

## FICHA TECNICA

**EVRA**  
**SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO**  
**(NORELGESTROMINA/ETINILESTRADIOL)**

Vía transdérmica



### COMPOSICIÓN

EVRA es un parche delgado transdérmico, de tipo matricial, que consta de tres capas:

**La capa de soporte** está compuesta de una película beige flexible que consiste en una capa externa pigmentada de polietileno de baja densidad y una capa interna de poliéster. Proporciona un soporte estructural y protege la capa adhesiva media de las condiciones del medio ambiente.

**La capa media** contiene adhesivo de poliisobutileno/polibuteno, crospovidona, poliéster no tejido y lauril lactato como los componentes inactivos. Los componentes activos en esta capa son las hormonas norelgestromin (NGMN) y etinilestradiol (EE).

**La tercera capa es el recubrimiento de liberación**, la cual protege la capa adhesiva durante el almacenamiento y se retira justo antes de la aplicación. Es una película transparente tereftalato de polietileno (PET) con una recubierta de polidimetilsiloxano en el lado que está en contacto con la capa adhesiva media.

EVRA

(elaborado por LTS Lohmann Therapie-Systeme AG) es un parche transdérmico que contiene:

- ) 6 mg de NORELGESTROMINA (NGMN)
- ) 600 microgramos de Etinilestradiol (EE).

Cada parche transdérmico EVR tiene un área de superficie de contacto de 20 cm<sup>2</sup> y está diseñado para proveer liberación continua de NGMN y EE en el torrente sanguíneo durante siete días de uso (Ver "Propiedades Farmacocinéticas").

### Excipientes:

Capa de soporte, Capa media, Tercera capa: De acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario.

## INDICACIONES

Anticoncepción femenina.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

EVRA debe aplicarse en la piel limpia, seca, sin vello, sana e intacta del glúteo, abdomen, parte exterior y superior del brazo o parte superior del torso, en un lugar donde no sea rozado por la ropa ajustada. EVRA no debe colocarse en las mamas ni sobre la piel enrojecida, irritada o cortada. Cada parche consecutivo de EVRA debe aplicarse en un sitio diferente de la piel para ayudar a evitar una posible irritación, aunque puede ponerse en la misma zona anatómica.

El parche debe presionarse hacia abajo firmemente hasta que los bordes se adhieran bien.

Para que no haya interferencias con las propiedades adhesivas de EVRA no debe aplicarse maquillaje, cremas, lociones, polvos u otros productos tópicos en la zona de la piel donde esté el parche de EVRAo donde se vaya a poner en breve.

Se recomienda que las usuarias verifiquen visualmente el parche todos los días para asegurarse que continúa bien adherido.

### Posología

Para lograr una máxima efectividad anticonceptiva, EVRA debe usarse exactamente como se indica.

Debe usarse solo un parche por vez. El parche de EVRA no debe ser cortado, dañado o alterado de ninguna manera. Si el parche de EVRA es cortado, dañado o su tamaño es alterado, la eficacia anticonceptiva puede verse comprometida.

La anticoncepción con EVRA comienza el primer día de la menstruación. El día en que se aplica el primer parche (Día 1/Día de Inicio) determina los Días de Cambio posteriores. El Día de Cambio de parche será ese mismo día cada semana (Días del ciclo 8, 15, 22 y Día 1 del siguiente ciclo).

Cada parche se aplica y se usa durante una semana completa (7 días).

Cada parche utilizado se remueve y se reemplaza de inmediato con uno nuevo el mismo día de la semana (Día de Cambio) el Día 8 y el Día 15 del ciclo. El cambio del parche puede hacerse en cualquier momento del Día de Cambio programado.

La cuarta semana es libre de parche y comienza el Día 22.

El nuevo ciclo anticonceptivo comienza al día siguiente luego de la semana libre de parche; el siguiente parche EVRA debe aplicarse, aunque no haya habido sangrado o aunque el sangrado no haya desaparecido aún.

Bajo ninguna circunstancia debe haber un intervalo de más de 7 días libre de parche entre los ciclos de dosificación. Si existen más de 7 días libres de parche, la usuaria puede no estar protegida contra el embarazo. Un anticonceptivo no hormonal debe ser utilizado de manera concurrente durante 7 días. Al igual que ocurre con los anticonceptivos orales, el riesgo de ovulación aumenta cada día que pase luego



GEDeon RICHTER

del período de descanso recomendado. Si ha mantenido relaciones sexuales durante este período prolongado sin parche, la posibilidad de embarazo debería ser considerada.

Si el Ciclo 1 de la terapia se inicia después del Día 1 del ciclo menstrual, se debe usar un anticonceptivo no hormonal de manera concurrente sólo durante los primeros 7 días consecutivos del primer ciclo de tratamiento.

**Si el parche EVRA se despegó en los bordes o se desprende completamente y permanece despegado, se produce una administración insuficiente de la droga.**

**Si EVRA permanece inclusive parcialmente despegado:**

- **durante menos de un día** (hasta 24 horas): debe volver a ponerlo en el mismo sitio o cambiarlo de inmediato por un nuevo parche EVRA. No es necesario tomar otras medidas anticonceptivas. El siguiente parche EVRA debe ponerse el "Día de Cambio" habitual.
- **durante más de un día** (24 horas o más) o si la usuaria no está segura de cuánto tiempo ha estado despegado el parche o desprendido: la usuaria puede no estar protegida contra el embarazo. La usuaria debe detener el ciclo anticonceptivo actual y comenzar un nuevo ciclo inmediatamente mediante la aplicación de un nuevo parche EVRA. Ahora existe un nuevo "Día 1" y un nuevo "Día de Cambio". Se debe usar un anticonceptivo no hormonal de manera concurrente sólo durante los primeros 7 días del nuevo ciclo.

No se debe reaplicar un parche si ya no es más adherente, si se adhirió contra sí mismo o contra otra superficie, si tiene otro material adherido en él, o si se ha aflojado o se caído con anterioridad. Si un parche no se puede volver a aplicar, se debe aplicar un nuevo parche inmediatamente. No deben utilizarse adhesivos o envolturas complementarias para mantener el parche EVRA en su sitio.

**Si los siguientes Días de Cambio del parche EVRA se retrasan:**

- **al comienzo de cualquier ciclo de parches (Semana Uno/ Día 1):** La usuaria puede no estar protegida contra el embarazo. La usuaria debe aplicar el primer parche del nuevo ciclo en cuanto se acuerde. Ahora existe un nuevo "Día de Cambio" y un nuevo "Día 1". Deberá usar al mismo tiempo otro método anticonceptivo no hormonal durante los primeros 7 días del nuevo ciclo. Si ha estado expuesta a relaciones sexuales durante este período prolongado sin parche, la posibilidad de embarazo debería ser considerada.
- **en el medio del ciclo (Semana Dos/ Día 8 o Semana Tres/ Día 15):**
  - **durante uno o dos días (hasta 48 horas):** la usuaria debe aplicar un nuevo parche EVRA inmediatamente. El próximo parche EVRA debe aplicarse en el "Día de Cambio" habitual. No se necesita un anticonceptivo adicional.
  - **durante más de dos días (48 horas o más):** la usuaria puede no estar protegida contra el embarazo. La usuaria debe interrumpir el ciclo anticonceptivo actual e iniciar un nuevo ciclo de cuatro semanas inmediatamente, colocando un nuevo parche EVRA. Ahora existe un nuevo "Día 1" y un nuevo "Día de Cambio". Se debe usar un anticonceptivo no hormonal de manera concurrente durante los primeros 7 días del nuevo ciclo.

Gedeon Richter Chile spa

Dr. Manuel Barros Borgoño # 187 – Providencia – Santiago de Chile

Teléfono: 56 229 462 177 – e-mail: [contacto@grchile.cl](mailto:contacto@grchile.cl)

[www.grchile.cl](http://www.grchile.cl)

- **al final del ciclo (Semana Cuatro/ Día 22):**
  - si no se ha quitado el parche EVRA al comienzo de la Semana 4 (Día 22), debe ser removido lo antes posible. El siguiente ciclo debe comenzar el “Día de Cambio” habitual, que es al día siguiente del Día 28. No es necesario tomar otras medidas anticonceptivas.

### **Modificación del día de cambio**

Si la usuaria desea cambiar su Día de Cambio, debe completar su ciclo actual, removiendo el tercer parche de EVRA el día correcto. Durante la semana libre de parche, puede seleccionar un nuevo Día de Cambio mediante la aplicación del primer parche EVRA del siguiente ciclo en el día deseado. En ningún caso debe haber más de 7 días consecutivos libres de parche.

