



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **5890**

BUENOS AIRES, 30 AGO 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010597-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada EVRA / NORELGESTROMIN - ETINILESTRADIOL, Forma farmacéutica y concentración: PARCHE TRANSDÉRMICO con las concentraciones de 6mg de norelgestromin y 600microgramos de etinilestradiol, aprobada por Certificado N° 50.688.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad

S

S

S



DISPOSICIÓN N° 5890

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 402 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada EVRA / NORELGESTROMIN - ETINILESTRADIOL, Forma farmacéutica y concentración: PARCHE TRANSDÉRMICO con las concentraciones de 6 mg de norelgestromin y 600microgramos de etinilestradiol, aprobada por Certificado N° 50.688 y Disposición N° 1069/03, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., cuyos textos constan de fojas 303 a 401.

8,

5,



DISPOSICIÓN N° **5890**

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1069/03 los prospectos autorizados por las fojas 303 a 335, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

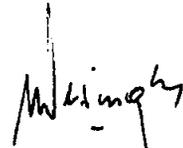
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.688 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010597-11-1

DISPOSICIÓN N° **5890**

nc


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

5

02



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**5.8.9.0**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.688 y de acuerdo a lo solicitado por la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: EVRA / NORELGESTROMIN - ETINILESTRADIOL, Forma farmacéutica y concentración: PARCHE TRANSDÉRMICO con las concentraciones de 6mg de norelgestromin y 600microgramos de etinilestradiol.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1069/03.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008791-02-7.-

S,

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0067/10.-	Prospectos de fs. 303 a 401, corresponde desglosar de fs. 303 a 335.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

5)

93



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

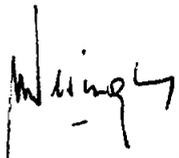
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 50.688 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes de ..30.AGO 2011

Expediente N° 1-0047-0000-010597-11-1

DISPOSICIÓN N° **5890**

nc


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROSPECTO

EVRA

Parche transdérmico de norelgestromin/etinil estradiol

Industria alemana

Venta bajo receta

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:

EVRA (fabricado por Lohmann Therapie-System AG (LTS)) es un parche transdérmico que contiene 6 mg de norelgestromin (NGMN) y 600 microgramos de etinil estradiol (EE).

Cada parche transdérmico EVRA tiene un área de superficie de contacto de 20 cm² y está diseñado para proveer una continua liberación de NGMN y de EE a la corriente sanguínea durante los 7 días que dura su uso.

Lista de Excipientes: Poliisobutileno, polibuteno, crospovidona, género de poliéster no tramado y lauril lactato.

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

La capa de soporte está compuesta por una película flexible de color beige que consiste en una capa externa pigmentada de polietileno de baja densidad y una capa interna de poliéster. Proporciona un soporte estructural y protege de las condiciones externas a la capa adhesiva media.

La capa media contiene un adhesivo de poliisobutileno/polibuteno, crospovidona, género de poliéster no tramado y lauril lactato como componentes inactivos. Los componentes activos en esta capa son las hormonas, norelgestromin y EE.

La tercera capa es el recubrimiento de liberación, el cual protege la capa adhesiva durante el almacenamiento y se remueve justo antes de la aplicación. Es una película transparente de tereftalato de polietileno (PET) con un recubrimiento de polidimetilsiloxano sobre la parte que se encuentra en contacto con la capa adhesiva media.

ACCION TERAPEUTICA:

Anovulatorio

INDICACIONES:

Anticoncepción hormonal

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS /PROPIEDADES:

Andrea Viehante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



Los anticonceptivos combinados inhiben la ovulación por múltiples mecanismos, siendo los principales la supresión de los niveles plasmáticos de las gonadotropinas hipofisarias FSH y LH y la inhibición del pico de LH que se produce en la mitad del ciclo menstrual. Además los aoc actúan espesando el moco cervical dificultando el paso de los espermatozoides a través del cuello uterino.

Los anticonceptivos combinados tienen acción farmacológica sobre una gran variedad de tejidos que presentan receptores para estrógenos y progesterona, tanto ginecológicos (mama, vagina, miometrio, endometrio, etc) como extraginecológicos (snc, hueso, riñón, hígado, piel, etc).

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 norelgestromin, el principal metabolito sérico del norgestimato luego de la administración oral, exhiben una actividad progestacional alta con una androgenicidad intrínseca mínima, que ilustra la acción selectiva de EVRA. El norelgestromin administrado por vía transdérmica, en combinación con el etinil estradiol, no contrarresta los aumentos inducidos por el estrógeno de la SHBG, produciendo niveles menores de testosterona libre en suero en comparación con la admisión.

Se llevaron a cabo tres ensayos anticonceptivos en los que participaron 4.578 mujeres durante 31.026 ciclos en todo el mundo. En estos ensayos, 3.319 mujeres recibieron EVRA y 1.248 mujeres recibieron uno de dos anticonceptivos orales: uno que contenía levonorgestrel/EE o uno que contenía desogestrel/EE. Los resultados de estos ensayos demostraron que la eficacia de EVRA es similar a la de los anticonceptivos orales.

Se efectuaron análisis exploratorios para determinar si en los estudios Fase III (n=3319) las características de edad, raza y peso de la población estaban asociadas con el embarazo. Los análisis no indicaron ninguna asociación de la edad y la raza con el embarazo. Con respecto al peso, 5 de los 15 embarazos informados con EVRA se registraron entre las mujeres con un peso corporal en la admisión de ≥ 90 kg, que constituía $< 3\%$ de la población del estudio. Por debajo de los 90 kg no hubo asociación entre el peso corporal y el embarazo. A pesar de que sólo el 10-20% de la variabilidad en los datos farmacocinéticos puede explicarse por el peso, la mayor proporción de embarazos entre mujeres de 90 kg o más fue estadísticamente significativa y sugiere que EVRA puede ser menos efectivo en estas mujeres.

Un estudio multicéntrico de selección de dosis para EVRA demostró que EVRA inhibía la ovulación en el mismo grado que el anticonceptivo oral que se usó para comparar. El perfil de hemorragia de EVRA en este estudio fue similar al de los anticonceptivos orales en todos los ciclos. Entre más de 3.000 mujeres que usaron EVRA durante un máximo de 13 ciclos, el cambio promedio en el peso corporal desde la admisión hasta el final del tratamiento fue un aumento de 0,3 kg. En un ensayo con control de placebo de 9 ciclos, no hubo diferencia entre EVRA y el placebo en el cambio medio del peso corporal desde la admisión hasta el final del tratamiento.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



Los estudios farmacocinéticos efectuados con EVRA demostraron una cinética de eliminación consistente para el norelgestromin y el 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 luego de la terapia y descubrió que los valores promedio de FSH, LH y estradiol, aunque suprimidos durante la terapia, volvieron a acercarse a los valores de la admisión durante las 6 semanas posteriores a la terapia.

