

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

EVRA® SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO Norelgestromina 6 mg; Etinilestradiol 600 mcg Parche transdérmico

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 NGMN y 600 microgramos de EE.

Cada parche transdérmico EVRA® tiene un área de superficie de contacto de 20 cm² 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 a la aprobado en el registro sanitario

INDICACIONES

Anticoncepción femenina.

EVRA® está destinado a mujeres en edad fértil. La seguridad y eficacia se ha establecido en mujeres de 18 a 45 años.

La decisión de prescribir EVRA® debe tener en cuenta los factores de riesgo actuales de cada mujer, en particular los de tromboembolismo venoso (TEV), y cómo se compara el riesgo de TEV con EVRA® con otros CHC (ver secciones Contraindicaciones y advertencias y Precauciones).

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 EVRA® o 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.

Dosificación.

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

Solo se debe usar un parche a la vez. El parche EVRA® no debe cortarse, dañarse ni alterarse de ninguna manera. Si el parche EVRA se corta, se daña o se altera, 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 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 despegaba en los bordes o se desprende completamente y permanece despegado, se produce una administración insuficiente de la droga.

Si EVRA® permanece inclusive parcialmente despegado:

- **Por 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 retrasan los siguientes Días de Cambio del parche EVRA:

- **al comienzo de cualquier ciclo de parches (Semana Uno/ Día 1):** Es posible que la usuaria no esté protegida contra el embarazo. El usuario debe aplicar el primer parche del nuevo ciclo tan pronto como se recuerde. Ahora hay un nuevo “Día de Cambio” y un nuevo “Día 1”. Deberá usar otro método anticonceptivo no hormonal al mismo tiempo durante los primeros 7 días del nuevo ciclo. Si ha estado expuesta a relaciones sexuales durante este período prolongado sin parches, se debe considerar la posibilidad de embarazo.
- **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.

- **al final del ciclo (Semana Cuatro/ Día 22):**

- si el parche EVRA no se ha retirado al comienzo de la Semana 4 (Día 22), debe retirarse lo antes posible. El próximo ciclo debe comenzar en el habitual "Día de Cambio", que es el día después del Día 28. No son necesarias 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.

Cambiar de un anticonceptivo oral combinado

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 sangrado por privación, se debe usar un anticonceptivo no hormonal simultáneamente durante 7 días. Si han transcurrido más de 7 días desde que se tomó el último comprimido anticonceptivo oral combinado activo, es posible que la paciente haya ovulado. Se debe indicar al paciente que consulte al médico antes de iniciar el tratamiento con EVRA. Si ha tenido relaciones sexuales durante este período prolongado sin parches, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Cambiar de un método progestágeno puro.

La mujer puede cambiar cualquier día de la píldora de progestágeno (de un implante el día de su extracción, de un inyectable cuando sería la próxima inyección), pero se debe usar un método anticonceptivo de barrera de respaldo durante los primeros 7 días.

Úselo después del parto

Las usuarias que decidan no amamantar deben comenzar la terapia anticonceptiva con EVRA no antes de las 4 semanas posteriores al parto. Al comenzar más tarde, se debe aconsejar a la mujer que use adicionalmente un método de barrera durante los primeros 7 días. Sin embargo, si ya se han producido relaciones sexuales, se debe excluir el embarazo antes del inicio real de la EVRA o si la mujer tiene que esperar a su primer período menstrual (ver "Embarazo y lactancia" y "Advertencias y precauciones – 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 puede tener lugar dentro de los 10 días posteriores a un aborto inducido o espontáneo.

Si tienes un aborto inducido o un aborto espontáneo a las 20 semanas de gestación o después, puedes comenzar con EVRA a los 21 días después del aborto o el primer día de la primera

menstruación espontánea, lo que ocurra primero. Se desconoce la incidencia de la ovulación el día 21 después de un aborto (a las 20 semanas de gestación).

Sangrado intermenstrual o manchado

En el caso de sangrado intermenstrual o manchado (sangrado que ocurre durante el uso de EVRA) se debe continuar con el tratamiento. Este tipo de sangrado suele desaparecer después de los primeros ciclos. Si el sangrado intermenstrual persiste, se debe considerar una causa distinta al uso de EVRA.

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

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 adherencia del parche se evaluó indirectamente utilizando porcentajes de reemplazo para el desprendimiento completo y parcial del parche. La experiencia con más de 70.000 parches EVRA utilizados como anticonceptivos durante los ciclos 613 mostró que el 4,7% de los parches se reemplazaron debido a un desprendimiento (1,8%) o a un desprendimiento parcial (2,9%). De manera similar, en un pequeño estudio sobre el uso de parches en condiciones de ejercicio físico y temperatura y humedad variables, menos del 2% de los parches fueron reemplazados debido a la muda total 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 menarquia.