### **Cambio desde un Anticonceptivo Oral**

El tratamiento con EVRA debe comenzar el primer día de la hemorragia por privación. Si no tuviera hemorragia por privación dentro de los 5 días del último comprimido activo (que contiene hormonas), debe excluirse la posibilidad de embarazo antes de iniciar el tratamiento con EVRA. Si la terapia comienza después del primer día de la hemorragia por privación, se debe usar un anticonceptivo no hormonal concurrentemente durante 7 días. Si transcurren más de 7 días después de tomar el último comprimido anticonceptivo oral activo, la paciente puede haber ovulado. Se debe instruir a la paciente para que consulte al médico antes de iniciar el tratamiento con EVRA. Si ha mantenido relaciones sexuales durante este período prolongado sin parche, la posibilidad de embarazo debería ser considerada.

### **Uso después de dar a luz**

Las usuarias que decidan no amamantar deberían comenzar la terapia anticonceptiva con EVRA no antes de las 4 semanas después de dar a luz. (Ver “Embarazo y Lactancia” y “Advertencias y Precauciones – Trastornos tromboembólicos y otros trastornos vasculares”).

### **Uso después de un aborto o aborto espontáneo**

Puede utilizar EVRA inmediatamente después de un aborto provocado o espontáneo que se produce dentro de las primeras 20 semanas de gestación. No es necesario el uso de anticonceptivos adicionales si se comienza con EVRA de forma inmediata. Tenga en cuenta que la ovulación podrá tener lugar en un plazo de 10 días después de un aborto provocado o espontáneo.

En caso de sufrir un aborto provocado o espontáneo a las 20 semanas de gestación o después, puede comenzar con EVRA a los 21 días después del aborto o el primer día de la primera menstruación espontánea, lo que suceda primero. Se desconoce la incidencia de la ovulación en el día 21 tras un aborto (a las 20 semanas de gestación).

### **Hemorragia intermenstrual o manchado**

En el caso de hemorragia intermenstrual o manchado (hemorragia que se produce durante el uso de EVRA®), el tratamiento debería continuarse. Este tipo de hemorragia por lo general desaparece luego de los primeros ciclos. Si la hemorragia intermenstrual persiste, se debería considerar otra causa que no sea el uso de EVRA.



GEDEON RICHTER

La incidencia de hemorragia intermenstrual y manchado con EVRA es estadística y clínicamente comparable con la observada con los anticonceptivos orales que contienen 20 - 40 mcg de EE.

En el caso de que no se produjera hemorragia por privación (hemorragia que debe ocurrir en la semana libre de parche), se debería continuar el tratamiento en el siguiente Día de Cambio programado. Si EVRA se ha utilizado correctamente, la ausencia de la hemorragia por privación no es necesariamente un indicador de embarazo. Sin embargo, se debería descartar la posibilidad de embarazo si la ausencia de la hemorragia por privación ocurre en 2 ciclos consecutivos.

#### **En caso de vómitos o diarrea**

A diferencia de los anticonceptivos orales, la administración de la dosis por aplicación transdérmica no se ve afectada por vómitos o diarrea.

#### **En caso de irritación de la piel**

Si el uso del parche produce una irritación molesta, se puede aplicar un nuevo parche en un sitio diferente hasta el próximo Día de Cambio. Sólo se debe usar un parche por vez.

#### **Adhesión del Parche EVRA®**

La adhesión del parche se evaluó de manera indirecta mediante los porcentajes de reemplazo para el desprendimiento completo y parcial del parche. La experiencia con más de 70.000 parches EVRA utilizados para la anticoncepción durante ciclos 6-13 mostró que el 4,7% de los parches fue reemplazado debido a que se desprendieron (1,8%) o fueron parcialmente despegados (2,9%). De manera similar, en un pequeño estudio de uso de parches bajo condiciones de ejercicio físico y temperatura y humedad variables, menos del 2% de los parches se reemplazaron debido al desprendimiento completo o parcial.

#### **Poblaciones Especiales**

##### Niños

La seguridad y eficacia de EVRA se han establecido en mujeres desde los 18 años de edad. Se espera que la seguridad y la eficacia sean las mismas para las adolescentes postpubertales y se recomienda la misma dosis en estos sujetos. No está indicado el uso de EVRA antes de la menarca.

##### Pacientes de edad avanzada

No se encuentra diseñado para ser utilizado en mujeres postmenopáusicas.

##### Insuficiencia Renal

EVRA no ha sido estudiado en mujeres con insuficiencia renal. No es necesario un ajuste de la dosis, pero como la literatura sugiere que la fracción no unida del EE es más alta, EVRA debería usarse con supervisión en esta población.

##### Insuficiencia Hepática

EVRA está contraindicado en esta población.

## Administración

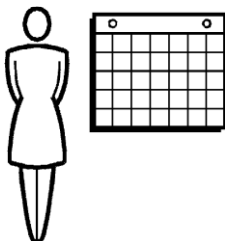
Para alcanzar la máxima efectividad anticonceptiva, EVRA debe ser utilizado exactamente como es indicado. Instrucciones completas para facilitar la orientación de los pacientes sobre el uso adecuado del sistema se pueden encontrar en la Etiqueta Detallada para el Paciente.

### Resumen del sistema transdérmico anticonceptivo

Este sistema utiliza un ciclo de 28 días, 4 semanas. Un nuevo parche es aplicado cada semana durante 3 semanas - 21 días en total. La semana Cuatro es libre de parche. La hemorragia por privación es esperada durante este tiempo. Esto significa que cada parche nuevo será aplicado en el mismo día de la semana. Este día es conocido como el "Día de Cambio del Parche". Por ejemplo, si el primer parche es aplicado un Lunes, todos los parches posteriores deberán ser aplicados un Lunes. Solo un parche debe ser utilizado por vez. El parche EVRA no debería ser cortado, dañado o alterado en ninguna forma. Si el parche EVRA es cortado, dañado o alterado en su tamaño, la eficacia anticonceptiva puede verse alterada.

Un nuevo ciclo de cuatro semanas comienza el día después de la finalización de la Semana Cuatro mediante la aplicación de un nuevo parche. Bajo ninguna circunstancia debería haber un intervalo de más de 7 días sin parche entre ciclos de dosificación.

Se ha demostrado en estudios clínicos que sujetos aleatorizados con EVRA se adhirieron mejor al régimen de dosificación semanal que con la dosificación diaria con anticonceptivos orales. (Ver "Propiedades farmacológicas - Estudios Clínicos").



Si la paciente está utilizando EVRA por **primera vez**, debe **esperar hasta el día que comience su período menstrual**. Puede ser utilizado tanto el Primer Día de inicio como el domingo de inicio (ver debajo). El día que aplique su primer parche será el Día 1. Su "Día de Cambio del Parche" será en ese día cada semana.

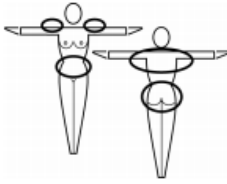
### ELIJA UNA OPCIÓN



- Inicio Primer día  
o  
 Inicio Domingo

**Inicio Primer Día:** la paciente debe aplicar su primer parche durante las primeras 24 horas de su periodo. Si la terapia comienza después del Día 1 del ciclo menstrual, un método anticonceptivo no hormonal (como por ejemplo un preservativo o diafragma) debe ser utilizado concurrentemente durante los primeros 7 días consecutivos del primer ciclo de tratamiento.

**Inicio Domingo:** la paciente debe aplicar su primer parche el primer domingo luego del comienzo de su periodo. Ella debe utilizar un método anticonceptivo de respaldo únicamente durante la primera semana de su primer ciclo. Si el periodo menstrual comienza un domingo, el primer parche debe ser aplicado ese día. No se necesita un método anticonceptivo de respaldo.



**Donde aplicar el parche.** El parche debe ser aplicado sobre la piel limpia, seca, sana e intacta, en el glúteo, abdomen, parte superior externa del brazo o en la parte superior de la espalda, en un lugar donde no será rozado por ropa ajustada. EVRA no debe ser colocado en la piel enrojecida, irritada o cortada, ni debe ser colocado en las mamas.

Para prevenir interferencias con las propiedades adhesivas de EVRA, no debe aplicarse maquillaje, cremas, lociones, polvos u otros productos tópicos en la zona de la piel donde esté el parche de EVRA o donde se vaya a poner en breve.



**Aplicación del parche EVRA®**

El sobre es abierto tirando a lo largo del borde utilizando los dedos. Una esquina del parche es tomada firmemente y suavemente removida del sobre. A veces, los parches se adhieren al interior de la bolsa – la paciente debe tener cuidado de no remover accidentalmente el revestimiento transparente mientras se quita el parche. A continuación, la mitad de la cubierta protectora transparente es despegada. La paciente debe evitar tocar la superficie adhesiva del parche.



