie z.B. Ampicillin und Tetrazyklinen berichtet. Der Wirkmechanismus ist dabei noch nicht geklärt. In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie hatte die orale Verabreichung von Tetrazyklin-Hydrochlorid, 500 mg 4mal täglich über 3 Tage vor und 7 Tage während der Anwendung von EVRA keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Norelgestromin oder EE.

Frauen, die mit einem dieser Arzneimittel behandelt werden, müssen vorübergehend eine Barriere-Methode zusätzlich zu EVRA verwenden oder auf eine andere Art der Kontrazeption zurückgreifen. Im Fall von Arzneimitteln, die mikrosomale Enzyme induzieren, sollte die Barriere-Methode während der gleichzeitigen Anwendung der Arzneimittel und bis zu 28 Tage nach Absetzen der Behandlung verwendet werden. Frauen, die mit Antibiotika behandelt werden (mit Ausnahme von Tetrazyklin), sollten die Barriere-Methode bis zu 7 Tagen nach Behandlungsende verwenden. Wenn die gleichzeitige Einnahme anderer Arzneimittel während der Anwendung des Pflasters mehr als 3 Wochen dauert, sollte sofort ein neuer Behandlungszyklus ohne das gewohnte pfasterfreie Intervall begonnen werden.

Frauen, die langfristig mit Leberenzyminduktoren behandelt werden, müssen eine andere Methode der Kontrazeption in Betracht ziehen.

##### **Einfluss von EVRA auf andere Arzneimittel**

Gestagene und Östrogene hemmen eine Vielzahl von P450-Enzymen (z.B. CYP 3A4, CYP 2C19) in menschlichen Lebermikrosomen. In der empfohlenen Dosierung sind die Konzentrationen von Norelgestromin und seiner Metaboliten in vivo selbst bei den Spitzensenswerten im Vergleich mit der Hemmkonstante (K<sub>i</sub>) relativ niedrig, was auf ein geringes Potenzial für klinische Wechselwirkungen hinweist. Ärzte sollten insbesondere bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite, die von diesen Enzymen metabolisiert werden (z.B. Cyclosporin) und bei Empfehlungen im Hinblick auf die Kontrolle einer gleichzeitig verabreichten Therapie die jeweilige Verschreibungsinformation zu Rate ziehen.

Es hat sich gezeigt, dass kombinierte hormonelle Kontrazeptiva bei gemeinsamer Verabreichung mit Lamotrigin dessen Plasmakonzentrationen durch Induktion der Lamotrigin-Glucuronidierung signifikant vermindern. Dies kann die Anfallsschwelle herabsetzen; deshalb kann eine Dosisanpassung von Lamotrigin notwendig werden.

##### **Labortests**

Hormonelle Kontrazeptiva können bestimmte endokrine Werte und Leberfunktionswerte und Blutkomponenten beeinflussen:

– Erhöhte Werte für Prothrombin und Faktoren VII, VIII, IX und X; vermindertes Anti-Thrombin III; vermindertes Protein S; verstärkte durch Norepinephrin (Noradrenalin) ausgelöste Thrombozytenaggregation.

– Erhöhte Werte für thyroxinbindendes Globulin (TBG) führen zu erhöhten Konzentrationen von zirkulierendem Gesamtschilddrüsenhormon, gemessen an proteingebundenem Iod (PBI) und T4 durch Säulen- oder Radioimmunoassay. Die Aufnahme von freiem T3 im Ionenaustauscherharz ist vermindert, was die erhöhte TBG-Konzentration widerspiegelt, während die freie T4 Konzentration unverändert ist.

Die Serumkonzentration anderer Bindungsproteine könnte erhöht sein.

Sexualhormonbindende Globuline (SHBG) sind erhöht und führen zu erhöhten Spiegeln der zirkulierenden endogenen Sexualsteroiden. Die freien oder biologisch aktiven Konzentrationen der Sexualsteroiden nehmen jedoch ab oder bleiben unverändert.

Unter EVRA können die Werte für High-density-Lipoproteine (HDL-C), Gesamtholesterin (Gesamt-C), Low-density-Lipoproteine (LDL-C) und Triglyceride leicht ansteigen, während das Verhältnis LDL-C/HDL-C aber unverändert bleiben kann.