Pacientes de edad avanzada

No se encuentra diseñado para ser utilizado en mujeres post-menopáusicas.

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

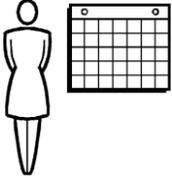
Para alcanzar la máxima efectividad anticonceptiva, EVRA debe ser utilizado exactamente como es indicado. Instrucciones completas para facilitar la orientación de los pacientes sobre el uso adecuado del sistema se pueden encontrar en la Etiqueta Detallada para el Paciente.

Descripción general del sistema anticonceptivo transdérmico

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 esperado 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 usando EVRA por **primera vez**, debe **esperar hasta el día en que comience su período menstrual**. Se puede utilizar tanto en el Primer Día de Iniciación como en el Domingo de Iniciación (ver más abajo). El día que te apliques el primer parche será el día 1. Su "Día de cambio de parche" será ese día de cada semana.

ELIJA UNA OPCIÓN



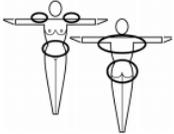
Inicio Primer día
o

Inicio Domingo

o

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.

Aplicación del parche EVRA

El sobre es abierto tirando a lo largo del borde utilizando los dedos. Una esquina del parche es tomada firme 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.

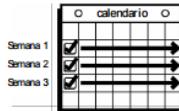




Se coloca el parche sobre la piel y se retira la otra mitad de la hoja. La paciente debe presionar firmemente el parche con la palma de la mano durante 10 segundos, asegurándose de que los bordes se adhieran bien. Debe revisar su parche todos los días para asegurarse de que esté colocado.



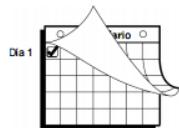
El parche es utilizado durante 7 días (una semana). En el "Día de Cambio del Parche", Día 8, el parche utilizado es removido y uno nuevo es inmediatamente aplicado. El parche utilizado aún contiene algunas hormonas activas – debe ser descartado doblándolo a la mitad cuidadosamente de manera que quede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



Se aplica un parche en la segunda semana (día 8) y de nuevo en la tercera semana (día 15), en el habitual "día de cambio de parche". Los cambios de parches deben ocurrir en cualquier momento durante el Día de Cambio. Se deben aplicar parches consecutivos de EVRA en un nuevo sitio de la piel para evitar posibles irritaciones, aunque se puede mantener en el mismo sitio anatómico



La cuarta semana es sin parche (del día 22 al día 28), completando así el ciclo de control de la natalidad de cuatro semanas. Se espera sangrado durante este tiempo.



Comience el próximo ciclo de cuatro semanas aplicando un nuevo parche en el "Día de cambio de parche" habitual, el día después del día 28, sin importar cuándo comience o termine su período menstrual.

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 privación, manchado y amenorrea son razones frecuentes para que las pacientes discontinúen los anticonceptivos hormonales. En los casos de hemorragia por privación, 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 periodo 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 periodo. 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 periodo, ella debe continuar utilizando sus parches anticonceptivos.
3. Si la mujer se ha adherido al régimen prescrito y hay ausencia de dos periodos 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
- Presión arterial sistólica de ≥ 160 mm Hg ó presión arterial diastólica ≥ 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
- Pacientes que recibieron combinaciones de fármacos con paritaprevir/ritonavir, ombitasvir y dasabuvir, combinaciones de fármacos con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (ver sección Interacciones).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Tabaquismo y edad

Fumar cigarrillos aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares graves por el uso de anticonceptivos hormonales. Este riesgo aumenta con la edad, especialmente en las mujeres mayores de 35 años, y con el número de cigarrillos fumados. Por esta razón, las mujeres mayores de 35 años que fuman no deben usar anticonceptivos hormonales, incluido el EVRA.

Peso corporal ≥ 90 kg

Los análisis de los datos de fase III sugieren que la EVRA puede ser menos eficaz en usuarios con un peso corporal de $90 \geq$ kg que en usuarios 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 sangrado vaginal anormal no diagnosticado, persistente o recurrente, se deben tomar las medidas adecuadas para excluir la posibilidad de malignidad.