El parche es colocado en la piel y la otra mitad de la lámina es removida. La paciente debe presionar firmemente el parche hacia abajo con la palma de su mano durante 10 segundos, asegurándose que los bordes se adhieran bien. Debe revisar su parche cada día para asegurarse que se encuentre adherido.



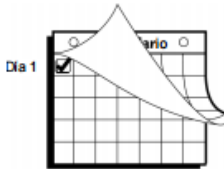
El parche es utilizado durante 7 días (una semana). En el “Día de Cambio del Parche”, Día 8, el parche utilizado es removido y uno nuevo es inmediatamente aplicado. El parche utilizado aún contiene algunas hormonas activas – debe ser descartado doblándolo a la mitad cuidadosamente de manera que quede pegado a sí mismo.



Un parche es aplicado en la Semana Dos (Día 8) y nuevamente en la Semana Tres (Día 15), en el “Día de Cambio del Parche” habitual. Los cambios del parche deben ocurrir en cualquier momento del Día de Cambio. Los parches EVRA consecutivos deberán ser aplicados en un nuevo lugar de piel para evitar la potencial irritación, aunque puede ser mantenido en el mismo sitio anatómico.



**La Semana Cuatro es libre de parche (Día 22 hasta el Día 28),** completando así el ciclo anticonceptivo de cuatro semanas. El sangrado se espera durante este tiempo.



**Comienza el siguiente ciclo de cuatro semanas** mediante la aplicación de un nuevo parche en el “Día de Cambio del Parche” habitual, el día posterior al Día 28, no importa cuando el periodo menstrual comienza o termine.

Bajo ninguna circunstancia debe haber periodos de más de 7 días libres de parche entre ciclos de dosificación.

### Instrucciones adicionales para la administración

La aparición de hemorragia por deprivación, manchado y amenorrea son razones frecuentes para que las pacientes discontinúen los anticonceptivos hormonales. En los casos de hemorragia por deprivación, deben ser consideradas las anomalías estructurales y hemorragia uterina disfuncional como causas potenciales. En el sangrado anormal persistente o recurrente no diagnosticado de la vagina, medidas diagnósticas adecuadas están indicadas para descartar un embarazo o malignidad. Si la patología se ha excluido, el tiempo o un cambio a otra formulación pueden resolver el problema. El cambio a un anticonceptivo hormonal con un contenido de estrógeno más alto, aunque son potencialmente útiles para minimizar la irregularidad menstrual, debe realizarse sólo si es necesario ya que puede aumentar el riesgo de enfermedad tromboembólica.

Uso de anticonceptivos hormonales en caso de ausencia de período menstrual:

1. Si la mujer no se ha adherido al calendario prescrito, la posibilidad de embarazo debe ser considerada al momento de ausencia del primer período. El uso de anticonceptivo hormonal debe ser discontinuado y un método no hormonal debe ser utilizado hasta que el embarazo sea descartado.
2. Si la mujer se ha adherido al régimen prescrito y hay ausencia de un período, ella debe continuar utilizando sus parches anticonceptivos.
3. Si la mujer se ha adherido al régimen prescrito y hay ausencia de dos períodos consecutivos, el embarazo debe ser descartado antes de continuar el uso de anticonceptivo hormonal.

### CONTRAINDICACIONES

EVRA no debe utilizarse en mujeres que actualmente tienen las siguientes condiciones:

- Tromboflebitis, trastornos tromboembólicos
- Antecedentes de tromboflebitis venosa profunda o trastornos tromboembólicos
- Condiciones trombofílicas conocidas
- Enfermedad cerebrovascular o de las arterias coronarias
- Enfermedad cardíaca valvular con complicaciones



- Valores persistentes de presión arterial sistólica  $\geq 160$  mm Hg o diastólica  $\geq 100$  mm Hg
- Diabetes con compromiso vascular
- Migraña con aura focal
- Conocimiento o sospecha de carcinoma de mama
- Carcinoma del endometrio o conocimiento o sospecha de otra neoplasia dependiente de estrógeno.
- Hemorragia genital anormal no diagnosticada
- Ictericia colestática del embarazo o ictericia con uso anticonceptivo hormonal anterior
- Enfermedad hepatocelular aguda o crónica con función hepática anormal
- Adenomas o carcinomas hepáticos
- Conocimiento o sospecha de embarazo
- Hipersensibilidad a cualquier componente de este producto
- Los pacientes que recibieron combinaciones de fármacos con paritaprevir/ritonavir, ombitasvir, y/o dasabuvir debido al potencial de elevación de ALT.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### Tabaquismo y edad

Fumar cigarrillos aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares serios del uso de anticonceptivos hormonales. Este riesgo aumenta con la edad, particularmente en mujeres de más de 35 años de edad, y con el número de cigarrillos fumados. Por esta razón, los anticonceptivos hormonales, incluyendo EVRA no deberían ser utilizados por mujeres de más de 35 años de edad que fumen.

### Peso corporal $\geq 90$ kg

Los análisis de datos de fase III sugieren que EVRA puede ser menos efectivo en usuarias con un peso corporal  $\geq 90$  kg que en usuarias con pesos corporales más bajos. Por debajo de los 90 kg no hubo asociación entre el peso corporal y el embarazo (Ver "Propiedades farmacológicas - Estudios Clínicos").

### General

En caso de hemorragia vaginal anormal no diagnosticada, persistente o recurrente, se deben llevar a cabo medidas adecuadas para excluir la posibilidad de malignidad.

Cuando EVRA se utilizó correctamente en los ensayos clínicos, la posibilidad de quedar embarazada fue menor al 1% en el primer año de uso. La posibilidad de quedar embarazada aumenta con los errores de dosificación.

### Condiciones Preexistentes

Cuando se evalúan los riesgos/beneficios del uso de un anticonceptivo hormonal, el médico debe estar familiarizado con las siguientes condiciones que pueden aumentar el riesgo de complicaciones asociadas con el uso de un anticonceptivo hormonal:



GEDEON RICHTER

- Condiciones que aumentan el riesgo de desarrollar complicaciones tromboembólicas venosas, por ejemplo, una inmovilización prolongada o una cirugía mayor, cirugía en la pierna o yeso en una pierna, obesidad, o antecedentes familiares de enfermedad tromboembólica
- Factores de riesgo para la enfermedad arterial, por ejemplo tabaquismo, hiperlipidemia, hipertensión (valores persistentes de presión sanguínea sistólica  $\geq 140$  mm Hg o diastólica  $\geq 90$  mm Hg), u obesidad
- Migraña severa sin aura
- Diabetes mellitus
- Depresión severa o antecedentes de dicha condición
- Presencia o antecedentes de colelitiasis
- Ictericia Idiopática Crónica
- Antecedentes familiares de ictericia colestática (por ejemplo, Rotor, Síndrome de Dubin-Johnson)

### Trastornos Tromboembólicos y otros Trastornos Vasculares

Se demostró claramente un riesgo aumentado de enfermedad tromboembólica y trombótica, que podría llevar a incapacidad permanente o la muerte, asociada con el uso de anticonceptivos hormonales. Los estudios de control de casos han bailado que el riesgo relativo de las usuarias comparado con el de las no usuarias es 3 para el primer episodio de trombosis venosa superficial, 4 a 11 para trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, y 1,5 a 6 para mujeres con condiciones de predisposición a la enfermedad tromboembólica venosa. Los estudios han mostrado que el riesgo relativo es algo menor, aproximadamente 3 para los casos nuevos y 4,5 para los casos nuevos que requieren hospitalización. El riesgo de enfermedad tromboembólica asociado con los anticonceptivos hormonales regresa a la situación basal después de que se interrumpe el uso del anticonceptivo hormonal combinado (AHC). El riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) es más alto en el primer año de uso. También existe alguna evidencia de que el riesgo de TEV cuando se reinicia un AHC después de 4 semanas de discontinuación es al menos tan alto como el riesgo de TEV cuando se comienza inicialmente un AHC.

Estudios epidemiológicos, caso-control se realizaron en los Estados Unidos utilizando datos de reclamos para evaluar el riesgo de TEV entre mujeres de 15 - 44 años de edad que utilizaron ORTHO EVRA (un parche transdérmico bioequivalente a EVRA) en comparación con las mujeres que utilizaron anticonceptivos orales conteniendo 30-35 mcg de etinilestradiol (EE) y norgestimato (NGM) o levonorgestrel (LNG). NGM es el profármaco para norelgestromina, la progestina en EVRA. Estos estudios (ver Tabla 1) utilizaron diseños ligeramente diferentes e informaron índices de probabilidades que varían de 0,9 (indicando ausencia de aumento en el riesgo) a 2,5 (indicando una duplicación aproximada del riesgo). Un estudio (i3 Ingenix) incluyó la revisión de la historia clínica del paciente para confirmar la ocurrencia de TEV. Se llevaron a cabo dos estudios usando diferentes bases de datos mediante el Programa de Farmacovigilancia Conjunto de Boston (BCDSP, Boston Collaborative Drug Surveillance Program) con anticonceptivos orales conteniendo LNG como comparador.