Die Glukosetoleranz kann vermindert sein.

Die Serumfolsäurespiegel können durch die hormonelle Kontrazeption vermindert werden. Dies kann von klinischer Bedeutung sein, wenn eine Frau kurz nach Absetzen des hormonellen Kontrazeptivums schwanger wird. Allen Frauen wird in diesem Fall geraten, in der perikonzeptionellen Phase zusätzlich Folsäurepräparate einzunehmen.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

EVRA ist während der Schwangerschaft nicht angezeigt.

Epidemiologische Studien liefern keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Geburtsdefekte bei Kindern von Frauen, die vor der Schwangerschaft hormonelle Kontrazeptiva angewandt haben. Auch in der Mehrzahl der neueren Studien fanden sich keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung, wenn hormonelle Kontrazeptiva versehentlich in der frühen Schwangerschaft angewendet wurden.

Für EVRA gibt es keine klinischen Daten über während der Anwendung aufgetretene Schwangerschaften, aus denen man Schlussfolgerungen über die Unbedenklichkeit in der Schwangerschaft ziehen könnte.

Tierexperimentelle Studien zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Auf Grundlage der verfügbaren Daten kann ein potenzielles Risiko für eine Maskulinisierung als Folge einer übersteigerten Hormonwirkung nicht ausgeschlossen werden.

Wenn es unter Anwendung von EVRA zu einer Schwangerschaft kommt, muss EVRA sofort abgesetzt werden.

Hormonelle kombinierte Kontrazeptiva können die Laktation beeinträchtigen, indem sie die Menge der Muttermilch vermindern und ihre Zusammensetzung verändern. Daher ist die Anwendung von EVRA nicht zu empfehlen, solange eine Mutter ihr Kind noch nicht vollständig abgestillt hat.



#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

EVRA hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### 4.8.1 Daten aus klinischen Studien

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen in klinischen Studien waren Kopfschmerzen, Übelkeit und Brustspannen, die bei ungefähr 21,0%, 16,6% bzw. 15,9% der Patientinnen auftraten.

Häufigkeitsbewertungen: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Nebenwirkungen in klinischen Studien				
Häufigkeit				
Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>				
	Pilzinfektionen (nur vaginal), vaginale Kandidose, vulvovaginale Pilzinfektionen			
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>				
		Flüssigkeitsretention, Hypercholesterinämie		
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>				
	Depression, veränderte Stimmung, Stimmungsschwankungen	Affektlabilität, Angst, Insomnie, verminderte Libido	Weinen, verstärkte Libido, Weinerlichkeit	Aggressivität
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>				
Kopfschmerzen	Schwindelgefühl, Migräne			
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>				
			Lungenembolie	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>				
Übelkeit	Blähungen, Bauchschmerzen, Schmerzen im Unterbauch, Schmerzen im Oberbauch, Erbrechen, Diarrhö			
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>				
			Cholezystitis	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>				
	Akne, Pruritus, Hautirritation	Kontaktdermatitis, Erythem	Chloasma	
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>				
	Muskelkrämpfe			
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>				
Brustspannen	Brustbeschwerden, Brustvergrößerung, Brustschmerzen, Dysmenorrhö, Menorrhagie, Metrorrhagie, uteriner Spasmus, vaginaler Ausfluss	Brusterkrankungen, Stauungserscheinungen der Brust, Brustschwellung, fibrozystische Erkrankung der Brust, Galaktorrhö, prämenstruelles Syndrom, Vaginalblutung, vulvovaginale Trockenheit	Genitalausfluss, Menstruationsstörung, unregelmäßige Menstruation	Polyme-norrhö
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
	Erythem am Verabreichungsort, Irritation am Verabreichungsort, Pruritus am Verabreichungsort, Hautausschlag am Verabreichungsort, Reaktionen am Verabreichungsort, Müdigkeit, Unwohlsein	Dermatitis am Verabreichungsort, Verfärbung am Verabreichungsort, Überempfindlichkeit am Verabreichungsort, Schmerzen am Verabreichungsort, Papeln am Verabreichungsort, Bläschen am Verabreichungsort, generalisiertes Ödem	Urtikaria am Verabreichungsort, Schwellung	Ödem am Verabreichungsort
<b>Untersuchungen</b>				
	erhöhtes Gewicht	erhöhter Blutdruck, erhöhte Triglyceridspiegel im Blut	erhöhte Cholesterinspiegel im Blut	