Cuando EVRA se usó correctamente en ensayos clínicos, la probabilidad de quedar embarazada fue menos del 1% en el primer año de uso. La probabilidad 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:

- 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 de enfermedad arterial, como tabaquismo, hiperlipidemia, hipertensión (valor de presión arterial sistólica persistente de $140 \geq$ mmHg o presión arterial diastólica de $90 \geq$ mmHg) u obesidad
- Migraña severa sin aura
- Diabetes mellitus
- Depresión severa o antecedentes de dicha condición
- Presencia o antecedentes de coleditiasis
- 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 hallado 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 mayor en el primer año de uso. También hay algunas pruebas de que el riesgo de

TEV cuando se reinicia un ACV después de ≥ 4 semanas de interrupción es al menos tan alto como el riesgo de TEV cuando se inicia inicialmente un ACV.

Se llevaron a cabo estudios epidemiológicos de casos y controles en los Estados Unidos utilizando datos de reclamaciones para evaluar el riesgo de TEV entre las mujeres de 15 a 44 años que usaron ORTHO EVRA (un parche transdérmico bioequivalente a EVRA) en comparación con las mujeres que usaron anticonceptivos orales que contenían 30-35 mcg de etinilestradiol (EE) y norelgestromin (NGM) o levonorgestrel (LNG). NGM es el profármaco de la norelgestromina, la progestina de EVRA. Estos estudios (consultar el Cuadro 1) utilizaron diseños ligeramente diferentes e informaron “odds ratios” que oscilaron entre 0,9 (lo que indica que no hubo aumento del riesgo) y 2,5 (que indica una duplicación aproximada del riesgo). Un estudio (i3 Ingenix) incluyó la revisión de la historia clínica del paciente para confirmar la aparición de TEV. Se realizaron dos estudios utilizando diferentes bases de datos utilizando el Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP) con anticonceptivos orales que contenían LNG como comparador.

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

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

^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

Al igual que con cualquier anticonceptivo hormonal combinado, el médico debe estar alerta a las manifestaciones tempranas de trastornos tromboembólicos (tromboflebitis, TEV que incluye embolia pulmonar, trastornos cerebrovasculares y trombosis de retina). Si se produce o se

sospecha de alguna de las manifestaciones anteriores, se debe suspender inmediatamente la EVRA.

Se ha informado de un aumento de dos a cuatro veces en el riesgo relativo de complicaciones tromboembólicas posquirúrgicas con el uso de anticonceptivos hormonales. El riesgo relativo de trombosis venosa en los usuarios que tienen condiciones predisponentes es el doble que en aquellos sin dicha condición médica. Si es posible, los anticonceptivos hormonales deben suspenderse al menos cuatro semanas antes y durante dos semanas después de la cirugía programada de un tipo asociado con un mayor riesgo de tromboembolismo y durante y después de la inmovilización prolongada. Dado que el período posparto o postaborto inmediato también se asocia con un mayor riesgo de tromboembolia, se deben iniciar los anticonceptivos hormonales como se describe en "Uso después del parto" y "Uso después del 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, la 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 diplopia, papiledema; o lesiones vasculares retinianas. Se deben tomar de inmediato medidas de diagnóstico y terapéuticas adecuadas.

Hipertensión

Se ha reportado un aumento en la presión arterial en algunas usuarias que toman anticonceptivos hormonales. Los estudios indican que este aumento es más probable en las usuarias de anticonceptivos hormonales de edad avanzada con un uso prolongado. Para muchas usuarias, la presión arterial alta volverá a la normalidad después de suspender los anticonceptivos hormonales. No hay diferencia en la aparición de hipertensión entre los usuarios anteriores y los que nunca los usaron. En tres ensayos de anticoncepción con EVRA (n = 1530, n = 819 y n = 748, respectivamente) los cambios medios desde el ingreso en la presión arterial sistólica y diastólica fueron inferiores a 1 mm de mercurio.

Las usuarias con hipertensión deben tener su condición bajo control antes de que se pueda iniciar la terapia anticonceptiva hormonal. La terapia anticonceptiva hormonal debe suspenderse si hay un aumento significativo persistente de la presión arterial (≥ 160 mmHg sistólica o ≥ 100 mmHg diastólica) y no se puede controlar adecuadamente. En general, las mujeres que desarrollan hipertensión durante la terapia anticonceptiva hormonal deben cambiarse a la terapia anticonceptiva no hormonal. Si otros métodos anticonceptivos no son adecuados, se puede continuar con la terapia anticonceptiva hormonal, combinada con la terapia antihipertensiva. Se recomienda un control regular de la presión arterial durante la terapia anticonceptiva hormonal.

Enfermedad Hepatobiliar

Los adenomas hepáticos benignos se asocian con el uso de anticonceptivos hormonales combinados. Las estimaciones indirectas han estimado que el riesgo atribuible está dentro del rango de 3,3 casos/100.000 para las usuarias, un riesgo que aumenta después de 4 años de uso o más, especialmente con anticonceptivos hormonales que contienen 50 microgramos o más de estrógeno. La ruptura de 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.