Gedeon Richter Chile spa

Dr. Manuel Barros Borgoño # 187 – Providencia – Santiago de Chile

Teléfono: 56 229 462 177 – e-mail: [contacto@grchile.cl](mailto:contacto@grchile.cl)

[www.grchile.cl](http://www.grchile.cl)



**Tabla 1: Cálculos (Índices de Probabilidades) de Riesgo de Tromboembolismo Venoso en Usuarias Actuales de EVRA en Comparación con las Usuarias de Anticonceptivos Orales**

Estudio Epidemiológico	Producto Comparador	Índice de Probabilidades (IC del 95%)
i3 Ingenix NGM	NGM/35 mcg EE <sup>A</sup>	Conjunto de datos uno 2,5(1,1-5,5) <sup>B</sup>
		Conjunto de datos dos: 1,4 (0,5-3,7) <sup>C</sup>
		<b>Acumulado: 2,2 (1,2-4,0)<sup>D</sup></b>
BCDSP NGM <sup>E</sup>	NGM/35 mcg EE	Conjunto de datos uno: 0,9 (0,5-1,6) <sup>F</sup>
		Conjunto de datos dos: 1,1 (0,6-2,1) <sup>G</sup>
		Conjunto de datos tres: 2,4 (1,2-5,0) <sup>H</sup>
		<b>Acumulativo: 1,2 (0,9-1,8)<sup>I</sup></b>
BCDSP LNG (Base de datos uno)	LNG <sup>J</sup> /30 mcg EE	2,0 (0,9-4,1) <sup>K</sup>
BCDSP LNG (Base de datos dos)	LNG/30 mcg EE	1,3 (0,8-2,0) <sup>L</sup>

- A. NGM = norgestimato; EE = etinilestradiol
- B. El aumento en el riesgo de TEV es estadísticamente significativo; 33 meses de datos.
- C. Estimación separada de 24 meses de datos sobre nuevos casos no incluidos en el cálculo previo.
- D. Índice de probabilidades acumulativo
- E. BCDSP = Programa de Farmacovigilancia de Colaboración de Boston (Boston Collaborative Drug Surveillance Program)
- F. 36 meses iniciales de datos
- G. Estimación separada de 17 meses de datos en nuevos casos no incluidos en las estimaciones previas
- H. Estimación separada de 14 meses de datos en nuevos casos no incluidos en las estimaciones previas
- I. Índice de probabilidades acumulativo
- J. LNG = levonorgestrel
- K. 48 meses de datos
- L. 69 meses de dato

Como con cualquier anticonceptivo hormonal combinado, el médico clínico debe estar alerta a las primeras manifestaciones de trastornos tromboembólicos (tromboflebitis, TEV incluyendo embolia pulmonar, trastornos cerebrovasculares, y trombosis retinal). Si se presentara alguno de las manifestaciones arriba mencionadas o se sospechara de las mismas, se debe discontinuar EVRA de inmediato.

Se ha informado un aumento de dos a cuatro veces en el riesgo relativo de las complicaciones tromboembólicas postquirúrgicas con el uso de anticonceptivos hormonales. El riesgo relativo de trombosis venosa en usuarias que poseen condición predisponente es dos veces el de aquellas sin tal condición médica. Si fuera factible, los anticonceptivos hormonales deben discontinuarse por lo menos cuatro semanas antes y durante dos semanas después de la cirugía programada de un tipo asociado con un aumento en el riesgo de tromboembolismo y durante y después de una prolongada inmovilización. Ya que el período inmediato de postparto o post aborto está también asociado con un riesgo aumentado de tromboembolismo, los anticonceptivos hormonales deben ser comenzados según se describe en "Uso después de dar a luz" y "Uso después de aborto o aborto espontáneo".

El riesgo relativo de trombosis arterial (por ejemplo, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio) está aumentado por la presencia de otros factores predisponentes, como ser el tabaquismo, la hipertensión, el

Gedeon Richter Chile spa

Dr. Manuel Barros Borgoño # 187 – Providencia – Santiago de Chile

Teléfono: 56 229 462 177 – e-mail: [contacto@grchile.cl](mailto:contacto@grchile.cl)

[www.grchile.cl](http://www.grchile.cl)

hipercolesterolemia, la obesidad, la diabetes, antecedentes de toxemia preecláptica y edad avanzada. Los anticonceptivos hormonales se han asociado con estas complicaciones vasculares serias. El riesgo de sufrir una enfermedad vascular puede ser menos severo con formulaciones anticonceptivas hormonales que contengan dosis menores de estrógeno y progestágeno, aunque esto aún no se ha establecido de manera concluyente.

El riesgo de sufrir efectos colaterales cardiovasculares serios aumenta con la edad y con el tabaquismo en exceso, y se desataca en fumadoras de más de 35 años de edad. Se debe instar a las usuarias de anticonceptivos hormonales a no fumar.

Debido a la sintomatología imprecisa de muchos eventos tromboembólicos, los anticonceptivos hormonales deben ser discontinuados en casos de sospecha de trombosis mientras se efectúan intervenciones diagnósticas.

Han existido informes clínicos de trombosis retinal asociada con el uso de anticonceptivos hormonales. Deben discontinuarse los anticonceptivos hormonales si existe una pérdida parcial o completa de la visión sin explicación; inicio de proptosis o diplopía, papiledema; o lesiones vasculares retinianas. Se deben tomar de inmediato medidas de diagnóstico y terapéuticas adecuadas.

#### Hipertensión

Se ha informado un aumento en la presión sanguínea en algunas usuarias que toman anticonceptivos hormonales. Los estudios indican que este aumento es más probable en usuarias de anticonceptivos hormonales de mayor edad y con una duración prolongada de uso. Para muchas usuarias, la presión sanguínea elevada se normalizará después de dejar de utilizar los anticonceptivos hormonales. No existe diferencia en la ocurrencia de la hipertensión entre las usuarias anteriores y las que nunca los usaron. En tres ensayos sobre anticoncepción con EVRA (n = 1530, n = 819 y n = 748, respectivamente) los cambios promedio desde la admisión en la presión sanguínea sistólica y diastólica fueron de menos de 1 mm mercurio.

Las usuarias con hipertensión deben tener su condición controlada antes de que pueda iniciarse una terapia con anticonceptivos hormonales. La terapia con anticonceptivos hormonales debe discontinuarse si se produce un aumento significativo persistente de la presión sanguínea ( $\geq 160$  mm Hg sistólica o  $\geq 100$  mm Hg diastólica) y no puede ser adecuadamente controlada. En general, las mujeres que desarrollan hipertensión durante la terapia anticonceptiva hormonal deben cambiarse a una terapia anticonceptiva no hormonal. Si otros métodos anticonceptivos no son adecuados, la terapia anticonceptiva hormonal puede continuar, combinada con terapia antihipertensiva. Se recomienda monitoreo periódico de la presión sanguínea durante la terapia anticonceptiva hormonal.

#### Enfermedad Hepatobiliar

Los adenomas hepáticos benignos están asociados con el uso de anticonceptivos hormonales de combinación. Los cálculos indirectos han estimado que el riesgo atribuible se encuentra dentro del rango de 3,3 casos/ 100.000 para las usuarias, un riesgo que aumenta después de 4 años de uso o más, en especial con anticonceptivos hormonales que contienen 50 microgramos o más de estrógeno. La ruptura de los adenomas hepáticos benignos puede causar la muerte a través de una hemorragia intraabdominal.

Los estudios han demostrado que las usuarias de anticonceptivos hormonales de combinación corren mayor riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular.



GEDEON RICHTER

Enfermedad de la vesícula biliar incluyendo colecistitis y colelitiasis han sido reportadas con el uso de anticonceptivos hormonales.

#### Carcinoma de Órganos Reproductores y Mamas

La mayoría de los estudios sugieren que el uso de anticonceptivos hormonales no está asociado con un aumento general en el riesgo de desarrollar cáncer de mamas. Algunos estudios han informado un aumento del riesgo relativo de desarrollar cáncer de mamas, en particular a una edad temprana. Se ha informado que este aumento del riesgo relativo está relacionado con la duración del uso, antes del primer período del embarazo.

Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos informa que las usuarias que actualmente usan anticonceptivos hormonales combinados o los han usado en los últimos 10 años tienen un riesgo ligeramente mayor de desarrollar cáncer de mamas diagnosticado, aunque otros tipos de cáncer tienden a estar localizados en las mamas. No es posible inferir a partir de estos datos si los patrones de riesgo observados se deben a un diagnóstico más temprano de cáncer de mama en quienes han sido usuarias siempre, a los efectos biológicos de los anticonceptivos hormonales o a una combinación de ambos factores. Este meta-análisis también sugiere que la edad a la que las usuarias discontinúan el uso de anticonceptivos hormonales combinados es un factor de riesgo importante para el cáncer de mamas; cuanto a mayor edad se deja de usarlos, más casos de cáncer de mamas se diagnostican. La duración del uso se consideró menos importante.

El posible aumento del riesgo de contraer cáncer de mamas debe discutirse con las usuarias y evaluarse respecto de los beneficios de los anticonceptivos hormonales combinados, teniendo en cuenta la evidencia de que ofrecen una protección sustancial contra el riesgo de desarrollar cáncer de ovario y endometrio.

Algunos estudios sugieren que el uso de anticonceptivos hormonales ha sido asociado con un aumento en el riesgo de la neoplasia intraepitelial cervical en algunas poblaciones de usuarias. No obstante, todavía existe una controversia acerca de hasta qué grado pueden ser tales hallazgos debido a las diferencias en el comportamiento sexual y otros factores.

#### Efectos Metabólicos

Los anticonceptivos hormonales pueden causar una disminución de la tolerancia a la glucosa. Se ha demostrado que este efecto está directamente relacionado con la dosis de estrógeno. Los progestágenos aumentan la secreción de insulina y crean resistencia a la insulina. Este efecto varía con los diferentes agentes progestacionales. Sin embargo, en la mujer no diabética, los anticonceptivos hormonales parecen no producir efecto alguno sobre la glucosa en sangre en ayunas. Debido a estos efectos demostrados, las usuarias prediabéticas y diabéticas en particular deben ser controladas cuidadosamente mientras utilizan anticonceptivos hormonales.

Una pequeña proporción de mujeres tendrá hipertrigliceridemia persistente mientras tomen anticonceptivos hormonales. Se han informado cambios en los niveles de triglicéridos séricos y de lipoproteína en usuarias de anticonceptivos hormonales.

#### Dolor de cabeza

Al igual que con todos los anticonceptivos hormonales, los siguientes eventos requieren la discontinuación de EVRA y una evaluación de la causa: inicio o exacerbación de migrañas con o sin aura focal, o desarrollo de dolores de cabeza con un nuevo patrón que es recurrente, persistente o severo.

Gedeon Richter Chile spa

Dr. Manuel Barros Borgoño # 187 – Providencia – Santiago de Chile

Teléfono: 56 229 462 177 – e-mail: [contacto@grchile.cl](mailto:contacto@grchile.cl)

[www.grchile.cl](http://www.grchile.cl)

### Irregularidades del Ciclo

La hemorragia por privación, el manchado y/o la amenorrea algunas veces se encuentran en mujeres que usan anticonceptivos hormonales, en especial durante los primeros 3 meses de uso. Las causas no hormonales deben considerarse y, de ser necesario, se deben tomar las medidas de diagnóstico adecuadas para excluir una enfermedad orgánica o embarazo.

Algunas mujeres pueden experimentar amenorrea u oligomenorrea después de la discontinuación del uso de anticonceptivos hormonales, en especial cuando tal condición fue preexistente.

### Cloasma

Ocasionalmente puede producirse cloasma con el uso de anticonceptivos hormonales, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravidarum. Las usuarias con tendencia a tener cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras usan EVRA®. Con frecuencia el cloasma no se revierte por completo.

### Anticonceptivos transdérmicos vs orales

Los médicos que prescriben deben tener en cuenta las diferencias en los perfiles farmacocinéticos (PK) de los anticonceptivos hormonales transdérmicos y orales combinados y deben tener precaución cuando realizan una comparación directa entre estos parámetros. En general, los parches transdérmicos están diseñados para mantener una administración estable de EE y NGMN durante un período de siete días mientras que los anticonceptivos orales se administran diariamente y producen máximas y mínimas diarias/. La variabilidad entre los sujetos (%CV) para los parámetros PK luego de la administración del parche es mayor con relación a la variabilidad determinada del anticonceptivo oral. Se desconoce la relevancia clínica de las diferencias en los perfiles PK entre la administración transdérmica y oral (Ver "Propiedades Farmacocinéticas - Anticonceptivos transdérmicos versus orales").

## **INTERACCIONES**

### **Cambios en la efectividad anticonceptiva asociados con la coadministración de otras drogas:**

Si una mujer tratada con anticonceptivos hormonales toma una droga o producto herbáceo que induzca enzimas, incluyendo CYP3A4, que metabolizan las hormonas anticonceptivas, debe ser asesorada para que utilice una anticoncepción adicional o un método diferente de anticoncepción. Las drogas o productos herbáceos que inducen tales enzimas pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de las hormonas anticonceptivas, y pueden disminuir la efectividad de los anticonceptivos hormonales o aumentar la hemorragia intermenstrual. Algunas drogas o productos herbáceos que pueden disminuir la efectividad de los anticonceptivos hormonales incluyen:

- Algunos antiepilépticos (por ejemplo, carbamazepina, acetato de eslicarbazepina, felbamato, oxcarbazepina, fenitoína, rufinamida, topiramato)
- (Fos)aprepitant
- Barbitúricos
- Bosentan
- Griseofulvina
- Algunos (o combinaciones de) inhibidores de proteasa VIH (por ejemplo, nelfinavir, ritonavir, inhibidor de proteasa ritonavir-impulsado)
- Medicamentos administrados en combinación con drogas para VIH/sida (por ejemplo, cobicistat)
- Modafinilo
- Algunos inhibidores de transcriptasa reversa no nucleosídica (por ejemplo, nevirapina)
- Rifampicina y rifabutina
- Hierba de San Juan

### **Administración**

Se puede observar inducción enzimática tras varios días de tratamiento. Generalmente, la máxima inducción enzimática se observa alrededor de los 10 días y se puede mantener durante al menos 4 semanas después de la suspensión del tratamiento farmacológico.

### **A corto plazo**

Las mujeres en tratamiento a corto plazo con medicamentos inductores de enzimas hepáticas metabolizadoras de medicamentos o con los principios activos individuales que inducen estas enzimas, deben utilizar de forma temporal un método anticonceptivo de barrera adicional además de EVRAes decir, durante el tiempo de la administración concomitante del medicamento y hasta 28 días después de su discontinuación.

### **A largo plazo**

Se recomienda que las mujeres que estén en tratamiento a largo plazo con principios activos que sean inductores enzimáticos, utilicen de forma simultánea otro método anticonceptivo no hormonal confiable.

### **Aumento en los niveles hormonales plasmáticos asociados con drogas coadministradas:**

Algunas drogas y el jugo de pomelo pueden aumentar los niveles plasmáticos de etinilestradiol cuando se coadministran. Los ejemplos incluyen:

- acetaminofeno
- ácido ascórbico
- Inhibidores de CYP3A4 (incluyendo itraconazol, ketoconazol, voriconazol, fluconazol y jugo de pomelo)
- Etoricoxib
- Algunos inhibidores de proteasa de VIH (por ejemplo, atazanavir, indinavir)
- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (incluyendo atorvastatina y rosuvastatina)
- Algunos inhibidores de transcriptasa reversa no nucleosídica (por ejemplo, etravirina)

### **Cambios en los niveles plasmáticos de drogas coadministradas:**

Los datos de anticonceptivos hormonales de combinación oral indican que también pueden afectar la farmacocinética de algunas drogas si se usa en forma concomitante.

Ejemplos de drogas cuyos niveles plasmáticos pueden aumentar (debido a la inhibición de CYP) incluyen:

- Ciclosporina
- Omeprazol
- Prednisolona
- Selegilina
- Teofilina
- Tizanidina
- Voriconazol

Ejemplos de drogas cuyos niveles plasmáticos pueden estar disminuidos (debido a la inducción de glucuronidación) incluyen:

- Acetaminofeno
- Ácido clofibrico
- Lamotrigina (ver a continuación)
- Morfina
- Ácido salicílico
- Temazepam

Lamotrigina: Se ha visto que los anticonceptivos hormonales combinados disminuyen significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina cuando son coadministradas, probablemente debido a la inducción de glucuronidación de lamotrigina. Esto puede reducir control de convulsiones; por lo tanto, ajustes de dosis de lamotrigina pueden ser necesarios.

#### **Contraindicación en la coadministración**

EVRA no debe ser coadministrado con combinaciones de fármacos que contienen paritaprevir/ritonavir, ombitasvir, y/o dasabuvir debido al potencial de elevación de la ALT.