##### 4.8.2 Daten nach Markteinführung

Weitere Nebenwirkungen, die erstmalig unter EVRA-Anwendung mit EVRA nach Markteinführung auftraten, sind unten aufgelistet:

##### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

##### Erkrankungen des Immunsystems

##### Stoffwechsel und Ernährungsstörungen

##### Psychiatrische Erkrankungen

##### Erkrankungen des Nervensystems

##### Augenerkrankungen

##### Herzkrankungen

##### Gefäßerkrankungen

##### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

##### Leber- und Gallenerkrankungen

##### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

##### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

##### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Pusteln am Verabreichungsort, pustulöser Hautausschlag  
 Brustkrebs, Brustkrebs Stadium IV, Zervixkarzinom, Fibroadenom der Brust, Leberzelladenom, hepatische Neoplasie, uterines Leiomyom  
 Überempfindlichkeit  
 Hyperglykämie, Insulinresistenz  
 Wut, emotionale Störung, Frustration  
 Basilaristhrombose, Stammhirninfarkt, Karotisarterien-Verschluss, Gehirnarterienembolie, Gehirnarterien-Verschluss, Gehirnarterien-Thrombose, Hirnblutung, Hirninfarkt, zerebrale Thrombose, zerebrale Venenthrombose, zerebrovaskuläre Durchblutungsstörung, embolischer Insult, intrakraniale Blutung, haemorrhagischer Insult, intrakraniale Sinusvenenthrombose, ischämischer Zerebralininfarkt, ischämischer Insult, lakunärer Infarkt, Migräne mit Aura, subarachnoidale Blutung, Thrombose im Sinus sagittalis superior, thromboembolischer Insult, thrombotischer Insult, transiente ischämische Attacke, Sinus-transversus-Thrombose  
 Kontaktlinsenunverträglichkeit  
 akuter Myokardinfarkt, Myokardinfarkt  
 arterielle Thrombose, arterielle Thrombose einer Gliedmaße, Axilarvenenthrombose, Budd-Chiari-Syndrom, Koronararterienthrombose, tiefe Beinvenenthrombose, Embolie, Lebervenenthrombose, Hypertonie, hypertensive Krise, Thrombose der A. iliaca, intrakardialer Thrombus, Jugularvenenthrombose, Mesenterialvenenthrombose, Beckenvenenthrombose, periphere Embolie, Portalvenenthrombose, Nierenembolie, Nierenvenenthrombose, Retinaarterienverschluss, retinale vaskuläre Thrombose, Retinagefäßverschluss, Milzvenenthrombose, oberflächliche Thrombophlebitis, Thrombophlebitis, Vena-cava-Thrombose, venöse Thrombose, Venenthrombose einer Gliedmaße  
 Pulmonalarterien-Thrombose, Lungenthrombose  
 Colitis  
 Cholelithiasis, Cholestase, hepatische Läsion, cholestatischer Ikterus  
 Alopezie, Angioödem, allergische Dermatitis, Ekzem, Erythema multiforme, Erythema nodosum, exfoliativer Hautausschlag, Lichtempfindlichkeitsreaktion, generalisierter Pruritus, Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, juckender Hautausschlag, seborrhoische Dermatitis, Hautreaktion, Urtikaria  
 Amenorrhö, Knoten in der Brust, zervikale Dysplasie, Hypomenorrhö, Menometrorrhagie, Oligomenorrhö, unterdrückte Laktation  
 Abszess am Verabreichungsort, Taubheitsgefühl am Verabreichungsort, Atrophie am Verabreichungsort, Blutung am Verabreichungsort, Bluterguss am Verabreichungsort, Brennen am Verabreichungsort, Nässen am Verabreichungsort, Beschwerden am Verabreichungsort, Trockenheit am Verabreichungsort, Ekzem am Verabreichungsort, Erosion am Verabreichungsort, Exkoriation am Verabreichungsort, Exfoliation am Verabreichungsort,