FARMACOCINETICA:

Absorción

Después de la aplicación de EVRA, tanto el norelgestromin 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 norelgestromin 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 norelgestromin 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. 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 norelgestromin 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 (*treadmill*) y otros ejercicios aeróbicos) y en un baño de agua fría. Los resultados indicaron que para norelgestromin no existieron efectos significativos del tratamiento en C^{SS} o AUC al compararlos con el uso normal. 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 norelgestromin 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 norelgestromin y norgestrel (un metabolito sérico de norelgestromin) tienen una gran unión (> 97%) a las proteínas séricas. El norelgestromin 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 etinil estradiol se une en gran medida a la albúmina sérica.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



Biotransformación

Debido a que EVRA se aplica por vía transdérmica, se evita el metabolismo de primer paso (por el tracto gastrointestinal y/o hígado) del norelgestromin y el EE que podría esperar luego de la administración oral. Se produce el metabolismo hepático del norelgestromin y los metabolitos incluyen norgestrel, que se une en gran medida a SHBG, y diversos metabolitos hidroxilados y conjugados. El etinil estradiol 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 norelgestromin 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 norelgestromin y EE se eliminan por las vías renal y fecal.

Linealidad/ No Linealidad

En estudios de dosis múltiples, se halló que C^{SS} y AUC para el norelgestromin y el EE aumentaban ligeramente con el tiempo en comparación con la Semana 1 del Ciclo 1. En un estudio de tres ciclos, estos parámetros farmacocinéticos alcanzaron condiciones estables durante las tres semanas del Ciclo 3. Estas observaciones indican una cinética lineal del norelgestromin y el EE a partir del uso de EVRA.

Perfiles farmacocinéticos

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

En un estudio que comparó EVRA (*Producto EVRA: elaborado por Lohmann Therapie-System AG (LTS) es un parche transdérmico que contiene 6 mg de norelgestromin (NGMN) y 600 microgramos de etinil estradiol (EE)*) con un anticonceptivo oral que contenía NGM 250 µg/EE 35 µg, los valores de la C_{max} fueron de 2 veces mayor para NGMN y EE en pacientes a las que se les administró el anticonceptivo oral en comparación con EVRA, mientras que la exposición total (AUC and C_{ss}) fue comparable en pacientes tratadas con EVRA. La variabilidad intersujeto (%CV) para los parámetros PK después de la liberación de EVRA fue mayor en relación con la variabilidad determinada del anticonceptivo oral.

En un estudio que comparó ORTHO EVRA (*Producto de EE.UU – ORTHO EVRA: elaborado por ALZA Corporation, es un parche transdérmico que contiene 6 mg de norelgestromin (NGMN) y 750 microgramos de etinil estradiol (EE)*), un parche transdérmico con un perfil PK similar a EVRA, con un anticonceptivo oral que contenía NGM 250 µg/EE 35 µg, la exposición total para NGMN y EE (AUC y C_{ss}) fue mayor en pacientes tratadas con ORTHO EVRA tanto durante el Ciclo 1 como durante el Ciclo 2 en comparación con la del anticonceptivo oral, mientras que los valores C_{max} fueron más altos en pacientes a las que se les administró el anticonceptivo oral. Bajo condiciones estables, el AUC_{0-168} y C_{ss} para EE fueron aproximadamente 55% y 60% mayor, respectivamente, para el parche transdérmico, y la C_{max} fue alrededor de 35% mayor



para el anticonceptivo oral. La variabilidad intersujeto (%CV) para los parámetros PK después de la liberación de ORTHO EVRA fue mayor en relación con la variabilidad determinada del anticonceptivo oral.

En la siguiente tabla, se presentan el cambio porcentual en las concentraciones (%CV) de marcadores de la actividad estrogénica sistémica (Globulina de unión a Corticosteroides (CBG), Globulina de unión a Hormonas Sexuales (SHBG), y Globulina de unión a Corticosteroides-Capacidad de unión [CBG-BC,] del Ciclo 1, Día 1 al Ciclo 1, Día 22. En general, el cambio porcentual en concentraciones CBG y CBG-BC fueron similares para usuarias de ORTHO EVRA y de anticonceptivos orales; el cambio porcentual en concentraciones SHBG fueron mayores para las usuarias de ORTHO EVRA en comparación con las mujeres que toman anticonceptivos orales. Dentro de cada grupo, los valores absolutos para CBG, SHBG, y CBG-BC fueron similares durante el Ciclo 1, Día 22 y Ciclo 2, Día 22.

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

Parámetro	ANTICONCEPTIVO ORAL (% de cambio desde el Día 1 al Día 22)	ORTHO 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 PK de ORTHO EVRA y un anticonceptivo oral (que contiene NGM 250 µg/EE 35 µg), la actividad estrogénica, evaluada por la síntesis de globulina hepática, fue similar cuando se evaluó CBG y CBG-BC y mayor para ORTHO EVRA cuando se evaluó SHBG.

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

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

Los efectos de la edad, el peso corporal, el área de superficie corporal y la raza en la farmacocinética del norelgestromin y el EE se evaluaron en 230 mujeres sanas en nueve estudios farmacocinéticos de aplicaciones únicas de 7 días de EVRA®. Tanto para norelgestromin como para EE, el aumento de edad, peso corporal y área de superficie

Andrés Vigilante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



corporal se asociaron con disminuciones leves en los valores C^{SS} y AUC. No obstante, sólo una pequeña fracción (10-20%) de la variabilidad general en la farmacocinética de norelgestromin y EE después de la aplicación de EVRA® puede estar asociada con alguno o todos los parámetros demográficos mencionados. No hubo efectos significativos de raza con respecto a las mujeres de raza Caucásica, Hispánica y Negra.

POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION:

MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

EVRA debe aplicarse en la piel limpia, seca, sin pelo, sana e intacta en las nalgas, 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 en la piel enrojecida, irritada o cortada. Cada parche EVRA nuevo debe aplicarse en un nuevo sitio en la piel para ayudar a evitar la irritación, aunque pueden mantenerse dentro del mismo sitio anatómico.

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

Para prevenir la interferencia con las propiedades adherentes de EVRA, no se deben aplicar cosméticos, cremas, lociones, polvos u otros productos tópicos en el área de la piel donde se coloca o se colocará el parche EVRA.

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

POSOLOGÍA

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

Debe usarse solo un parche por vez.

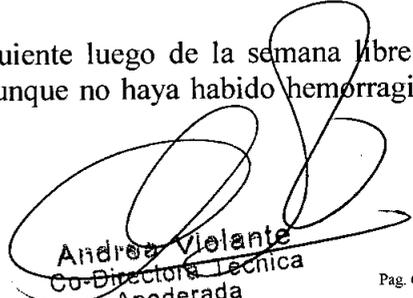
La anticoncepción con EVRA comienza el primer día de la menstruación. El día en que se aplica el primer parche (Día 1/Día de Inicio) determina los Días de Cambio posteriores. El Día de Cambio de parche será ese mismo día cada semana (Días del ciclo 8, 15, 22 y Día 1 del siguiente ciclo).

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 hemorragia o aunque la hemorragia no haya desaparecido aún.


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414



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, por lo que se debe usar un anticonceptivo no hormonal de manera concurrente durante 7 días. Al igual que con los anticonceptivos orales combinados, el riesgo de ovulación aumenta con cada día que pasa del período libre de anticonceptivo recomendado. Si la exposición coital ha sucedido durante un intervalo libre de parche tan extenso, se debe considerar la posibilidad de fertilización.

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 despega 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): la mujer debe tratar de volver a aplicarlo en el mismo lugar o reemplazarlo con un parche EVRA nuevo de manera inmediata. No se necesita un anticonceptivo adicional. El siguiente parche EVRA debe aplicarse en el "Día de Cambio" que corresponde.
- **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:** ella puede no estar protegida contra el embarazo. 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 re-aplicar 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 afloja o se cae con anterioridad. Si un parche no puede volverse a aplicar, se debe aplicar un nuevo parche inmediatamente. No deben utilizarse adhesivos o envolturas complementarias para mantener el parche EVRA en el lugar.