Se aconseja a los médicos consultar la indicación de las drogas usadas en forma concurrente para obtener más información acerca de las interacciones con anticonceptivos hormonales o el potencial para alteraciones enzimáticas y la posible necesidad de ajustar dosis.

#### Pruebas de laboratorio

Ciertas pruebas endocrinas y pruebas de función hepática y componentes sanguíneos pueden verse afectados por los anticonceptivos hormonales:

- Protombina y factores VII, VIII, IX y X elevados; antitrombina III disminuida; proteína S disminuida; agregación plaquetaria inducida por norepinefrina (noradrenalina) elevada.
- Globulina fijadora de tiroxina (TBG) elevada que condujo a un nivel elevado de la hormona tiroidea total circulante, de acuerdo con la medición del yodo unido a proteínas (PBI), T4 por columna o por radioinmunoensayo. Captación de T3 por resina libre disminuida, lo que refleja la TBG elevada; la concentración de T4 libre no está alterada.
- Otras proteínas de unión pueden estar elevadas en el suero.
- Los niveles de las globulinas fijadoras de hormonas sexuales (SHBG) están elevados y resultan en niveles elevados de esteroides sexuales endógenos circulantes totales. No obstante, los niveles libres o biológicamente activos de los esteroides sexuales ya sea que se reduzcan o permanezcan en el mismo nivel.
- La lipoproteína de alta densidad (HDL-C), el colesterol total (Total-C), la lipoproteína de baja densidad (LDL-C) y los triglicéridos pueden todos incrementarse ligeramente con EVRA mientras que la relación LDL-C/HDL-C puede permanecer inalterada.
- Puede reducirse la tolerancia a la glucosa.
- Los niveles de folato sérico pueden reducirse por la terapia de anticonceptivos hormonales. Esto tiene el potencial de ser de significancia clínica si una mujer se embaraza rápidamente después de discontinuar los anticonceptivos hormonales. Ahora se aconseja a todas las mujeres tomar ácido fólico suplementaria periconcepcionalmente.

#### **EMBARAZO Y LACTANCIA**

##### **Embarazo**

EVRA está contraindicado para utilizar durante el embarazo.

Los estudios epidemiológicos no revelaron mayor riesgo de defectos del nacimiento en niños nacidos de mujeres que han utilizado anticonceptivos hormonales antes del embarazo. La mayoría de los estudios recientes tampoco indican un efecto teratogénico, en especial en lo que respecta a anomalías cardíacas y defectos de reducción en miembros, cuando los anticonceptivos hormonales se toman inadvertidamente durante la primera etapa del embarazo.



### Lactancia

Una pequeña cantidad de esteroides anticonceptivos y/o sus metabolitos pueden ser excretados con la leche. Se han identificado pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos hormonales combinados en la leche materna y se han informado pocos efectos adversos en niños, incluyendo ictericia y agrandamiento de mamas. Además, los anticonceptivos hormonales combinados administrados en el período post-parto pueden interferir con la lactancia disminuyendo la cantidad y calidad de la leche materna. De ser posible, debe advertirse a la madre que no utilice EVRAu otros anticonceptivos hormonales combinados sino que use otras formas anticonceptivas hasta que la madre haya dejado de amamantar a su hijo.

### EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y OPERAR MAQUINARIAS

La influencia de EVRA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

### REACCIONES ADVERSAS

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron razonablemente asociados con el uso de norelgestromina/etinilestradiol con base en la evaluación exhaustiva de la información disponible de los eventos adversos. No se puede establecer de forma confiable una relación causal con el norelgestromina/etinilestradiol en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

La seguridad de EVRA se evaluó en 3330 mujeres sexualmente activas que participaron en tres ensayos clínicos fase III, que se diseñaron para evaluar la eficacia anticonceptiva. Estas mujeres recibieron seis o 13 ciclos de anticoncepción (EVRA o anticonceptivo oral comparador), tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio y proporcionaron datos de seguridad.

Las reacciones adversas más comunes de la droga informada durante los ensayos clínicos fueron síntomas mamarios, dolor de cabeza, trastorno en el lugar de la aplicación y náuseas. Los eventos más comunes que condujeron a la discontinuación fueron reacción en el lugar de la aplicación, síntomas mamarios (incluyendo molestias mamarias, ingurgitación mamaria y dolor mamario en mujeres), náuseas, dolor de cabeza y labilidad emocional.

Las reacciones adversas informadas por > 1 % de los sujetos tratados con EVRA en estos ensayos se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 2: Reacciones Adversas Informadas por  $\geq$  1% de los sujetos tratados con EVRA en Tres Ensayos clínicos Fase III**<sup>1,2</sup>

Clasificación por órganos y sistemas	EVRA (n=3322) %	Mercilon <sup>3</sup> (n=641) %	Triphasil <sup>4</sup> (n=602) %
Reacción adversa			
<b>Investigaciones</b>			
Aumento de peso	2,7%	1,4%	3,0%
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Dolor de cabeza	21,0%	23,7%	22,1%
Mareos	3,3%	1,6%	4,5%
Migraña	2,7%	3,4%	2,5%



GEDEON RICHTER

<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Náuseas	16,6%	5,9%	17,9%
Dolor abdominal <sup>5</sup>	8,1%	9,7%	7,1%
Vómitos	5,1%	2,7%	4,3%
Diarrea	4,2%	4,5%	3,7%
Distensión abdominal	1,7%	0,6%	2,7%
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>			
Acné	2,9%	3,6%	3,7%
Prurito	2,5%	0,8%	0,2%
Irritación de la piel	1,1%	0,2%	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>			
Espasmos musculares	2,1%	1,1%	2,5%
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Infección vaginal por levaduras <sup>6</sup>	3,9%	3,9%	5,3%
<b>Trastornos generales y condiciones relacionadas con el lugar de administración</b>			
Trastorno en el lugar de aplicación <sup>7</sup>	17,1%	No aplica	No aplica
Fatiga	2,6%	1,6%	3,2%
Malestar	1,1%	0,8%	0,3%
<b>Trastornos del sistema reproductor mamas</b>			
Síntomas mamarios <sup>8</sup>	22,4%	9,0%	6,1%
Dismenorrea	7,8%	3,9%	7,3%
Sangrado vaginal y trastornos menstruales <sup>9</sup>	6,4%	5,0%	3,7%
Espasmo uterino	1,9%	0,5%	2,2%
Secreción vaginal	1,9%	1,9%	0,7%
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			
Trastornos del humor, afecto y ansiedad <sup>10</sup>	6,3%	5,1%	6,0%

1. Los ensayos incluidos son NRGEEP-CONT-002 , NRGEEP-CONT-003 y NRGEEP-CONT-004 (grupo de análisis principal de seguridad usado para el resumen de seguridad integrado).
2. Trece pacientes (8 EVRA<sup>®</sup>, 2 Mercilon y 3 Triphasil) no registraron las fechas de inicio de la medicación de estudio en la base de datos. Estas 13 pacientes (8 de las cuales tuvieron al menos un evento adverso) se excluyeron ya que no se pudo determinar si sus eventos adversos fueron emergentes del tratamiento o no.
3. Los nombres comerciales para los productos que contienen 150 microgramos de desogestrel y 20 microgramos de EE.
4. Los nombres comerciales para los productos que contienen 50 microgramos de levonorgestrel y 30 microgramos de EE (Días 1-6), 75 microgramos de levonorgestrel y 40 microgramos de EE (Días 7-11) y 125 microgramos de levonorgestrel y 30 microgramos de EE (Días 12-21).
5. El término general " dolor abdominal" está compuesto por los términos preferidos de dolor abdominal, dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior.
6. El término general " infección vaginal por levadura" está compuesto por los términos preferidos de infección fúngica (sólo vaginal), candidiasis vaginal e infección micótica vulvovaginal.
7. El término general "trastorno en el lugar de la aplicación " está compuesto por los términos preferidos de dermatitis en el lugar de la aplicación, decoloración en el lugar de la aplicación, eritema en el lugar de la aplicación , hipersensibilidad en el lugar de la aplicación, irritación en el lugar de la aplicación , edema en el lugar de la aplicación, dolor en el lugar de la aplicación, pápulas en el lugar de la aplicación, prurito en el lugar de la aplicación , rash en el lugar de la aplicación , reacción en el lugar de la aplicación , urticaria en el lugar de la aplicación y vesículas en el lugar de la aplicación.
8. El término general "síntomas mamarios" está compuesto por los términos preferidos de molestias mamarias, trastorno mamario, ingurgitación mamaria, aumento del volumen mamario, dolor mamario hinchazón mamaria, sensibilidad mamaria y enfermedad mamaria fibroquística.
9. El término general "sangrado vaginal y trastornos menstruales" está compuesto por los términos

Gedeon Richter Chile spa

Dr. Manuel Barros Borgoño # 187 – Providencia – Santiago de Chile

Teléfono: 56 229 462 177 – e-mail: [contacto@grchile.cl](mailto:contacto@grchile.cl)

[www.grchile.cl](http://www.grchile.cl)



preferido s de menorragia, trastorno menstrual, menstruación irregular, metrorragia, polimenorrea y hemorragia vaginal.