Se han reportado enfermedades de la vesícula biliar, como colecistitis y colelitiasis, 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.

Jaqueca

Al igual que con todos los anticonceptivos hormonales, los siguientes eventos requieren la interrupción 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.

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

El cloasma puede ocurrir ocasionalmente con el uso de anticonceptivos hormonales, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Los usuarios que son propensos al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras usan EVRA. El cloasma a menudo 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 periodo 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 de PK entre la administración transdérmica y la oral (ver "Propiedades farmacocinéticas – Anticonceptivos transdérmicos versus anticonceptivos orales").

Trastornos psiquiátricos

El estado de ánimo deprimido y la depresión son efectos indeseables bien conocidos del uso de anticonceptivos hormonales (ver sección Efectos secundarios y reacciones adversas). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo bien conocido para el comportamiento suicida y el suicidio. Se debe aconsejar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de cambios de humor y síntomas depresivos, incluso poco después de iniciar el tratamiento.

Comentado [HG1]: PRAC_recommendation_on_safety_signals_2018_10

Otro

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.

Comentado [HG2]: PSUSA/0000967/202009; EMA/CMDh/422444/2021 Acta de la reunión de los días 22 y 23 de junio de 2021

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 antiépilépticos (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 fármacos que inducen enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos o con los principios activos individuales que inducen estas enzimas deben utilizar temporalmente un método anticonceptivo de barrera adicional además de la EVRA, es decir, durante la administración concomitante del fármaco y hasta 28 días después de la interrupción.

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.

Algunos ejemplos de fármacos cuyos niveles plasmáticos pueden aumentar (debido a la inhibición del CYP) son:

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

Algunos ejemplos de fármacos cuyos niveles plasmáticos pueden estar disminuidos (debido a la inducción de glucuronidación) son:

- 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 co administradas, 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

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados por infecciones por el virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contenían ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron elevaciones de las transaminasas (ALT) superiores a 5 veces el límite superior de lo normal (LSN) significativamente más frecuentes en las mujeres que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (CHC). Además, también en pacientes tratados con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, se observaron elevaciones de ALT en mujeres que utilizaban fármacos que contenían etinilestradiol, como los CHC (ver sección Contraindicaciones).

Por lo tanto, las usuarias de EVRA deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (p. ej., anticoncepción con progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de comenzar la terapia con estos regímenes de medicamentos combinados. La EVRA se puede reiniciar 2 semanas después de la finalización del tratamiento con estos regímenes de medicamentos combinados.

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.

Comentado [HG3]: Científico conclusions_CMA-EE_en_PSUSA-00000679-202111

- Las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), el colesterol total (Total-C), las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y los triglicéridos pueden aumentar ligeramente con EVRA, mientras que la relación LDL-C/HDL-C puede permanecer sin cambios.
- La tolerancia a la glucosa puede reducirse.
- 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 suplementario periconcepcionalmente.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

EVRA está contraindicado para su uso durante el embarazo.

Los estudios epidemiológicos no han revelado un mayor riesgo de defectos congénitos en los niños nacidos de mujeres que han usado anticonceptivos hormonales antes del embarazo. Los estudios más recientes tampoco indican un efecto teratogénico, especialmente con respecto a las anomalías cardíacas y los defectos de reducción de las extremidades, cuando los anticonceptivos hormonales se toman inadvertidamente durante el embarazo temprano.

Si se produce un embarazo durante el uso de EVRA, éste debe suspenderse inmediatamente.

Se debe tener en cuenta el aumento del riesgo de TEV durante el período posparto al reiniciar la EVRA (ver secciones Dosis y método de administración y Advertencias y precauciones).

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 EVRA u 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 norelgestromin/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 norelgestromin/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 del fármaco notificadas durante los ensayos clínicos fueron síntomas mamarios, dolor de cabeza, trastorno del lugar de aplicación y náuseas. Los eventos más comunes que condujeron a la interrupción fueron la reacción en el lugar de aplicación, los síntomas de la mama (incluyendo molestias en la mama, congestión mamaria y dolor en la mama en las mujeres), náuseas, dolor de cabeza y labilidad emocional.