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

- **en el inicio de cualquier ciclo de parches (Semana 1/ Día 1):** la usuaria puede no estar protegida contra el embarazo. Debe aplicar el primer parche de su nuevo ciclo apenas lo recuerde. Ahora existe un nuevo "Día de Cambio de Parche" y un nuevo "Día 1". Se debe usar un anticonceptivo no hormonal de manera concurrente durante los primeros 7 días del nuevo ciclo. Si la exposición coital ha sucedido durante un intervalo libre de parche tan extenso, se debe considerar la posibilidad de fertilización.
- **en el medio del ciclo (Semana Dos/ Día 8 o Semana Tres/ Día 15):**

9
8)

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



- **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. Debe interrumpir el ciclo anticonceptivo actual e iniciar un nuevo ciclo de cuatro semanas colocando inmediatamente 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.
- **en el final del ciclo (Semana Cuatro/ Día 22):**
 - Si el parche EVRA no se remueve al principio de la Semana 4 (Día 22), debe removerse tan pronto como sea posible. El próximo ciclo debe iniciarse el "Día de Cambio" habitual, que es el día posterior al Día 28. No se necesita un anticonceptivo adicional.

AJUSTE DEL DÍA DE CAMBIO

Si la usuaria desea cambiar su Día de Cambio, debe completar su ciclo actual, removiendo el tercer parche EVRA el día adecuado. 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 DE UN ANTICONCEPTIVO ORAL

El tratamiento con EVRA debe comenzar el primer día de la hemorragia por privación. Si no tuviera dicha hemorragia dentro de los 5 días de la última píldora activa (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 la última píldora anticonceptiva oral activa, la paciente puede haber ovulado. Se la debe instruir para que consulte al médico antes de iniciar el tratamiento con EVRA. Si la exposición coital ha sucedido durante un intervalo libre de parche tan extenso, se debe considerar la posibilidad de fertilización.

USO DESPUÉS DEL NACIMIENTO

Las usuarias que no amamantan deben comenzar la terapia anticonceptiva con EVRA no antes de las 4 semanas después del nacimiento.

USO DESPUÉS DE UN ABORTO ESPONTÁNEO

Después de que se produce un aborto espontáneo antes de las 20 semanas de gestación, EVRA puede iniciarse inmediatamente. Si el uso de EVRA se inicia de inmediato, no se necesita un método anticonceptivo adicional. La ovulación puede ocurrir dentro de los 10 días de un aborto espontáneo.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



Después de que se produce un aborto espontáneo a las 20 semanas de gestación o después, EVRA puede iniciarse ya sea el Día 21 después del aborto espontáneo o el primer día de la primera menstruación espontánea, el primero de estos. Se desconoce la incidencia de ovulación el día 21 después del aborto espontáneo (a las 20 semanas de gestación).

HEMORRAGIA INTERMENSTRUAL O MANCHADO

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

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 debe 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 debe descartar la posibilidad de embarazo si la ausencia de la hemorragia por privación ocurre en 2 ciclos consecutivos.

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

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 PARCHÉ 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 los 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

Insuficiencia Renal – EVRA no ha sido estudiada 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 debe usarse bajo supervisión en esta población.

Insuficiencia Hepática – EVRA está contraindicado en esta población.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



Uso Geriátrico – No se usa en mujeres post-menopáusicas.

Uso Pediátrico – La seguridad y eficacia de EVRA se han establecido en mujeres desde los 18 años de edad.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

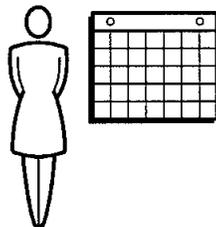
Para lograr una eficacia anticonceptiva máxima, EVRA® debe usarse exactamente según se indicó.

Resumen del Sistema Anticonceptivo Transdérmico

Este sistema utiliza un ciclo de 28 días, cuatro semanas. Un nuevo parche se aplica cada semana durante tres semanas - 21 días en total. La Semana 4 es libre de parche. Durante este tiempo se espera la hemorragia por privación.

Esto significa que todo parche nuevo debe aplicarse el mismo día de la semana. Este día se conoce como “Día de Cambio de Parche”. Por ejemplo, si el primer parche se aplica un lunes, todos los parches subsiguientes deben aplicarse los lunes.² Sólo se debe usar un parche por vez.

El día después de que finaliza la Semana 4, se inicia un nuevo ciclo de cuatro semanas mediante la aplicación de un nuevo parche. Bajo ninguna circunstancia debe haber un intervalo de más de 7 días libre de parche entre los ciclos de dosificación.



Si la mujer inicia el tratamiento con EVRA® por **primera vez**, debe **esperar hasta el día que comience su período menstrual**. Se puede elegir un inicio del Primer Día o un inicio en Día Domingo (ver a continuación). El día que ella se aplique su primer parche será el Día 1. Su “Día de Cambio de Parche” será ese día todas las semanas.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apostada
Mat. Nac. N° 11414



CHOOSE ONE OPTION:



First Day Start

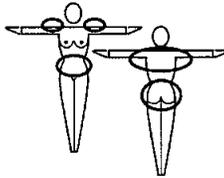
or

Sunday Start

- para **Inicio del Primer Día:** la paciente debe aplicar su primer parche durante las primeras 24 horas de su período menstrual. Si la terapia se inicia después del Día 1 del ciclo menstrual, debe usarse un anticonceptivo no hormonal (como por ejemplo un condón o diafragma) concurrentemente durante los primeros 7 días consecutivos del primer ciclo de tratamiento.

ó

para **Inicio en Día Domingo:** la mujer debe aplicar su primer parche el primer domingo después de que comience su período menstrual. Debe usar un anticonceptivo de respaldo sólo durante la primera semana de su primer ciclo. Si el período menstrual comienza un domingo, el primer parche debe aplicarse ese día, y no se necesita un anticonceptivo de respaldo.



Dónde aplicar el parche. El parche debe aplicarse en la piel limpia, seca, sana e intacta, en las nalgas, 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 la piel enrojecida, irritada o cortada, ni debe colocarse en las mamas.

Para prevenir la interferencia con las propiedades adherentes de EVRA®, no se deben aplicar cosméticos, cremas, lociones, polvos u otros productos tópicos en el área de la piel donde se coloca o se colocará el parche EVRA®.

Aplicación del parche EVRA®

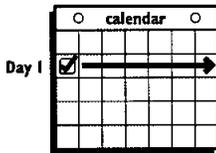


La bolsa de papel aluminio se abre cortándola por el borde con el uso de los dedos. Un extremo del parche se sostiene firmemente y se remueve suavemente de la bolsa de papel aluminio. Algunas veces los parches pueden adherirse al interior de la bolsa – la paciente debe tener cuidado de no remover accidentalmente el revestimiento transparente mientras remueve el parche. Luego se debe despegar la mitad del revestimiento protector transparente. La paciente debe evitar tocar la superficie adherente del parche).