10. El término general "trastornos del humor, afecto y ansiedad" está compuesto por los términos preferidos de labilidad afectiva, agresión, ansiedad, llanto, depresión, alteración del humor, cambios del estado de ánimo y tristeza.

Las Reacciones Adversas adicionales que ocurrieron en <1% de los sujetos tratados con EVRA en el conjunto de datos de los ensayos clínicos mencionados anteriormente se enumeran en la Tabla 3.

**Tabla 3: Reacciones Adversas Informadas por < 1% de los sujetos tratados con EVRA en Tres Ensayos Clínicos Fase III** <sup>11, 12</sup>

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b> Reacción adversa
<b>Investigaciones</b> Aumento de la presión arterial, trastornos lipídicos <sup>13</sup>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> Embolia pulmonar
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b> Cloasma, Dermatitis por contacto, Eritema
<b>Trastornos generales y afecciones relacionadas con el lugar de administración</b> Retención de líquidos <sup>14</sup>
<b>Trastornos hepato biliares</b> Colecistitis
<b>Trastornos del sistema reproductor y mamas</b> Galactorrea, Secreción genital, Síndrome premenstrual, Sequedad vulvovaginal
<b>Trastornos psiquiátricos</b> Insomnio, Disminución de la libido, Aumento de la libido

11 Los ensayos incluidos son NRGEEP-CONT-002 , NRGEEP-CONT-003 y NRGEEP-CONT-004 (grupo de análisis principal de seguridad usado para el resumen de seguridad integrado).

12. Trece pacientes (8 EVRA®, 2 Mercilon y 3 Triphasil) no registraron las fechas de inicio de la medicación de estudio en la base de datos. Estas 13 pacientes (8 de las cuales tuvieron al menos un evento adverso) se excluyeron ya que no se pudo determinar si sus eventos adversos fueron emergentes del tratamiento o no.

13. El término general "trastornos lipídicos" está compuesto por los términos preferidos de aumento de] colesterol en la sangre, aumento de los triglicéridos en sangre e hipercolesterolemia.

14 . El término general "retención de líquidos " está compuesto por los términos preferidos de retención de líquidos, edema generalizado e hinchazón. El término general " Retención de líquidos" está incluido en los trastornos generales de SOC y condiciones del lugar de administración debido a que dos de los tres términos (edema generalizado e hinchazón) ocurren en ese SOC; el término preferido de retención de líquidos ocurre en el Metabolismo y SOC de trastornos de nutrición.

#### DATOS POSTERIORES A LA COMERCIALIZACIÓN

Las reacciones adversas adicionales de la droga que se identificaron primero durante la experiencia posterior a la comercialización con EVRA/ EVRA se incluyen en la Tabla 4. En esta tabla, las frecuencias se proporcionan en base a los porcentajes de informes espontáneos, de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuente	≥1/10
Frecuente	≥1/100 y <1/10
Poco frecuente	≥1/1.000 y < 1/100
Rara	≥1/10.000 y <1/1.000
Muy rara	<1/10.000 incluyendo informes aislados
No se conoce	no puede ser estimado a partir de los datos disponibles

Gedeon Richter Chile spa

Dr. Manuel Barros Borgoño # 187 – Providencia – Santiago de Chile

Teléfono: 56 229 462 177 – e-mail: [contacto@grchile.cl](mailto:contacto@grchile.cl)

[www.grchile.cl](http://www.grchile.cl)

En la Tabla 4 se presentan las reacciones adversas por categoría de frecuencia basado en los reportes espontáneos

<b>Tabla 4: Reacciones Adversas que se identificaron Durante la Experiencia Posterior a la Comercialización con EVRA por Categoría de Frecuencia Estimada a partir de las Tasas de Informes Espontáneos</b>	
<b>Investigaciones</b>	
<i>Muy rara</i>	Colesterol en sangre anormal, Glucosa en sangre anormal, Disminución de la glucosa en sangre, Aumento de la lipoproteína de baja densidad
<b>Trastornos cardiacos</b>	
<i>Muy rara</i>	Infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio
<b>Trastornos del Sistema nervioso</b>	
<i>Muy rara</i>	Hemorragia cerebral, Accidentes cerebrovasculares <sup>15</sup> , Disgeusia, Hemorragia intracraneana, Accidente cerebrovascular hemorrágico, Migraña con aura, Hemorragia subaracnoidea
<b>Trastornos oculares</b>	
<i>Muy rara</i>	intolerancia a las lentes de contacto
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
<i>Muy rara</i>	Trombosis pulmonar <sup>16</sup>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
<i>Muy rara</i>	Colitis
<b>Trastornos de la piel y tejidos subcutáneo</b>	
<i>Muy rara</i>	Alopecia, Angioedema, Dermatitis alérgica, Eccema, Eritema multiforme, Eritema nodoso, Rash exfoliativo, Reacción de fotosensibilidad, Prurito generalizado, Rash, Rash eritematoso, Rash prurítico, Dermatitis seborreica, Reacción en la piel, Urticaria
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
<i>Muy rara</i>	Hiper glucemia, aumento del apetito, Resistencia a la insulina
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
<i>Muy rara</i>	Rash pustular
<b>Lesiones, intoxicaciones v complicaciones de los procedimientos</b>	
<i>Muy rara</i>	Complicación con las lentes de contacto
<b>Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incl. quistes y pólipos)</b>	
<i>Muy rara</i>	Cáncer de mamas, Cáncer de mamas estadio IV, Carcinoma de cuello del útero, Fibroadenoma mamaria, Adenoma hepático, Neoplasia hepática, Leiomioma uterino
<b>Trastornos vasculares</b>	



GEDEON RICHTER

<i>Muy rara</i>	Trombosis arterial <sup>7</sup> , Hipertensión, Crisis hipertensiva, Trombosis <sup>18</sup> , Trombosis venosa <sup>19</sup>
<b>Trastornos generales y condiciones relacionadas con el lugar de la administración</b>	
<i>Rara</i>	Reacciones en el lugar de la administración <sup>20</sup>
<i>Muy rara</i>	Edema facial, irritabilidad, Edema localizado, Edema periférico, Edema con fovea
<b>Trastornos del Sistema inmunológico</b>	
<i>Muy rara</i>	Reacción anafiláctica, Hipersensibilidad
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
<i>Muy rara</i>	Coletitiasis, Colestasis, Lesión hepática, Ictericia colestática
<b>Trastornos del sistema reproductor y mamas</b>	
<i>Rara</i>	Amenorrea
<i>Muy rara</i>	Masa en mamas, displasia del cuello uterino, Hipomenorrea, Menometrorragia, Oligomenorrea, Supresión de la lactancia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
<i>Muy rara</i>	Ira, Trastorno emocional, Frustración

<sup>15</sup> El término general "accidente cerebrovascular" está compuesto por los términos preferidos de accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, trombosis venosa intracraneana de seno, infarto cerebral, trombosis cerebral, trombosis venosa cerebral, infarto cerebral isquémico, trombosis del seno sagital superior, accidente cerebrovascular isquémico, trombosis del seno transversal, accidente cerebrovascular trombotico, accidente cerebrovascular tromboembólico, trombosis de la arteria basilar, infarto del tronco cerebral, oclusión de la arteria carótida, embolia de la arteria cerebral, oclusión de la arteria cerebral, trombosis de la arteria cerebral, infarto lacunar y accidente cerebrovascular embólico.

<sup>16</sup> El termino general "trombosis pulmonar" está compuesto por los términos preferidos de trombosis pulmonar y trombosis de la arteria pulmonar.

<sup>17</sup> El término general "trombosis arterial" está compuesto por los términos preferidos de trombosis arterial, trombosis de la arteria basilar, trombosis de la arteria coronaria, trombosis de la arteria ilíaca, trombo intracardiaco y oclusión de la arteria de la retina.

<sup>18</sup> El término general "trombosis" está compuesto por los términos preferidos de trombosis, trombosis vascular retina, embolia, síndrome de Budd-Chiari, embolia renal y embolia periférica.

<sup>19</sup> El término general "trombosis venosa" está compuesto por los términos preferidos de oclusión de la vena de la retina, trombosis de la vena profunda, trombosis venosa, trombosis venosa pélvica, tromboflebitis, trombosis de la vena basilar, trombosis de la vena yugular, trombosis de la vena axilar, tromboflebitis superficial, trombosis de la vena portal, trombosis de la vena mesentérica, trombosis de la vena cava, trombosis de la vena renal, trombosis de la vena esplénica y trombosis de la vena hepática.