Las reacciones adversas notificadas por el $\geq 1\%$ 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^{1,2}

	EVRA[®] (n=3322)	Mercilon³ (n=641)	Triphasil⁴ (n=602)
Clasificación por órganos y sistemas			
Reacción adversa	%	%	%

Investigaciones			
Aumento de peso	2,7%	1,4%	3,0%
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	21,0%	23,7%	22,1%
Mareos	3,3%	1,6%	4,5%
Migraña	2,7%	3,4%	2,5%
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	16,6%	5,9%	17,9%
Dolor abdominal ⁵	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%
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo			
Acné	2,9%	3,6%	3,7%
Prurito	2,5%	0,8%	0,2%
Irritación de la piel	1,1%	0,2%	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			
Espasmos musculares	2,1%	1,1%	2,5%
Infecciones e infestaciones			
Infección vaginal por levaduras ⁶	3,9%	3,9%	5,3%
Trastornos generales y condiciones relacionadas con el lugar de administración			
Trastorno en el lugar de la aplicación ⁷	17,1%	No aplica	No aplica
Fatiga	2,6%	1,6%	3,2%
Malestar	1,1%	0,8%	0,3%
Trastornos del sistema reproductor y mamas			
Síntomas mamarios ⁸	22,4%	9,0%	6,1%
Dismenorrea	7,8%	3,9%	7,3%
Sangrado vaginal y trastornos menstruales ⁹	6,4%	5,0%	3,7%
Espasmo uterino	1,9%	0,5%	2,2%
Secreción vaginal	1,9%	1,9%	0,7%
Trastornos psiquiátricos			
Trastornos del humor, afecto y ansiedad ¹⁰	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®, 2 Mercilon y 3 Triphasil) no registraron en la base de datos las fechas de inicio de la medicación de estudio. Estas 13 mujeres (8 de las cuales tuvieron al menos un evento adverso) fueron excluidas ya que no se pudo determinar si sus eventos adversos eran 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 preferidos 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 notificadas por el < 1% de los sujetos tratados con EVRA en Tres Ensayos Clínicos Fase III^{11,12}

Clasificación por órganos y sistemas
Reacción adversa
Investigaciones
Aumento de la presión arterial, trastornos lipídicos ¹³
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Embolia pulmonar
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo
Cloasma, Dermatitis por contacto, Eritema
Trastornos generales y afecciones relacionadas con el lugar de administración
Retención de líquidos ¹⁴
Trastornos hepatobiliares
Colecistitis
Trastornos del sistema reproductor y mamas
Galactorrea, Secreción genital, Síndrome premenstrual, Sequedad vulvovaginal
Trastornos psiquiátricos
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 en la base de datos las fechas de inicio de la medicación de estudio. Estas 13 mujeres (8 de las cuales tuvieron al menos un evento adverso) fueron excluidas ya que no se pudo determinar si sus eventos adversos eran emergentes del tratamiento o no.
13. El término general “trastornos lipídicos” está compuesto por los términos preferidos de aumento del 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 comunes	≥1/10
Frecuente	≥1/100 y <1/10
Raro	≥1/1.000 y < 1/100
Raro	≥1/10.000 y <1/1.000
Muy raro	< 1/10.000 incluyendo informes aislados
Desconocido	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

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

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	
Investigaciones	
<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
Trastornos cardíacos	
<i>Muy rara</i>	Infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy rara</i>	Hemorragia cerebral, Accidentes cerebrovasculares ¹⁵ , Disgeusia, Hemorragia intracraneana, Accidente cerebrovascular hemorrágico, Migraña con aura, Hemorragia subaracnoidea
Trastornos oculares	
<i>Muy rara</i>	Intolerancia a las lentes de contacto
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Muy rara</i>	Trombosis pulmonar ¹⁶
Trastornos gastrointestinales	
<i>Muy rara</i>	Colitis
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneo	
<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
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
<i>Muy rara</i>	Hiperglucemia, aumento del apetito, Resistencia a la insulina
Infecciones e infestaciones	
<i>Muy rara</i>	Rash pustular
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de los procedimientos	
<i>Muy rara</i>	Complicación con las lentes de contacto
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incl. quistes y pólipos)	
<i>Muy rara</i>	Cáncer de mamas, Cáncer de mamas estadio IV, Carcinoma de cuello del útero, Fibroadenoma mamario, Adenoma hepático, Neoplasia hepática, Leiomioma uterino
Trastornos vasculares	