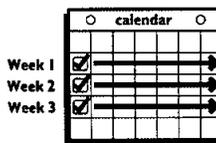
Andrea Vistante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



El parche se aplica sobre la piel y la otra mitad del revestimiento se remueve. La paciente debe presionar firmemente el parche con la palma de la mano durante 10 segundos, asegurándose de que los bordes se adhieran adecuadamente. Debe controlar su parche todos los días para asegurarse que esté adherido.



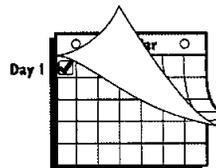
El parche se utiliza durante 7 días (una semana). El "Día de Cambio de Parche", el Día 8, se remueve el parche usado y se aplica inmediatamente uno nuevo. El parche usado todavía contiene algo de las hormonas activas - debe descartarse doblándolo cuidadosamente al medio de manera tal que se adhiera a sí mismo.



Se aplica un nuevo parche para la Semana 2 (Día 8) y nuevamente para la Semana 3 (Día 15), en el "Día de Cambio de Parche" habitual. Los cambios de parches pueden ocurrir en cualquier momento del Día de Cambio. Los parches EVRA® nuevo deben aplicarse en un nuevo sitio en la piel para ayudar a evitar la irritación potencial, aunque pueden mantenerse dentro del mismo sitio anatómico.



La Semana 4 es libre de parche (Día 22 a Día 28), de esta manera se completa el ciclo anticonceptivo de 4 semanas. Se espera que la hemorragia comience durante este período.



Se inicia un nuevo ciclo de 4 semanas mediante la aplicación de un nuevo parche en el "Día de Cambio de Parche" habitual, el día después del Día 28, sin tener en cuenta cuándo comienza o finaliza su período menstrual.

Bajo ninguna circunstancia debe haber un intervalo de más de 7 días libre de parche entre los ciclos de dosificación.

La adhesión del parche se evaluó de manera indirecta mediante 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 los 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.

Handwritten mark resembling a stylized 'D' or '9'.

Handwritten initials 'JA'.

Handwritten signature of Andrea Violante.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



Si el parche EVRA® se desprende parcial o completamente y permanece despegado, se produce una administración insuficiente de la droga.

Si el parche permanece inclusive parcialmente despegado:

- **durante menos de un día** (hasta 24 horas), la paciente debe tratar de volver a aplicarlo en el mismo lugar o reemplazarlo con un nuevo parche inmediatamente. No se necesita un anticonceptivo de respaldo. El "Día de Cambio de Parche" de la mujer seguirá siendo el mismo.
- **durante más de un día (24 horas o más) O si la paciente no está segura de cuánto tiempo ha estado despegado el parche**, ELLA PUEDE NO ESTAR PROTEGIDA CONTRA EL EMBARAZO. Debe detener el ciclo anticonceptivo actual y comenzar un nuevo ciclo inmediatamente mediante la aplicación de un nuevo parche. Ahora existe un nuevo "Día 1" y un nuevo "Día de Cambio de Parche". Se debe usar un anticonceptivo de respaldo durante la primera semana del nuevo ciclo solamente.

No se debe re-aplicar 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 afloja o se cae con anterioridad. Si un parche no puede volverse a aplicar, se debe aplicar un nuevo parche inmediatamente. No deben utilizarse adhesivos o envolturas complementarias para mantener el parche EVRA® en el lugar.

Si la paciente olvida cambiar su parche...

- **en el inicio de cualquier ciclo de parches (Semana 1/ Día 1):** ELLA PUEDE NO ESTAR PROTEGIDA CONTRA EL EMBARAZO. Debe aplicar el primer parche de su nuevo ciclo apenas lo recuerde. Ahora existe un nuevo "Día 1" y un nuevo "Día de Cambio de Parche". La paciente debe usar un anticonceptivo de respaldo durante la primera semana de su nuevo ciclo.
- **en el medio del ciclo de parches (Semana Dos/ Día 8 o Semana Tres/ Día 15),**
 - durante **uno o dos días** (hasta 48 horas), ella debe aplicar un nuevo parche inmediatamente. El próximo parche debe aplicarse en el "Día de Cambio de Parche" habitual. No se necesita un anticonceptivo de respaldo.
 - durante **más de dos días** (48 horas o más), ELLA PUEDE NO ESTAR PROTEGIDA CONTRA EL EMBARAZO. Debe interrumpir el ciclo anticonceptivo actual e iniciar un nuevo ciclo de cuatro semanas colocando inmediatamente un nuevo parche. Ahora existe un nuevo "Día de Cambio de Parche" y un nuevo "Día 1". La paciente debe usar un anticonceptivo de respaldo durante una semana.
- **en el final del ciclo de parches (Semana Cuatro/ Día 22),** Semana Cuatro (Día 22): Si la paciente olvida remover el parche, debe removerlo tan pronto como lo recuerde. El próximo ciclo debe iniciarse el "Día de Cambio de Parche" habitual, que es el día posterior al Día 28. No se necesita un anticonceptivo de respaldo.

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 PACIENTE PUEDE NO ESTAR PROTEGIDA CONTRA EL EMBARAZO, y se debe

Dr,

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

usar un anticonceptivo de respaldo de manera concurrente durante 7 días. Al igual que con los anticonceptivos orales combinados, el riesgo de ovulación aumenta con cada día que pasa del período libre de anticonceptivo recomendado. Si la exposición coital ha sucedido durante un intervalo libre de parche tan extenso, se debe considerar la posibilidad de fertilización.

Ajuste del Día de Cambio

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

Cambio de un Anticonceptivo Oral

El tratamiento con EVRA® debe comenzar el primer día de la hemorragia por privación. Si no tuviera dicha hemorragia dentro de los 5 días de la última píldora activa (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 la última píldora anticonceptiva oral activa, la paciente puede haber ovulado. Se la debe instruir para que consulte a su médico antes de iniciar el tratamiento con EVRA®.

Uso después del Nacimiento

Las usuarias que no amamantan deben comenzar la terapia anticonceptiva con EVRA® no antes de las 4 semanas después del nacimiento.

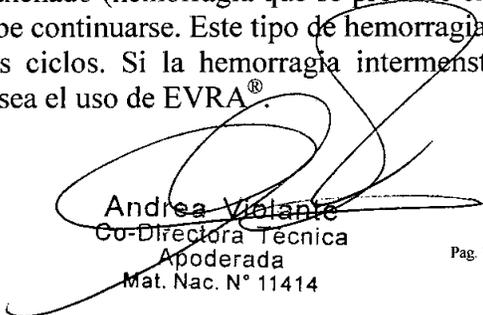
Uso después de un Aborto Espontáneo

Después de que se produce un aborto espontáneo antes de las 20 semanas de gestación, EVRA® puede iniciarse inmediatamente. No se necesita un método anticonceptivo adicional si EVRA® se inicia de inmediato. La ovulación puede ocurrir dentro de los 10 días del aborto espontáneo.

Después de que se produce un aborto espontáneo a las 20 semanas de gestación o después, EVRA® puede iniciarse ya sea el Día 21 después del aborto espontáneo o el primer día de la primera menstruación espontánea, el primero de estos. Se desconoce la incidencia de ovulación en el día 21 o antes después del aborto espontáneo (a las 20 semanas de gestación).

Hemorragia Intermenstrual o Manchado

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


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



Dos ensayos adecuados y bien controlados demostraron que la incidencia de hemorragia intermenstrual y manchado con EVRA® es estadística y clínicamente comparable con la que se observa con ORTHO-CYCLLEN® y TRIPHASIL®.