Induration am Verabreichungsort, Infektion am Verabreichungsort, Entzündung am Verabreichungsort, Knoten am Verabreichungsort, Knötchen am Verabreichungsort, Geruch am Verabreichungsort, Parästhesie am Verabreichungsort, Lichtempfindlichkeitsreaktion am Verabreichungsort, Schorf am Verabreichungsort, Narbe am Verabreichungsort, Schwellung am Verabreichungsort, Ulcus am Verabreichungsort, Wärmegefühl am Verabreichungsort, Gesichtssödem, Reizbarkeit, lokalisierendes Ödem, peripheres Ödem, keratolytisches Ödem, abnormale Cholesterinpiegel im Blut, abnormale Glukosespiegel im Blut, verminderte Blutglukose, erhöhtes Low Density Lipoprotein  
Kontaktlinsenkomplikation

## Untersuchungen

### Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

#### 4.9 Überdosierung

Nach versehentlicher Einnahme großer Dosen oraler Kontrazeptiva wurden keine Fälle von schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet. Eine Überdosis kann zu Übelkeit und Erbrechen führen. Bei manchen Frauen können vaginale Blutungen auftreten. Bei Verdacht auf eine Überdosierung müssen alle transdermalen Verhütungssysteme entfernt und eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Norelgestromin und Estrogen; ATC-Code: G03AA13.

EVRA entfaltet seine Wirkung über den Mechanismus der Gonadotropin-Unterdrückung durch die östrogenen und gestagenen Wirkungen von Ethinylestradiol und Norelgestromin. Der primäre Wirkmechanismus ist dabei die Hemmung der Ovulation, aber auch Veränderungen des Zervikalschleims und des Endometriums können zur Wirksamkeit des Präparats beitragen.

Pearl-Indizes (siehe Tabelle):

Studiengruppe	CONT-002 EVRA	CONT- 003 EVRA	CONT-003 COC*	CONT- 004 EVRA	CONT-004 COC**	Alle Probanden unter EVRA
Anzahl Zyklen	10743	5831	4592	5095	4005	21.669
Gesamt-Pearl-Index (95% KI)	0,73 (0,15, 1,31)	0,89 (0,02, 1,76)	0,57 (0, 1,35)	1,28 (0,16, 2,39)	2,27 (0,59, 3,96)	0,90 (0,44, 1,35)
Pearl-Indexe-Metho- denversagen (95% KI)	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 EE an Tagen 1 – 6, 75 µg LNG + 40 µg EE an Tagen 7 – 11, 125 µg LNG + 30 µg EE an Tagen 12 – 21

Anhand von exploratorischen Analysen wurde untersucht, ob die Merkmale der Kollektive in den Studien der Phase III (n=3319) bezüglich Alter, ethnischer Zugehörigkeit und Gewicht einen Zusammenhang mit Schwangerschaften zeigten. Die Analysen ergaben keinerlei Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Alter oder ethnischer Zugehörigkeit und Schwangerschaft. Bezüglich des Gewichts traten 5 der 15 unter EVRA gemeldeten Schwangerschaften bei Frauen auf, die bei der Ausgangserhebung ein Körpergewicht von 90 kg oder mehr hatten. Dies entsprach <3% des Studienkollektivs. Unterhalb eines Körpergewichts von 90 kg gab es keinen Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Schwangerschaft. Obwohl nur 10 – 20% der Schwankungen in den pharmakokinetischen Daten durch das Gewicht erklärt werden können (siehe pharmakokinetische Eigenschaften), war der höhere Anteil an Schwangerschaften bei Frauen mit einem Körpergewicht von oder über 90 kg statistisch signifikant und weist auf eine verminderte Wirksamkeit von EVRA bei diesen Frauen hin.

Bei Anwendung höher dosierter kombinierter oraler Kontrazeptiva (50 Mikrogramm Ethinylestradiol) ist das Risiko für Endometrium- und Ovarialkrebs verringert. Ob dies auch auf niedriger dosierte kombinierte hormonelle Kontrazeptiva zutrifft, muss noch bestätigt werden.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Nach Anwendung von EVRA erreichen sowohl Norelgestromin als auch Ethinylestradiol im Serum ein Plateau nach ca. 48 Stunden. Die Steady-state-Konzentrationen von Norelgestromin und Ethinylestradiol während der Applikation des Pflasters über eine Woche liegen bei ca. 0,8 ng/ml bzw. 50 pg/ml. In Studien mit Mehrfachanwendung stiegen die Konzentrationen und AUC für Norelgestromin und Ethinylestradiol gegenüber Woche 1 in Zyklus 1 nur leicht an.