<i>Muy rara</i>	Trombosis arterial ¹⁷ , Hipertensión, Crisis hipertensiva, Trombosis ¹⁸ , Trombosis venosa ¹⁹
Trastornos generales y condiciones relacionadas con el lugar de la administración	
<i>Rara</i>	Reacciones en el lugar de la administración ²⁰
<i>Muy rara</i>	Edema facial, Irritabilidad, Edema localizado, Edema periférico, Edema con fovea
Trastornos del sistema inmunológico	
<i>Muy rara</i>	Reacción anafiláctica, Hipersensibilidad
<i>Desconocido</i>	Exacerbación de los síntomas del angiedema hereditario y adquirido.
Trastornos hepatobiliares	
<i>Muy rara</i>	Colelitiasis, Colestasis, Lesión hepática, Ictericia colestática
Trastornos del sistema reproductor y mamas	
<i>Rara</i>	Amenorrea
<i>Muy rara</i>	Masa en mamas, displasia del cuello uterino, Hipomenorrea, Menometrorragia, Oligomenorrea, Supresión de la lactancia.
Trastornos psiquiátricos	
<i>Muy rara</i>	Ira, Trastorno emocional, Frustración

¹⁵ 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 trombótico, 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.

¹⁶ El término general "trombosis pulmonar" está compuesto por los términos preferidos de trombosis pulmonar y trombosis de la arteria pulmonar.

¹⁷ 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 iliaca, trombo intracardiaco y oclusión de la arteria de la retina.

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

¹⁹ El término general "trombosis venosa" se compone de los términos preferidos de oclusión de la vena retiniana, trombosis venosa 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 porta, 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.

²⁰ El término general "reacciones en el sitio de administración" se compone de los términos preferidos de quemadura en el sitio de aplicación, sequedad en el sitio de aplicación, cicatriz en el sitio de aplicación, hematoma en el sitio de aplicación, reacción fotosensible en el sitio de aplicación, descamación en el sitio de aplicación, descamación en el sitio de aplicación, hinchazón en el sitio de aplicación, costras en el sitio de aplicación, parestesia en el sitio de aplicación, calor en el sitio de aplicación, sangrado en el lugar de aplicación, inflamación en el lugar de aplicación, pústulas en el sitio de aplicación (que se desplazan debido a infecciones e infestaciones de SOC), induración del sitio de aplicación, atrofia del sitio de aplicación, excoriación del sitio de aplicación, molestias en el sitio de aplicación, anestesia en el sitio de aplicación, infección en el sitio de aplicación, úlcera en el sitio de aplicación, eccema en el sitio de aplicación, nódulo en el sitio de aplicación, secreción en el sitio de aplicación, absceso en el sitio de aplicación, masa en el sitio de aplicación, erosión en el sitio de aplicación y olor en el sitio de 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 FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, progestágenos y estrógenos, preparados a dosis fijas, código ATC: GO3AA13.

Mecanismo de acción

EVRA actúa mediante el mecanismo de supresión de la gonadotropina por las acciones estrogénicas y progestacionales del etinilestradiol (EE) y norelgestromin (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 sobre la unión y los receptores de globulina unidos a hormonas sexuales humanas (SHBG), así como los estudios en animales y humanos, han demostrado que tanto la norgestimación (NGM) como la NGMN, el principal metabolito sérico de la NGM después de la administración oral, exhiben una alta actividad progestacional con una androgenicidad intrínseca mínima. lo que ilustra la acción selectiva de EVRA. La norelgestromina administrada por vía transdérmica, en combinación con EE, no contrarresta los aumentos de SHBG inducidos por estrógenos, produciendo niveles más bajos de testosterona libre sérica en comparación con el ingreso.

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:

- Aumento de la regularidad del ciclo menstrual
- Reducción de la 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

Efectos farmacodinámicos

Estudios Clínicos

En todo el mundo se realizaron tres ensayos de anticonceptivos que involucraron a 4578 mujeres para 31.026 ciclos. En estos ensayos, 3319 mujeres recibieron EVRA y 1248 mujeres recibieron uno de los dos anticonceptivos orales, uno contenía levonorgestrel/EE o uno que contenía desogestrel/EE. Los resultados de estos ensayos mostraron que la eficacia de EVRA fue similar a la de los anticonceptivos orales.

Se realizaron análisis exploratorios para determinar si las características poblacionales de edad, raza y peso se asociaban con el embarazo en estudios de Fase III (n = 3319). Los análisis no indicaron ninguna asociación de la edad y la raza con el embarazo. Con respecto al peso, 5 de los 15 embarazos reportados con EVRA ocurrieron en mujeres con un peso corporal basal de ≥ 90 kg, que constituyó el $<3\%$ de la población estudiada. Por debajo de los 90 kg no hubo asociación entre el peso corporal y el embarazo. Si bien solo el 10-20% de la variabilidad en los datos farmacocinéticos puede explicarse por el peso (ver *-Propiedades farmacocinéticas : efectos de la edad, el peso corporal y el área de superficie corporal*), la mayor proporción de embarazos entre las mujeres de 90 kg o más fue estadísticamente significativa y sugiere que EVRA puede ser menos efectiva para estas mujeres.