En el caso de que no se produjera hemorragia por privación (hemorragia que debe ocurrir en la semana libre de parche), se debe 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 debe 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 ni diarrea.

En Caso de Irritación en 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.

INSTRUCCIONES ADICIONALES PARA LA DOSIFICACIÓN

La hemorragia intermenstrual, el manchado y la amenorrea son razones frecuentes de discontinuación de los anticonceptivos hormonales en las pacientes. En caso de hemorragia intermenstrual, como en todos los casos de hemorragia vaginal irregular, se deben considerar las causas no funcionales. En caso de hemorragia vaginal anormal persistente o recurrente no diagnosticada, se indican medidas diagnósticas adecuadas para excluir la posibilidad de embarazo o malignidad. Si la patología se ha excluido, el tiempo o el cambio a otra formulación pueden solucionar el problema. El cambio a un anticonceptivo hormonal con mayor contenido de estrógeno, aunque es potencialmente útil para minimizar la irregularidad menstrual, sólo debe hacerse si es necesario, ya que esto puede aumentar el riesgo de sufrir una enfermedad tromboembólica.

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

1. Si la mujer no ha cumplido con el esquema prescripto, se debe considerar la posibilidad de embarazo en el momento de ausencia del primer período. El uso anticonceptivo hormonal debe discontinuarse y se debe utilizar un método no hormonal hasta que se descarte el embarazo.
2. Si la mujer ha cumplido con el régimen prescripto y le falta un período, debe continuar usando sus parches anticonceptivos.
3. Si la mujer ha cumplido con el régimen prescripto y le faltan dos períodos consecutivos, se debe excluir la posibilidad de embarazo antes de continuar con el uso del 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

Andrea Violante

Co-Directora Técnica

Apoderada

Mat. Nac. N° 11414



- Conocidas condiciones trombofílicas
- Enfermedad cerebrovascular o de las arterias coronarias
- Enfermedad cardíaca valvular con complicaciones
- Valores persistentes de presión arterial ≥ 160 mmHg sistólica o ≥ 100 mm Hg diastólica)
- Diabetes con complicación 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 de 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
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

TABAQUISMO Y EDAD

Fumar cigarrillos aumenta el riesgo de los efectos secundarios cardiovasculares serios con el uso de anticonceptivos hormonales. Este riesgo aumenta con la edad y fumando excesivamente (15 o más cigarrillos por día) y es bastante notable en mujeres de más de 35 años de edad. Se debe aconsejar firmemente que no fumen a las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales, incluyendo EVRA.

PESO CORPORAL ≥ 90 KG

Los análisis de datos de fase III sugieren que EVRA puede ser menos efectivo en usuarias con un peso corporal ≥ 90 kg que en aquellas con pesos corporales más bajos. Por debajo de los 90 kg no hubo asociación entre el peso corporal y el embarazo.

GENERAL

En caso de hemorragia vaginal no diagnosticada, persistente o recurrente anormal, 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 PRE-EXISTENTES

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 pueden aumentar el riesgo de desarrollar complicaciones tromboembólicas venosas, por ejemplo, una inmovilización prolongada, una cirugía mayor o una cirugía en la pierna, obesidad o antecedentes familiares de enfermedad tromboembólica o un yeso en una

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



pierna, enfermedades intestinales inflamatorias como por ejemplo Enfermedad de Cröhn o colitis ulcerosa.

- Factores de riesgo para la enfermedad arterial, por ejemplo tabaquismo, hiperlipidemia, hipertensión (valores persistentes de presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg o ≥ 90 mm Hg de diastólica), obesidad o condiciones que incrementen el riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales como por ejemplo Lupus Eritematoso Sistémico
 - 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)

ANTICONCEPTIVOS TRANSDÉRMICOS VERSUS ORALES

Los prescriptores deben tener conocimiento de las diferencias en los perfiles farmacocinéticos (PK) de los anticonceptivos transdérmicos y los hormonales orales combinados y deben tener cuidado cuando hacen una comparación directa entre estos parámetros. En general, los parches transdérmicos están diseñados para mantener una liberación estable de EE y NGMN durante un período de siete días mientras que los anticonceptivos orales se administran en una base diaria y producen máximos y mínimos diarios. La variabilidad intersujeto (%CV) para los parámetros PK después de la liberación del parche es más alta con relación a la variabilidad determinada del anticonceptivo oral. Se desconoce la relevancia clínica de las diferencias en los perfiles PK entre la liberación transdérmica y la oral.

TRASTORNOS TROMBOEMBÓLICOS Y OTROS TRASTORNOS VASCULARES

Se demostró claramente un riesgo aumentado de enfermedad tromboembólica y trombótica, que podría causar la incapacidad permanente o la muerte, asociada con el uso de anticonceptivos hormonales. Los estudios de control del caso 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 no se encuentra relacionado con la duración del uso y desaparece después de que se interrumpe el uso del anticonceptivo hormonal.

Se recomienda a los médicos prescriptores que evalúen cuidadosamente el valor basal de un paciente y el riesgo acumulativo de tromboembolismo antes de prescribir EVRA. La obesidad ($IMC \geq 30$ kg/m²) ha sido identificada como un factor de riesgo para el tromboembolismo venoso. Se debe tener especial cuidado al prescribir EVRA a mujeres obesas.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



Los resultados de varios estudios epidemiológicos que evaluaron el riesgo de tromboembolia venosa (TEV) entre las mujeres que utilizaron ORTHO EVRA en comparación con las mujeres que usaron anticonceptivos orales que contenían 30-35 mcg de etinil estradiol y levonorgestrel o norgestimato informaron cocientes de probabilidades que variaron de 0,9 (sin aumento de riesgo) a 2,4 (aproximadamente el doble de riesgo).

El riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en usuarias del parche ORTHO EVRA (un parche transdérmico con un perfil PK similar a EVRA) en comparación con las usuarias de anticonceptivos orales que contienen norgestimato y 35 mcg de EE fue evaluado en dos estudios epidemiológicos con un diseño de control de caso anidado conducidos en los EE.UU en mujeres entre 15 y 44 años de edad. En uno de estos estudios se encontró un mayor riesgo de VTE para las usuarias actuales de ORTHO EVRA en comparación con las usuarias actuales de los anticonceptivos orales. La razón de probabilidades para usuarias actuales en este estudio fue de 2,4 (IC del 95% 1,1 – 5,5). En el otro estudio no se encontró un aumento en el riesgo de TEV para las usuarias actuales de ORTHO EVRA [razón de probabilidades 0,9 (IC del 95% 0,5 – 1,6)].

Una extensión de 17 meses del segundo estudio confirmó los hallazgos originales sin aumento de riesgo de TEV para las usuarias actuales de ORTHO EVRA vs. los anticonceptivos orales que contenían norgestimato [cociente de probabilidades 1,1 (IC del 95% 0,6 – 2,1)]. En otro estudio epidemiológico que utilizó la misma base de datos y diseño de estudio que el segundo estudio, el riesgo de TEV entre las usuarias de ORTHO EVRA en comparación con las usuarias de anticonceptivos orales que contenían levonorgestrel y 30 mcg de etinil estradiol se evaluó en mujeres de 15 a 44 años de edad. El cociente de probabilidades para las usuarias de TEV entre las usuarias de ORTHO EVRA en comparación con las usuarias de levonorgestrel que contenía anticonceptivos orales fue de 2,0 (IC del 95% 0,9 – 4,1)

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 2 a 4 veces en el riesgo relativo de las complicaciones tromboembólicas post-quirúrgicas con el uso de anticonceptivos hormonales. El riesgo relativo de trombosis venosa en usuarias que poseen condiciones de predisposición es dos veces el de aquellas sin tal condición médica. Si fuera factible, los anticonceptivos hormonales deben discontinuarse por lo menos 4 semanas antes y durante 2 semanas después de la cirugía programada de un tipo asociado con un aumento en el riesgo de la tromboembolia y durante y después de una prolongada inmovilización.

