



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° - 10884

BUENOS AIRES, 04 OCT 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008286-13-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada EVRA' / NORELGESTROMIN - ETINILESTRADIOL, Forma farmacéutica y concentración: PARCHE TRANSDERMAL, NORELGESTROMIN 6 mg - ETINILESTRADIOL 600 mcg, 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 Medicinal otorgado en los términos de la



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N°

=10884

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL 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 TRANSDERMAL, NORELGESTROMIN 6 mg – ETINILESTRADIOL 600 mcg, aprobada por Certificado N° 50.688 y Disposición N° 1069/03, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., cuyos textos constan de fojas 386 a 457.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N°

- 10884

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1069/03 los prospectos autorizados por las fojas 386 a 409, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3°. - 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 4°. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008286-13-8

DISPOSICIÓN N°

= 10884

Jfs


Dr. ROBERTO LERA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**10884** 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 FARMACEUTICA 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 TRANSDERMAL, NORELGESTROMIN 6 mg - ETINILESTRADIOL 600 mcg.-
Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1069/03.

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 5473/12.	Prospectos de fs. 386 a 457, corresponde desglosar de fs. 386 a 409.-

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



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

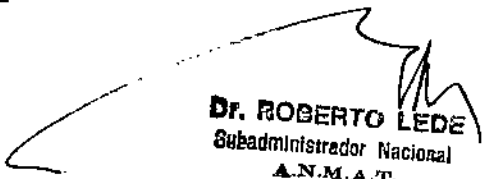
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Titular del Certificado de
Autorización N° 50.688 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días....., del mes de..... **04 OCT 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-008286-13-8

DISPOSICIÓN N°
-10884

Jfs


Dr. ROBERTO LEDESMA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



1088

04 OCT 2016

PROSPECTO

EVRA

Parche transdérmico de norelgestromin/etinilestradiol

Industria alemana

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada parche transdérmico de 20 cm² contiene 6 mg de norelgestromin (NGMN) y 600 microgramos de etinilestradiol (EE).

Cada parche transdérmico libera una media de 203 microgramos de NGMN y 33,9 microgramos de EE cada 24 horas. La exposición al medicamento se define más adecuadamente a través del perfil farmacocinético (ver *Propiedades Farmacocinéticas*).

Lista de Excipientes: Solución adhesiva de Poliisobutileno / polibuteno, crospovidona, matriz adhesiva total, poliéster no tramado, laminado de película de soporte de poliéster, lauril lactato, recubrimiento de liberación de poliéster.

FORMA FARMACÉUTICA

Parche transdérmico.

Parche transdérmico fino tipo matriz que consta de tres capas.

La parte externa de la capa exterior es beige y lleva el termograbado: "EVRA".

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

Anticoncepción femenina.

EVRA está indicado en mujeres en edad fértil. Se ha establecido la seguridad y la eficacia en mujeres de edades comprendidas entre los 18 y los 45 años.

La decisión de prescribir EVRA debe tener en cuenta los factores de riesgo actuales de la mujer en particular, concretamente los de tromboembolismo venoso (TEV), y cómo se compara el

AM

riesgo de TEV con EVRA con el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) (ver *Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones*).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

EVRA actúa a través del mecanismo de supresión de la gonadotropina por las acciones estrogénica y progestágena del etinilestradiol y de la norelgestromin, respectivamente. El principal mecanismo de acción es la inhibición de la ovulación, pero también pueden contribuir a la eficacia del producto los efectos sobre el moco cervical y el endometrio.

Eficacia clínica y seguridad

Índices de Pearl (ver tabla):

Grupo de estudio	CONT-002 EVRA	CONT-003 EVRA	CONT-003 AOC*	CONT-004 EVRA	CONT-004 AOC**	Todos los sujetos que recibieron EVRA
Nº de ciclos	10.743	5.831	4.592	5.095	4.005	21.669
Índices de Pearl globales (IC 95%)	0,73 (0,15-1,31)	0,89 (0,02-1,76)	0,57 (0-1,35)	1,28 (0,16-2,39)	2,27 (0,59-3,96)	0,90 (0,44-1,35)
Índices de Pearl – fallo del método (IC 95%)	0,61 (0,0-1,14)	0,67 (0,0-1,42)	0,28 (0,0-0,84)	1,02 (0,02-2,02)	1,30 (0,03-2,57)	0,72 (0,31-1,13)

* DSG (Desogestrel) 150 µg + 20 µg EE

** 50 µg LNG (Levonorgestrel) + 30 µg EE en los días 1-6, 75 µg LNG + 40 µg EE en los días 7-11, 125 µg LNG + 30 µg EE en los días 12-21

Se realizaron análisis exploratorios para determinar si en los estudios de Fase III (n=3.319) las características de edad, raza y peso de la población estaban asociadas con la incidencia de embarazo. Los análisis indicaron que no hay asociación de edad y raza con el embarazo. Con respecto al peso, 5 de los 15 embarazos comunicados con EVRA se produjeron en mujeres con un peso corporal al inicio del ensayo de 90 kg o más, lo que constituía menos del 3 % de la población del ensayo. Por debajo de los 90 kg, no hubo asociación entre peso y embarazo. Aunque sólo un 10–20% de la variabilidad de los datos farmacocinéticos puede atribuirse al peso (ver sección *Propiedades Farmacocinéticas*), la mayor proporción de los embarazos entre las mujeres que pesaban 90 kg o más fue estadísticamente significativa e indica que EVRA es menos eficaz en estas mujeres.