Un estudio multicéntrico de selección de la dosis para EVRA mostró que EVRA inhibió la ovulación de la misma medida que el anticonceptivo oral comparador. El perfil de sangrado de EVRA en este estudio fue similar al del anticonceptivo oral en todos los ciclos. Además, el cumplimiento de los usuarios con la dosificación de EVRA fue significativamente mejor que el observado con el anticonceptivo oral.

Entre más de 3.000 mujeres que utilizaron EVRA durante un máximo de 13 ciclos, el cambio medio en el peso corporal desde la admisión hasta el final del tratamiento fue un aumento de 0,3 kg. En un ensayo controlado con placebo de 9 ciclos, no hubo diferencias entre EVRA y placebo en el cambio de peso corporal medio desde el ingreso hasta el final del tratamiento.

Los estudios farmacocinéticos con EVRA demostraron una cinética de eliminación consistente con NGMN y EE con una vida media de aproximadamente 28 horas y 17 horas, respectivamente. Un ensayo clínico evaluó el regreso de la función del eje hipotalámico-pituitario-ovárico posterior a la terapia y halló que los valores medios de FSH, LH y estradiol, a pesar de que se

suprimieron durante la terapia, casi regresaron a los valores basales durante las 6 semanas posteriores a la terapia. Por lo tanto, se anticipa que luego de la discontinuación del tratamiento de EVRA, el regreso de la fertilidad será rápido aproximándose al observado con los anticonceptivos orales.

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 permanecen en un estado aproximado de equilibrio durante todo el período de uso. Las concentraciones de CSS para NGMN y EE durante una semana de uso del parche son de aproximadamente 0,8 ng/mL y 50 pg/mL, respectivamente, y generalmente 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 aplicó 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 el norgestrel (un metabolito sérico del NGMN) tienen una gran unión (>97%) a las proteínas séricas. La NGMN se une a la albúmina y no a la SHBG, mientras que el norgestrel se une principalmente a la SHBG, lo que limita su actividad biológica. La EoE se une fuertemente 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.

Linealidad/No-Linealidad

En estudios de dosis múltiples, se encontró que CSS y AUC para NGMN y EE aumentaron ligeramente con el tiempo en comparación con la semana 1 del ciclo 1. En un estudio de tres ciclos, estos parámetros farmacocinéticos alcanzaron condiciones de estado estacionario durante las tres semanas del Ciclo 3. Estas observaciones indican una cinética lineal de NGMN y EE a partir del uso de EVRA.

Anticonceptivos Transdérmicos versus Orales

Los perfiles farmacocinéticos de los anticonceptivos transdérmicos y orales combinados son diferentes y se debe tener cuidado al realizar una comparación directa de estos parámetros farmacocinéticos.

En un estudio en el que se comparó la EVRA con un anticonceptivo oral que contenía NGM 250 mcg/EE 35 mcg, los valores de C max fueron 2 veces más altos para NGMN y EE en sujetos que recibieron el anticonceptivo oral en comparación con EVRA, mientras que la exposición total (AUC y C_{ss}) fue comparable en sujetos tratados con EVRA. La variabilidad intersujeto (%CV) para los parámetros de PK después de la liberación de EVRA fue mayor en relación con la variabilidad determinada del anticonceptivo oral.

En un estudio en el que se comparó ORTHO EVRA (un parche transdérmico con un perfil PK similar al EVRA) con un anticonceptivo oral que contenía NGM 250 mcg/EE 35 mcg, la exposición total a NGMN y EE (AUC y C_{ss}) fue mayor en los sujetos tratados con ORTHO EVRA durante el ciclo 1 y el ciclo 2 en comparación con la de los anticonceptivos orales. mientras que los valores de C_{max} fueron mayores en las pacientes a las que se les administró el anticonceptivo oral. En condiciones estables, el AUC₀₋₁₆₈ y el C_{ss} para la EE fueron aproximadamente un 55% y un 60% más altos, respectivamente, para el parche transdérmico, y el C_{max} fue aproximadamente un 35% más alto para el anticonceptivo oral. La variabilidad intersujeto (%CV) para los parámetros de PK después de la liberación de ORTHO EVRA fue mayor en relación a la variabilidad determinada del anticonceptivo oral.