El riesgo relativo de trombosis arterial (por ejemplo, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio) aumenta por la presencia de otros factores de predisposición, 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

4
2

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



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, y se destaca en fumadoras de más de 35 años de edad. Se debe instar a las usuarias de anticonceptivos hormonales a no fumar.

Debido a la ligera sintomatología de muchos eventos tromboembólicos venosos, debe considerarse la discontinuación de los anticonceptivos hormonales 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 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 más edad de anticonceptivos hormonales 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, 819 y 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 significativo aumento de la presión sanguínea (160 mm Hg de presión sistólica o ≥ 100 mm Hg de diastólica) y no puede ser controlada adecuadamente. En general, las mujeres que desarrollan hipertensión durante la terapia hormonal anticonceptiva debe ser transferida a una terapia no hormonal. Si otro método anticonceptivo no fuese adecuado, la terapia anticonceptiva hormonal debe continuar combinada con terapia antihipertensiva. Se recomienda el monitoreo regular de la presión arterial durante la terapia anticonceptiva hormonal.

NEOPLASIA HEPÁTICA

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.

de

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



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

CARCINOMA DE ÓRGANOS REPRODUCTORES Y MAMAS

Los resultados de los estudios son controvertidos en cuanto a la relación que existe entre el uso de anticonceptivos hormonales y cancer de mamas. Algunos estudios han informado un mayor riesgo relativo de desarrollar cáncer de mamas, en particular a una edad temprana. Se ha informado que este mayor 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, aunque estos tienden a ser más localizados que en aquellas mujeres que nunca usaron anticonceptivos hormonales combinados. 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 más tarde 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 estado asociado con un aumento en el riesgo de la neoplasia intraepitelial cervical en algunas poblaciones de mujeres. 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.

EFFECTOS 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 ella. 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.

Andrés Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

**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.

IRREGULARIDADES DEL CICLO

La hemorragia intermenstrual, el manchado (*spotting*) 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 oligorrea 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.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA MANEJAR Y USAR MAQUINARIAS

Se desconocen

Evra no protege contra la infección por HIV no otras enfermedades de transmisión sexual.

Pueden ocurrir en fallas del contraceptivo embarazos intrauterinos o ectópicos.

Faltan datos epidemiológicos que determinen si la eficacia y seguridad de la vía transdérmica presenta diferencias con respecto a la vía de administración oral.

Es una buena práctica médica, para las mujeres que usan EVRA, así como para todas las mujeres que, se realicen controles médicos anuales. El examen físico debe incluir control de presión arterial, control mamario, órganos pélvicos y abdomen, que incluye citología cervical y exámenes de laboratorio relevantes. En casos de sangrado vaginal no diagnosticado, persistente o recurrente, se deben tomar todas las medidas necesarias para descartar malignidad u otras patologías. Las mujeres con fuerte historia familiar de cancer de mama o nódulos mamaros deben ser monitoreadas cuidadosamente.

INTERACCIONES

Cambios en la eficacia anticonceptiva asociada con la co- administración de otras drogas

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



Si una mujer bajo tratamiento hormonal anticonceptivo toma una droga o hierba medicinal, que induce enzimas, incluyendo CYP3A4, que metaboliza las hormonas anticonceptivas, ella debería ser aconsejada de usar anticoncepción adicional o un método anticonceptivo diferente.

Drogas o hierbas medicinales que inducen tales enzimas pueden disminuir la concentración de hormonas anticonceptivas, y pueden disminuir la efectividad de los contraceptivos hormonales o incrementar el período de sangrado.

Algunas drogas o hierbas medicinales que pueden disminuir la eficacia de hormonas anticonceptivas incluyen:

- Barbitúricos
- Bosentan
- Carbamazepina
- Felbamato
- Griseofulvina
- Modafinil
- Oxacarbazepina
- Fenitoina
- Rifampin
- Topiramato
- Hierba de San Juan

Inhibidores de proteasa del VIH e inhibidores reversos de la transcriptasa del no-nucleósido: Los cambios significativos (aumento o disminución) en los niveles del plasma del estrógeno y de la progestina se han observado en algunos casos con la co-administración de los inhibidores de proteasa del VIH y de los inhibidores reversos de la transcriptasa del no-nucleósido. [91] Antibióticos: Ha habido informes de embarazo durante la toma anticonceptivos y los antibióticos hormonales, pero los estudios farmacocinéticos clínicos no han demostrado efectos constantes de los antibióticos sobre las concentraciones del plasma de esteroides sintéticos. En un estudio farmacocinético de interacción de droga, la administración oral de tetraciclina Clorhidrato, 500 mgs q.i.d para 3 días antes de y 7 días durante el uso de EVRA® no afectó perceptiblemente a la farmacocinética del norelgestromin o de EE. [92] [93]

Aumento de los niveles de hormona del plasma asociados a las drogas Co-Administradas:

Algunas drogas y el jugo de pomelo pueden aumentar los niveles en plasma de estradiol y del etinil-estradiol si están co-administradas.

B

8

Andréa Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414



Los ejemplos incluyen:

- acetaminophen
- ácido ascórbico
- Inhibidores CYP3A4 (itraconazole incluyendo, ketoconazole, voriconazole y fluconazole)
- jugo de pomelo
- Inhibidores de la reductasa de HMG-CoA (atorvastatin incluyendo y rosuvastatin)

Cambios en los niveles del plasma de drogas Co-Administradas:

Datos de combinación de anticonceptivos hormonales orales indican que pueden también afectar a la farmacocinética de algunas otras drogas si están utilizados concomitante

Ejemplos de las drogas cuyo nivel en el plasma puede aumentar (debido a la inhibición de la CYP) incluyen:

- ciclosporina
- omeprazol
- prednisolona
- teofilina
- voriconazol

Ejemplo de las drogas cuyo nivel en el plasma puede disminuir (debido a la inducción de la glucuronidación) incluyen:

- Acetaminofeno
- Ácido clofibrico
- Lamotrigina
- Morfina
- Ácido salicílico
- Temazepan

Los contraceptivos hormonales combinados han demostrado perceptiblemente la disminución de las concentraciones plasmáticas de lamotrigina cuando es co-

Andrea Viorante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



administrada, probablemente debido a la inducción del glucuronidación de lamotrigina. Esto puede reducir el control de las crisis; por lo tanto, pueden ser necesarios los ajustes de la dosis de Lamotrigina.