20884



Con el uso de anticonceptivos orales combinados (AOC) en dosis mayores (50 microgramos de etinilestradiol) se reduce el riesgo de cáncer de ovario y de endometrio. Queda por confirmar si esto es aplicable a dosis inferiores de anticonceptivos hormonales combinados.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la aplicación de EVRA, los niveles de norelgestromin y de etinilestradiol en plasma, alcanzan el estado estacionario aproximadamente a las 48 horas. Las concentraciones en estado estacionario (C_{ss}) de norelgestromin y EE durante una semana llevando el parche transdérmico, son aproximadamente de 0,8 ng/ml y 50 pg/ml, respectivamente. En ensayos de dosis múltiples, las concentraciones plasmáticas y AUC para norelgestromin y EE aumentaron ligeramente con el tiempo comparadas con la semana 1 del ciclo 1.

Se estudió la absorción de la norelgestromin y del etinilestradiol tras la aplicación de EVRA en condiciones similares a las encontradas en un gimnasio (sauna, jacuzzi, cinta para correr y otros ejercicios aeróbicos) y en un baño de agua fría. Los resultados con norelgestromin indicaron que no hubo efectos significativos del tratamiento sobre la C_{ss} o el AUC en comparación con el uso normal. Con EE se observaron aumentos ligeros tras el ejercicio aeróbico y en la cinta para correr; sin embargo, los valores de C_{ss} tras el ejercicio estaban dentro de los límites de referencia. No hubo un efecto significativo del baño con agua fría en estos parámetros.

Los resultados de un ensayo para estudiar la prolongación de uso de un único parche transdérmico de EVRA de 7 a 10 días indicaron que se mantuvo la C_{ss} objetivo de norelgestromin y etinilestradiol durante el periodo adicional de uso de EVRA de 3 días (10 días). Estos hallazgos sugieren que la eficacia clínica se podría mantener incluso si se olvida cambiar el parche hasta 2 días completos.

Distribución

La norelgestromin y el norgestrel (un metabolito en suero de la norelgestromin) tienen una unión alta (> 97%) a las proteínas séricas. La norelgestromin se fija a la albúmina y no a la globulina fijadora de las hormonas sexuales (SHBG), mientras que el norgestrel se une principalmente a la globulina fijadora de las hormonas sexuales, lo que limita su actividad biológica. El etinilestradiol se une ampliamente a la albúmina sérica.

Biotransformación

La norelgestromin sufre metabolismo hepático, y entre los metabolitos resultantes se encuentra el norgestrel, que se une principalmente a la globulina fijadora de las hormonas sexuales, y varios metabolitos conjugados e hidroxilados. El etinilestradiol se metaboliza asimismo dando varios productos hidroxilados y sus conjugados de glucorónido y sulfato.

Eliminación

Tras retirar el parche transdérmico, la vida media de eliminación de la norelgestromin y del etinilestradiol fueron aproximadamente de 28 horas y 17 horas, respectivamente. Los metabolitos de la norelgestromin y del etinilestradiol se eliminan por vía renal y en las heces.

MM

FARM. NUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.100

- 10884



Anticonceptivos transdérmicos frente a orales

Los perfiles farmacocinéticos de los anticonceptivos transdérmicos hormonales y de los anticonceptivos hormonales combinados orales son distintos y se debe tener precaución cuando se realice una comparación directa de los parámetros farmacocinéticos.

En un ensayo en el cuál se comparó EVRA con un anticonceptivo oral que contiene 250 microgramos de norgestimato (profármaco de la norelgestromin) y 35 microgramos de etinilestradiol, los valores de C_{max} para norelgestromin y EE fueron el doble en mujeres a las que se administró el anticonceptivo oral en comparación con EVRA, mientras que la exposición global (AUC y C_{ss}) fue comparable. La variabilidad interindividual (% CV) de los parámetros farmacocinéticos tras la administración de EVRA fue mayor que la variabilidad determinada con el anticonceptivo oral.