<sup>20</sup> El termino general "reacciones en el lugar de la administración" está compuesto por los términos preferidos de ardor en el lugar de la aplicación, sequedad en el lugar de la aplicación, cicatriz en el lugar de la aplicación, hematoma en el lugar de la aplicación, reacción foto sensitiva en el lugar de la aplicación, exfoliación en el lugar de la aplicación, hinchazón en el lugar de la aplicación, costra en el lugar de la aplicación, parestesia en el lugar de la aplicación, calor en el lugar de la aplicación, sangrado en el lugar de la aplicación, inflamación en el lugar de la aplicación, pústulas en el lugar de la aplicación (que se desplazan de Infecciones e infestaciones SOC), induración en el lugar de la aplicación, atrofia en el lugar de la aplicación, excoriación en el lugar de la aplicación, molestia en el lugar de la aplicación, anestesia en el lugar de la aplicación, infección en el lugar de la aplicación,

Gedeon Richter Chile spa

Dr. Manuel Barros Borgoño # 187 – Providencia – Santiago de Chile

Teléfono: 56 229 462 177 – e-mail: [contacto@grchile.cl](mailto:contacto@grchile.cl)

[www.grchile.cl](http://www.grchile.cl)

ulcera en el lugar de la aplicación, eczema en el lugar de la aplicación , nódulo en el lugar de la aplicación, secreción en el lugar de la aplicación , absceso en el lugar de la aplicación, masa en el lugar de la aplicación, erosión en el lugar de la aplicación y *olor* en el lugar de la aplicación.

## **SOBREDOSIS**

### **Signos y Síntomas**

La sobredosis puede causar náuseas y vómito. Se puede presentar sangrado vaginal en las mujeres.

### **Tratamiento**

En caso de sospecha de sobredosis se deben retirar los sistemas anticonceptivos transdérmicos y se debe proporcionar tratamiento sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Propiedades Farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, progestágenos y estrógenos, preparados a dosis fijas, código ATC: G03AA13.

### Mecanismo de acción

EVRA actúa mediante el mecanismo de supresión de la gonadotropina por las acciones estrogénicas y progestacionales del etinilestradiol (EE) y norelgestromina (NGMN). El mecanismo de acción principal es la inhibición de la ovulación, pero alteraciones del moco cervical, de la motilidad de las trompas de Falopio y del endometrio pueden también contribuir a la eficacia del producto.

Los estudios de unión a la globulina unida a la hormona sexual humana (SHBG) y receptores, como así también los estudios realizados en animales y seres humanos, han mostrado que tanto el norgestimato (NGM) como el NGMN, el principal metabolito sérico del NGM luego de la administración oral, exhiben una actividad progestacional alta con una androgenicidad intrínseca mínima, que ilustra la acción selectiva de EVRA®. El norelgestromina administrado por vía transdérmica, en combinación con el EE, no contrarresta los aumentos inducidos por el estrógeno de la SHBG, produciendo niveles menores de testosterona libre en suero en comparación con la admisión.

Los siguientes beneficios para la salud no anticonceptivos relacionados con el uso de anticonceptivos hormonales combinados están respaldados por estudios epidemiológicos en los que se utilizaron grandes cantidades de formulaciones anticonceptivas hormonales que contenían estrógeno con dosis que excedían los 35 microgramos de EE o 50 microgramos de mestranol.

### *Efectos sobre la menstruación:*

- mayor regularidad del ciclo menstrual
- menor pérdida de sangre y menor incidencia de anemia por deficiencia de hierro
- menor incidencia de dismenorrea

### *Efectos relacionados con la inhibición de la ovulación:*

- menor incidencia de quistes ováricos funcionales
- menor incidencia de embarazos ectópicos

*Otros efectos:*

- menor incidencia de fibroadenomas y enfermedad fibroquística mamaria
- menor incidencia de enfermedad inflamatoria pélvica aguda
- menor incidencia de cáncer de endometrio
- menor incidencia de cáncer de ovario

## **PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

### Absorción

Después de la aplicación de EVRA, tanto el NGMN como el EE aparecen rápidamente en el suero, alcanzan una meseta en aproximadamente 48 horas y se mantienen en un estado de equilibrio aproximado durante todo el período de uso. Las concentraciones  $C_{ss}$  para NGMN y EE durante una semana de uso del parche son aproximadamente 0,8 ng/ml y 50 pg/ml, respectivamente, y por lo general son consistentes con todos los estudios y sitios de aplicación.

La absorción de NGMN y EE después de la aplicación de EVRA en el abdomen, glúteos, parte externa y superior del brazo y parte superior del torso (excluyendo las mamas) se evaluó en un estudio de diseño cruzado. Los resultados de este estudio indicaron que  $C_{ss}$  y AUC para los glúteos, parte superior del brazo y torso para cada analito fueron equivalentes. Los requisitos estrictos de bioequivalencia para el AUC no se cumplieron en este estudio para el abdomen. Sin embargo, en un estudio farmacocinético separado, de aplicación múltiple, de grupos paralelos,  $C_{ss}$  y AUC para los glúteos y el abdomen no fueron estadísticamente diferentes. En un estudio de rango de dosis, EVRA produjo una efectiva supresión de la ovulación cuando se aplica en el abdomen. Por lo tanto, los cuatro sitios son terapéuticamente equivalentes.

La absorción de NGMN y EE después de la aplicación de EVRA se estudió conforme a las condiciones halladas en un centro para el cuidado de la salud (sauna, hidromasaje, cinta de caminar y otros ejercicios aeróbicos) y en un baño de agua fría. Los resultados indicaron que para NGMN no existieron efectos significativos del tratamiento en  $C_{ss}$  o AUC al compararlos con el uso normal. Para EE se observaron leves aumentos debido a trotadoras y otros ejercicios aeróbicos. No hubo efecto significativo del agua fría en estos parámetros.

Los resultados de un estudio de EVRA del uso prolongado de un solo parche anticonceptivo durante 7 días y 10 días indicaron que las  $C_{ss}$  blanco de NGMN y EE se mantuvieron durante 3 días de uso prolongado de EVRA (10 días). Estos descubrimientos sugieren que la eficacia clínica se mantendría incluso si se saltara un cambio programado durante un máximo de 2 días completos.

### Distribución

El NGMN y norgestrel (un metabolito sérico de NGMN) tienen una gran unión (> 97%) a las proteínas séricas. El NGMN se une a la albúmina y no a SHBG, mientras que el norgestrel se une principalmente a SHBG, lo que limita su actividad biológica. El EE se une en gran medida a la albúmina sérica.

### Metabolismo

Debido a que EVRA se aplica por vía transdérmica, se evita el metabolismo de primer paso (por el tracto gastrointestinal y/o hígado) del NGMN y el EE que podría esperar luego de la administración oral. Se produce el metabolismo hepático del NGMN y los metabolitos incluyen norgestrel, que se une en gran medida a SHBG, y diversos metabolitos hidroxilados y conjugados. El EE también se metaboliza a diversos productos hidroxilados y sus conjugados de sulfato y glucurónido.

### Eliminación

Después del retiro de los parches, la cinética de eliminación del NGMN y el EE fueron consistentes en todos

los estudios con valores de vida media de aproximadamente 28 horas y 17 horas, respectivamente. Los metabolitos de NGMN y EE se eliminan por las vías renal y fecal.

#### **INCOMPATIBILIDADES**

A fin de evitar interferencias con las propiedades adhesivas de EVRA no deben aplicarse cremas, lociones o polvos en el área de la piel) donde vaya a ponerse el parche transdérmico EVRA®

#### **INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN**

Aplicar de inmediato después de retirarlo del envase protector.

Después de remover el parche usado, éste debe doblarse por la mitad, con la cara adhesiva unida, de manera que la membrana de liberación no quede expuesta. El parche doblado debe ser colocado en un recipiente resistente, preferiblemente con tapa resistente a niños y el recipiente eliminado en la basura. No se deben arrojar los parches usados por el inodoro. Mantener fuera del alcance de los niños.

#### **PRESENTACIÓN:**

3 parches transdérmicos.

#### **VIDA UTIL**

24 MESES

**FABRICADO POR:** LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, Lohmann Strasse 2, Andernach, Alemania  
**PARA:** GEDEON RICHTER Plc., Gyömrői út 19-21. 1103 Budapest – Hungría

#### **IMPORTADO POR:**

Gedeon Richter Chile SpA, Dr. Manuel Barros Borgoño # 187,  
Providencia, Santiago – Chile

#### **CONSULTAS:**

SIT: Servicio de Información Telefónica: (02) 29642177 – ó escriba a: [INFO@grchile.cl](mailto:INFO@grchile.cl)