Se aconseja a los médicos remitirse al prospecto de drogas usadas concurrentemente, para obtener la información adicional sobre interacciones con los contraceptivos hormonales o el potencial para las alteraciones de la enzima

Interacciones con pruebas de laboratorio:

Análisis de Laboratorio

Ciertos análisis de la función endocrina y hepática y componentes sanguíneos pueden estar afectados por los anticonceptivos hormonales:

- Aumento de protrombina y factores VII, VIII, IX y X; disminución de antitrombina III; disminución de la proteína S; aumento de agregación plaquetaria inducida por norepinefrina (noradrenalina).
- Aumento de la globulina de unión de las tiroides (TBG) que lleva a un aumento de la hormona tiroidea total circulante, según se mide mediante el yodo unido a la proteína (PIB), T4 por columna o por radioinmunoensayo. La captación de resina T3 libre disminuye, reflejando un aumento de la TBG, la concentración de T4 libre es inalterada.
- Otras proteínas de unión pueden ser elevadas en suero.
- Las globulinas unidas a las hormonas sexuales (SHBG) están aumentadas y producen niveles elevados de esteroides sexuales endógenos circulantes totales. No obstante, los niveles libres o biológicamente activos de esteroides sexuales disminuyen o permanecen sin cambios.
- La lipoproteína de alta densidad (C-HDL), el colesterol total (C-Total), la lipoproteína de baja densidad (C-LDL) y los triglicéridos pueden aumentar ligeramente con EVRA, mientras que la relación C-LDL/ C-HDL puede permanecer sin cambios.
- La tolerancia a la glucosa puede disminuir.

Los niveles de folato séricos pueden ser disminuidos mediante la terapia anticonceptiva hormonal. Esto puede ser de importancia clínica si una mujer queda embarazada poco después de discontinuar los anticonceptivos hormonales. En la actualidad a todas las mujeres se les recomienda tomar un suplemento de ácido fólico antes de la concepción.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y TRASTORNOS DE FERTILIDAD

Datos Pre-clínicos de Seguridad

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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



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.

EMBARAZO Y LACTANCIA

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 no 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.

Una pequeña cantidad de esteroides anticonceptivos y/o sus metabolitos pueden excretarse 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 haya destetado por completo al niño.

REACCIONES ADVERSAS

DATOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

La seguridad de EVRA se evaluó en 3330 mujeres sexualmente activas que participaron en tres ensayos clínicos fase III, que fueron diseñados para evaluar la eficacia anticonceptiva. Estas mujeres recibieron 6 o 13 ciclos de anticoncepción (ORTHO EVRA o comparador de anticonceptivo oral), tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio y proporcionaron los datos de seguridad.

Las reacciones adversas más comunes de la droga informadas 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 (incluso molestias mamarias, ingurgitación mamaria y dolor mamario), náuseas, dolor de cabeza y labilidad emocional.

Las reacciones adversas de la droga informadas por $\geq 1\%$ de las mujeres tratadas con ORTHO EVRA en estos ensayos se muestran en la Tabla 1.


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

5890

ORIGINAL



Tabla 1. Reacciones Adversas de la Droga Informadas por $\geq 1\%$ de los Sujetos Tratados con ORTHO EVRA en Tres Ensayos Clínicos Fase III^{1,2}

Sistema/ Clase Orgánica	ORTHO EVRA (n=3322) %	Mercilon ³ (n=641) %	Triphasil ⁴ (n=602) %
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 de levadura vaginal ⁶	3,9%	3,9%	5,3%
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración			
Trastorno en el lugar de la aplicación ⁷	17,1%	No se aplica	No se aplica
Cansancio	2,6%	1,6%	3,2%
Malestar	1,1%	0,8%	0,3%
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo			
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 estado de ánimo, afecto y ansiedad ¹⁰	6,3%	5,1%	6,0%

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



1. Los ensayos incluidos son NRGEEP-CONT-002, NRGEEP-CONT-003 y NRGEEP-CONT-004 (grupo de análisis de seguridad principal usado para el resumen de seguridad integrado).
2. Trece pacientes (8 tratados con ORTHO EVRA, 2 tratados con Mercilon y 3 tratados con Triphasil) no tuvieron las fechas de inicio de la medicación del estudio ingresada 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. Marca comercial del producto que contiene 150 microgramos de desogestrel y 20 microgramos de EE.
4. Marca comercial del producto que contiene 50 microgramos de levonorgestrel y 30 microgramos de EE (Días 1-6), 75 microgramos de levonorgestrel y 25 microgramos de EE (Días 1-11) y 125 microgramos de levonorgestrel y 30 microgramos de EE (Días 12-21).
5. El término general "dolor abdominal" está compuesto por los siguientes términos: dolor abdominal, dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior.
6. El término general "infección de levadura vaginal" está compuesto por los siguientes términos: 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 siguientes términos: 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 siguientes términos: molestias mamarias, trastorno mamario, ingurgitación mamaria, aumento del volumen mamario, dolor mamario, hinchazón mamario, sensibilidad mamaria y enfermedad mamaria fibroquística.
9. El término general "sangrado vaginal y trastornos menstruales" está compuesto por los siguientes términos: menorragia, trastorno menstrual, menstruación irregular, metrorragia, polimenorrea y hemorragia vaginal.
10. El término general "Trastornos del estado de ánimo, afecto y ansiedad" está compuesto por los siguientes términos: labilidad afectiva, agresión, ansiedad, llanto, depresión, alteración del estado de ánimo, cambios del estado de ánimo y tristeza.

Las reacciones adversas de la droga adicionales que ocurrieron en <1% de las mujeres tratadas con ORTHO EVRA en el conjunto de datos de los ensayos clínicos mencionados anteriormente se enumeran en la Tabla 2.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



Tabla 2. Reacciones Adversas de la Droga Informadas por < 1% de las mujeres tratadas con ORTHO EVRA en Tres Ensayos Clínicos Fase III^{1,2}

Sistema/ Clase Orgánica
Reacción adversa
Investigaciones
Aumento de la presión arteria, trastornos lipídicos ³
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Embolia pulmonar
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo
Cloasma, Dermatitis por contacto, Eritema
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración
Retención de líquidos ⁴
Trastornos hepatobiliares
Colecistitis
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo
Galactorrea, Secreción genital, Síndrome premenstrual, Sequedad vulvovaginal
Trastornos psiquiátricos
Insomnio, Disminución de la libido, Aumento de la libido

1. Los ensayos incluidos son NRGEEP-CONT-002, NRGEEP-CONT-003 y NRGEEP-CONT-004 (grupo de análisis de seguridad principal usado para el resumen de seguridad integrado).
2. Trece pacientes (8 tratados con ORTHO EVRA, 2 tratados con Mercilon y 3 tratados con Triphasil) no tuvieron las fechas de inicio de la medicación del estudio ingresada 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. El término general "trastornos lipídicos" está compuesto por los siguientes términos: aumento de colesterol en sangre, aumento de triglicéridos en sangre e hipercolesterolemia.
4. El término general "retención de líquidos" está compuesto por los siguientes términos: retención de líquidos, edema generalizado e hinchazón. El término general "Retención de líquidos" se incluye 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 tal SOC; el término preferido "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 ORTHO EVRA/EVRA se incluyen en la Tabla 3. Estas reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia en base a los porcentajes de informes espontáneos.