Die Resorption von Norelgestromin und Ethinylestradiol nach Applikation von EVRA wurde unter Bedingungen eines Fitnessclubs (Sauna, Whirlpool und Laufband) und in einem kalten Wasserbad überprüft. Die Ergebnisse wiesen darauf hin, dass es für Norelgestromin beim Vergleich mit normalen Applikationsbedingungen keine signifikanten Wirkungen auf C<sub>ss</sub> oder AUC gab. Im Hinblick auf Ethinylestradiol wurde ein leichter Anstieg auf dem Laufband und bei Aerobic-Übungen beobachtet; die C<sub>ss</sub> Werte lagen nach diesen Behandlungen jedoch innerhalb des Normbereichs. Es fand sich keine signifikante Wirkung von kaltem Wasser auf diese Parameter.

Die Ergebnisse einer Studie mit EVRA bei längerer Anwendung eines einzelnen kontrazeptiv wirkenden Pflasters über 7 Tage und 10 Tage ergaben, dass der angestrebte C<sub>ss</sub> Wert von Norelgestromin und Ethinylestradiol auch bei 3 Tage dauernder, längerer Anwendung von EVRA (10 Tage) aufrecht erhalten wurde. Diese Erkenntnisse weisen darauf hin, dass die klinische Wirksamkeit auch dann erhalten bleiben würde, wenn ein vorgesehener Pflasterwechsel 2 volle Tage verpasst wird.

#### Verteilung

Norelgestromin und Norgestrel (ein Serummetabolit von Norelgestromin) werden stark (>97%) an Serumproteine gebunden. Norelgestromin ist an Albumin und nicht an SHBG gebunden; während Norgestrel primär an SHBG gebunden ist, wodurch seine biologische Aktivität begrenzt wird. Ethinylestradiol ist überwiegend an Serumalbumin gebunden.

#### Biotransformation

Norelgestromin wird in der Leber metabolisiert. Zu den Metaboliten zählen Norgestrel, das größtenteils an SHBG gebunden ist, und verschiedene hydroxylierte und konjugierte Metaboliten. Ethinylestradiol wird ebenfalls zu verschiedenen hydroxylierten Produkten und ihren Glucuronid- und Sulfatkonjugaten metabolisiert.

#### Elimination

Nach Entfernung des Pflasters lag die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Norelgestromin und Ethinylestradiol bei ca. 28 Stunden bzw. 17 Stunden. Die Metaboliten von Norelgestromin und Ethinylestradiol werden über die Nieren oder mit den Fäzes ausgeschieden.

#### Transdermale versus orale Kontrazeptiva

Das pharmakokinetische Profil transdermalen und oraler kombinierter hormoneller Kontrazeptiva unterscheidet sich und man sollte bei einem direkten Vergleich dieser pharmakokinetischen Parameter Vorsicht walten lassen.

In einer Studie, in der EVRA mit einem oralen Kontrazeptivum verglichen wurde, das 250 µg Norgestimat (die Muttersubstanz von Norelgestromin) und 35 µg Ethinylestradiol enthielt, waren im Vergleich zu EVRA die C<sub>max</sub>-Werte für NGMN und EE bei den Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva 2-mal höher, während die Gesamtverfügbarkeit (AUC und C<sub>ss</sub>) bei den Anwenderinnen, die mit EVRA behandelt wurden, vergleichbar waren. Die interindividuellen Schwankungen (% CV) der pharmakokinetischen Parameter waren nach Freisetzung aus EVRA im Vergleich zu den Schwankungen, die unter den oralen Kontrazeptiva bestimmt wurden, höher.