La siguiente tabla muestra el cambio porcentual en las concentraciones (%CV) de los marcadores de actividad estrogénica sistémica (Globulina fijadora de corticosteroides [CBG], Globulina fijadora de hormonas sexuales [SHBG] y Globulina fijadora de corticosteroides [CBG-BC, capacidad de unión a globulina fijadora de corticosteroides])) desde el ciclo 1, día 1 hasta el ciclo 1, día 22. En general, el cambio porcentual en las concentraciones de CBG y CBG-BC fue similar para las usuarias de EVRA y anticonceptivos orales; el cambio porcentual en las concentraciones de SHBG fue mayor para las usuarias de EVRA en comparación con las mujeres que tomaban

anticonceptivos orales. Dentro de cada grupo, los valores absolutos de CBG, SHBG y CBG-BC fueron similares durante el Ciclo 1, Día 22 y el Ciclo 2, Día 22

Tabla 6: Cambio porcentual medio (%CV) en Concentraciones CBG, SHBG, y CBG-BC después de la administración de una vez al día de un Anticonceptivo Oral (conteniendo NGM 250 mcg/EE 35 mcg) durante Un Ciclo y Aplicación de EVRA durante Un Ciclo en Voluntarias Sanas.

Parámetro	ANTICONCEPTIVO ORAL (% de cambio desde el Día 1 al Día 22)	EVRA® (% de cambio desde el Día 1 al Día 22)
CBG	157 (33,4)	153 (40,2)
SHBG	200 (43,2)	334 (39,3)
CBG-BC	139 (34,8)	128 (36,3)

A pesar de las diferencias en los perfiles farmacocinéticos de EVRA y un anticonceptivo oral (que contiene NGM 250 mcg/EE 35 mcg), la actividad estrogénica, evaluada por síntesis de globulina hepática, fue similar cuando se evaluaron CBG y CBG-BC y mayor para EVRA® cuando se evaluó SHBG.

Se desconoce la relevancia clínica de la diferencia en el perfil farmacocinético (PK) y la respuesta farmacodinámica (PD) entre la liberación transdérmica y la oral.

Efectos de la Edad, Peso Corporal y Área de Superficie Corporal

Se evaluaron los efectos de la edad, el peso corporal, la superficie corporal y la raza en la farmacocinética de NGMN y EE en 230 mujeres sanas en nueve estudios farmacocinéticos de aplicaciones únicas de EVRA de 7 días. Tanto para la norelgestromina como para la EE, el aumento de la edad, el peso corporal y la superficie corporal se asociaron con ligeras disminuciones en los valores de CSS y AUC. Sin embargo, solo una pequeña fracción (1020%) de la variabilidad general en la farmacocinética de NGMN y EE después de la aplicación de EVRA puede estar asociada con alguno o todos los parámetros demográficos mencionados. No hubo efectos significativos de la raza con respecto a las mujeres caucásicas, hispanas y negras.-

INFORMACIÓN NO CLÍNICA

Los datos preclínicos no revelan ningún peligro especial para el ser humano en base a los estudios convencionales de seguridad, farmacología, toxicidad por dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción. Los estudios llevados a cabo para examinar los efectos dérmicos de EVRA® indican que este sistema no posee potencial para producir sensibilización y sólo causa una leve irritación cuando se lo aplica a la piel del conejo.

INCOMPATIBILIDADES

Para evitar interferencias con las propiedades adhesivas de EVRA, no se deben aplicar cremas, lociones o polvos en el área de la piel donde se va a aplicar el parche transdérmico de EVRA.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar a no más de 25°C.

Almacenar los parches en su envase protector dentro de su caja original.

No refrigerar ni congelar

Mantener alejado del alcance de los niños

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 3 parches en sobres individuales forrados

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.

ASPECTO DE EVRA Y CONTENIDO DEL ENVASE

EVRA® SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO
(NORELGESTROMINA/ ETINILESTRADIOL)

Cada sistema terapéutico transdérmico libera 203 mcg de norelgestromina y 34 mcg de Etinilestradiol cada 24 horas.

POSOLOGÍA: SEGÚN INDICACIÓN MÉDICA

ADVERTENCIAS:

Antes de usar el producto es importante leer el inserto incluido.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No almacenar los parches fuera de los sobres.

Almacenar a temperatura no mayor a 25°C protegido de luz.

No refrigerar ni congelar.

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 , Padre Mariano N°82 – Of 203, Providencia,
Santiago – Chile

ALMACENADO Y DISTRIBUIDO POR: Nova Leben Pharma spa, camino el cerro N°290,
Quilicura, Stgo. – Chile

TITULAR DEL REGISTRO EN CHILE:

GEDEON RICHTER CHILE SpA

Padre Mariano N°82 – of 203,

Providencia,

Santiago – Chile

Teléfono: +56 2 29462177

info.cl@gedeonrichter.com