En esta tabla, las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy común $\geq 1/10$

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



Común	$\geq 1/100$ y $< 1/10$
Poco común	$\geq 1/1.000$ y $< 1/100$
Infrecuente	$\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$
Muy infrecuente	$< 1/10.000$ incluyendo informes aislados

W

8/1

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



Tabla 3. Reacciones Adversas de la Droga Identificadas Durante la Experiencia Posterior a la Comercialización con ORTHO EVRA/EVRA por Categoría de Frecuencia que se Calcula a partir de los Porcentajes de Informes Espontáneos

Investigaciones	
<i>Muy infrecuentes</i>	Colesterol en sangre anormal, Glucosa en sangre anormal, Disminución de la glucosa en sangre, Aumento de la lipoproteína de baja densidad
Trastornos cardiacos	
<i>Muy infrecuentes</i>	Infarto agudo de miocardio, Infarto de miocardio
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy infrecuentes</i>	Accidentes cerebrovasculares ¹ , Hemorragia cerebral, Hemorragia intracraneal, Accidente cerebrovascular hemorrágico, Migraña con aura, Hemorragia subaracnoide
Trastornos oculares	
<i>Muy infrecuentes</i>	Intolerancia a los lentes de contacto
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Muy infrecuentes</i>	Trombosis pulmonar ²
<u>Trastornos Gastrointestinales</u>	
<i>Muy infrecuentes</i>	<u>Colitis</u>
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneo	
<i>Muy infrecuentes</i>	Alopecia, Angioedema, Dermatitis alérgica, Eczema, Eritema multiforme, Eritema nodoso, Rash exfoliativo, Reacción de fotosensibilidad, Prurito generalizado, Rash, Rash eritematoso, Rash prurítico, Dermatitis seborreica, Reacción dérmica, Urticaria
Trastornos del metabolismo y nutrición	
<i>Muy infrecuentes</i>	Hiperglucemia, Aumento del apetito, Resistencia a la insulina
Infecciones e infestaciones	
<i>Muy infrecuentes</i>	Rash pustular
Complicaciones de los procedimientos, intoxicaciones y lesiones,	
<i>Muy infrecuentes</i>	Complicación de los lentes de contacto
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incl. quistes y pólipos)	
<i>Muy infrecuentes</i>	Cáncer de mamas, Cáncer de mamas etapa IV, Carcinoma de cuello del útero, Fibroadenoma de mamas, Adenoma hepático, Neoplasma hepático, Leiomioma uterino
Trastornos vasculares	
<i>Muy infrecuentes</i>	Trombosis arterial ³ , Hipertensión, Crisis de Hipertensión, Trombosis ⁴ , Trombosis venosa ⁵
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	
<i>Infrecuentes</i>	Reacciones en el lugar de la administración ⁶
<i>Muy infrecuentes</i>	Edema facial, Irritabilidad, Edema localizado, Edema periférico, Edema con fovea
Trastornos del sistema inmunológico	

Andrea Volante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



Muy infrecuentes Hipersensibilidad

Trastornos hepatobiliares

Muy infrecuentes Colelitiasis, Colestasis, Lesión hepática, Ictericia colestática

Trastornos mamarios y del sistema reproductivo

Infrecuentes Amenorrea

Muy infrecuentes Masa mamaria, displasia del cuello uterino, Hipomenorrea, Menometrorragia, Oligomenorrea, Supresión de lactancia

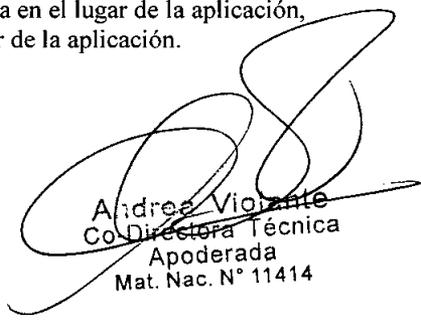
Trastornos psiquiátricos

Muy infrecuentes Ira, Trastorno emocional, Frustración

1. El término general "accidente cerebrovascular" está compuesto por los siguientes términos: accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, trombosis del seno venoso intracraneal, 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 arteria basilar, infarto del tronco cerebral, oclusión de la arteria carótida, embolia de la arteria cerebral, oclusión de la arteria cerebral, trombosis de arteria cerebral, infarto lacunar y accidente cerebrovascular embólico.
2. El término general "trombosis pulmonar" está compuesto por los siguientes términos: trombosis pulmonar y trombosis de arteria pulmonar.
3. El término general "trombosis arterial" está compuesto por los siguientes términos: trombosis arterial, trombosis arterial del miembro, trombosis de arteria coronaria, trombosis de arteria ilíaca, trombo intracardiaco y oclusión de la arteria retinal.
4. El término general "trombosis" está compuesto por los siguientes términos: trombosis, trombosis vascular retinal, embolia, síndrome de Budd-Chiari, embolia renal y embolia periférica.
5. El término general "trombosis venosa" está compuesto por los siguientes términos: oclusión de la vena retinal, trombosis de vena profunda, trombosis venosa, trombosis venosa pélvica, tromboflebitis, trombosis venosa del miembro, trombosis de vena yugular, trombosis de vena axilar, tromboflebitis superficial, trombosis de vena portal, trombosis de vena mesentérica, trombosis de vena cava, trombosis de vena renal, trombosis de vena esplénica y trombosis de vena hepática.
6. El término general "reacciones en el lugar de la administración" está compuesto por los siguientes términos: 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 de fotosensibilidad 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, malestar en el lugar de la aplicación, anestesia en el lugar de la aplicación, infección en el lugar de la aplicación, úlcera 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.

5

8


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

5890

ORIGINAL



SOBREDOSIFICACION:

No se han informado efectos nocivos serios después de la ingesta accidental de grandes dosis de anticonceptivos orales. La sobredosis puede causar náuseas y vómitos. Puede ocurrir hemorragia vaginal en mujeres. En caso de sospecha de sobredosis, deben removerse todos los sistemas anticonceptivos transdérmicos y administrarse un tratamiento sintomático.

En caso de ingestión accidental concurrir al centro asistencial más próximo o comunicarse con el Centro de Intoxicaciones del HOSPITAL RICARDO GUTIERREZ, teléfonos (011) 4962-2247 ó 4962-6666 o al HOSPITAL POSADAS, teléfonos (011) 4658-7777 ó 4654-6648.

DATOS FARMACÉUTICOS

Incompatibilidades

Para prevenir la interferencia con las propiedades adherentes de EVRA, no se deben aplicar cremas, lociones ni polvos en el área de la piel donde se colocará el parche transdérmico EVRA.

Precauciones Especiales para su Almacenamiento

No almacenar a más de 25° C.

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

No guardar en la heladera o freezer.

Instrucciones de Uso y Manejo y Eliminación

Aplicar de inmediato después de retirarlo del envase protector.

Después de la remoción, el parche usado debe doblarse por la mitad, con la cara adhesiva hacia adentro de manera que la membrana de liberación no quede expuesta, debe colocarse en un envase resistente, preferentemente con una tapa a prueba de niños antes de desecharlo de manera segura junto con los residuos

No se deben arrojar los parches usados por el inodoro.

Mantener fuera del alcance de los niños.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

NUMERO DE CERTIFICADO: 50.688

Elaborado por: LTS Lohmann Therapie – Systeme AG
Lohmannstr 2-D56626 – Andernach - Alemania

81


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

5890
ORIGINAL



Importado por Janssen Cilag Farmacéutica SA
Mendoza 1259 (1428) – Buenos Aires – Argentina.
Director Técnico: Miguel Larroca, Farmacéutico.

Fecha de última revisión:

4)

8,



Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414