#### Auswirkungen von Alter, Körpergewicht und Körperoberfläche

Die Auswirkungen von Alter, Körpergewicht und Körperoberfläche auf die Pharmakokinetik von Norelgestromin und Ethinylestradiol wurden an 230 gesunden Frauen aus neun pharmakokinetischen Studien mit einmaliger Anwendung von EVRA über 7 Tage beurteilt. Für Norelgestromin und Ethinylestradiol waren höheres Lebensalter, Körpergewicht und Körperoberfläche mit leicht sinkenden C<sub>ss</sub>- und AUC-Werten verbunden. Nur eine kleine Fraktion (10 – 20%) der gesamten Schwankungsbreite der Pharmakokinetik von Norelgestromin und Ethinylestradiol nach Verabreichung von EVRA kann jedoch in einen Zusammenhang mit einem oder allen der oben genannten demographischen Parameter gebracht werden.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischer Toxizität, Genotoxizität, und kanzerogenem Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Im Hinblick auf die Reproduktionstoxizität zeigte Norelgestromin fötale Toxizität bei Kaninchen, aber der Sicherheitsfaktor für diese Wirkung war ausreichend hoch. Es gibt keine Daten zur Reproduktionstoxizität der Kombination von Norelgestromin mit Ethinylestradiol. Die Daten für die Kombination von Norgestimat (Prodrug von Norelgestromin) mit Ethinylestradiol weisen auf eine verminderte Fertilität und Implantationseffizienz bei den weiblichen Tieren (Ratten), eine erhöhte fötale Resorption (Ratten, Kaninchen) und bei hohen Dosen auf eine Abnahme der Lebensfähigkeit und Fertilität der weiblichen Nachkommen (Ratten) hin. Die Bedeutung dieser Daten für den Menschen ist unbekannt, da die Wirkungen mit den wohlbekanntesten pharmakodynamischen oder spezialabhängigen Wirkungen in Zusammenhang stehen.

Studien zur Untersuchung der dermalen Wirkungen von EVRA weisen darauf hin, dass dieses System kein sensibilisierendes Potenzial aufweist und bei Applikation auf die Kaninchenhaut nur leichte Reizungen hervorruft.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

**Außenschicht:** Äußere Lage aus pigmentiertem Polyethylen niedriger Dichte, innere Lage aus Polyester.

**Mittlere Schicht:** Polyisobutyl/Polybuten-Klebstoff, Crospovidon, Polyestervlies, Dodecylactat.

**Dritte Schicht:** Polyethylenterephthalat (PET) Folie, Dimethicon-Überzug.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Um eine Beeinträchtigung der klebenden Eigenschaften von EVRA zu vermeiden, dürfen keine Cremes, Lotionen oder Puder auf dem Hautareal aufgebracht werden, auf dem das transdermale EVRA Pflaster aufgebracht werden soll.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die

#### Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

**Primäres Verpackungsmaterial**

Ein Beutel besteht aus vier Schichten: einer Folie aus Polyethylen niederer Dichte (innerste Schicht), einer Aluminiumfolie, einer Folie aus Polyethylen niederer Dichte und einer Außenschicht aus gebleichtem Papier.

**Sekundäres Verpackungsmaterial**

Jeder Karton enthält 3, 9 oder 18 EVRA transdermale Pflaster in einzelnen mit Folie ausgekleideten Beuteln. Je drei Beutel sind von einer transparenten, perforierten Plastikfolie umhüllt und in einem Karton verpackt.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Sofort nach Entnahme aus dem Schutzbeutel aufkleben.

Das Pflaster beinhaltet nach Gebrauch noch immer beträchtliche Mengen an wirksamen Bestandteilen. Diese können schädliche Auswirkungen hervorrufen, wenn sie in das Grundwasser gelangen. Daher muss das benutzte Pflaster sorgfältig entsorgt werden. Die Entsorgungsfolie an der Außenseite des Beutels muss geöffnet werden. Das benutzte Pflaster sollte so in die geöffnete Entsorgungsfolie gegeben werden, dass die Klebeseite den markierten Bereich des Beutels bedeckt. Danach muss die Entsorgungsfolie, die das benutzte Pflaster enthält, wieder verschlossen werden. Alle benutzten oder unbenutzten Pflaster müssen gemäss den nationalen Anforderungen entsorgt oder in einer Apotheke abgegeben werden. Benutzte Pflaster dürfen nicht in der Toilette oder in Entsorgungssystemen für Flüssigkeiten entsorgt werden.

7. **Inhaber der Zulassung:** Janssen-Cilag International, Beerse, Belgien.

8. **Zulassungsnummer:** EU/1/02/223/001-003

9. **Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung:** 22. August 2002 / 22. August 2007.

10. **Stand der Information:** Dezember 2008.

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig.

PKZ: 3 ST \* (EKO: N) [17.75] , 9 ST \* (EKO: N) [47.45]