Efectos de la edad, peso corporal y área de superficie corporal

Se evaluaron los efectos de la edad, peso corporal y área de superficie corporal sobre la farmacocinética de la norelgestromin y del etinilestradiol en 230 mujeres sanas a partir de nueve ensayos farmacocinéticos de aplicación individual de EVRA durante 7 días. Tanto para la norelgestromin como para el EE, el aumento de edad, peso corporal y área de superficie corporal estaban asociados con ligeros descensos de los valores de C_{ss} y AUC. Sin embargo, sólo una pequeña fracción (10-20 %) de la variabilidad general en la farmacocinética de la norelgestromin y del EE tras la aplicación de EVRA se puede asociar con alguno o todos los parámetros demográficos anteriores.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Posología

A fin de que la eficacia anticonceptiva sea máxima, se debe advertir a los pacientes que utilicen EVRA siguiendo exactamente las instrucciones. Consúltese el apartado "Cómo empezar el tratamiento con EVRA" para las instrucciones de comienzo del tratamiento.

Los parches transdérmicos deben utilizarse sólo de uno en uno.

Cuando se retira un parche transdérmico, se debe sustituir inmediatamente por otro nuevo el mismo día de la semana (Día de Cambio) el Día 8 y Día 15 del ciclo. Los cambios de parche transdérmico se pueden hacer a cualquier hora del Día de Cambio programado. El Día 22 de la cuarta semana comienza la semana de descanso sin parche transdérmico.

El nuevo ciclo anticonceptivo comienza al día siguiente de la semana sin parche transdérmico; el siguiente parche transdérmico EVRA debe ponerse incluso si no ha habido sangrado por privación o si se continúa con dicho sangrado.

En ningún caso puede haber más de 7 días de descanso sin parche transdérmico entre ciclos de dosificación. Si pasan más de 7 días sin parche transdérmico, la usuaria podría quedar sin protección frente al embarazo. En este caso, se debe usar al mismo tiempo un anticonceptivo no hormonal durante 7 días. El riesgo de ovulación aumenta cada día que pase del periodo de

descanso recomendado. Si ha mantenido relaciones sexuales durante este período prolongado sin parche, debe tener en cuenta la posibilidad de embarazo.

Poblaciones especiales

Peso corporal igual o mayor de 90 kg

La eficacia anticonceptiva puede verse disminuida en mujeres con un peso igual o mayor de 90 kg.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado EVRA en mujeres con insuficiencia renal. A pesar de que en principio no es necesario ajustar la dosis, EVRA se debe utilizar bajo supervisión en esta población de pacientes dado que la bibliografía sugiere que la fracción libre de etinilestradiol es mayor.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado EVRA en mujeres con insuficiencia hepática. EVRA está contraindicado en mujeres con insuficiencia hepática (ver *Contraindicaciones*).

Mujeres postmenopáusicas

EVRA no está indicado en mujeres postmenopáusicas y no es adecuado como terapia hormonal sustitutiva.

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia no han sido establecidas en adolescentes menores de 18 años. No hay un uso relevante de EVRA en niñas o adolescentes premenárquicas.

Forma de administración

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

Hay que presionar bien sobre el parche transdérmico hasta que los bordes estén bien pegados.

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

Se recomienda que las usuarias comprueben visualmente el parche transdérmico todos los días para garantizar que sigue bien pegado.

El parche transdérmico de EVRA no se debe cortar, dañar o modificar de ninguna manera ya que la eficacia anticonceptiva se puede ver afectada.

Los parches transdérmicos usados se deben desechar con cuidado de acuerdo con las instrucciones de *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*.

Cómo empezar el tratamiento con EVRA

Si no se utilizaban anticonceptivos hormonales en el ciclo anterior

La anticoncepción con EVRA comienza el primer día de la menstruación. Se coloca un solo parche transdérmico y se lleva durante una semana entera (7 días). El día que se pone el primer parche transdérmico (Día 1/Día de Inicio) determina los Días de Cambio siguientes. El Día de Cambio del parche transdérmico será este día de cada semana (Días del ciclo 8, 15, 22 y Día 1 del siguiente ciclo). El Día 22 de la cuarta semana comienza la semana de descanso sin parche transdérmico.

Si la terapia del Ciclo 1 comienza después del primer día del ciclo menstrual, deberá usar al mismo tiempo un anticonceptivo no hormonal sólo durante los primeros 7 días del primer ciclo de tratamiento.

Si antes se estaba tomando un anticonceptivo oral combinado

El tratamiento con EVRA debe comenzar el primer día de la hemorragia por privación. En caso de que no haya hemorragia por privación en un plazo de 5 días desde la toma del último comprimido anticonceptivo activo (que contiene hormonas), se debe descartar el embarazo antes de iniciar el tratamiento con EVRA. Si la terapia comienza después del primer día de la hemorragia por privación, debe usar al mismo tiempo otro método anticonceptivo no hormonal durante 7 días.

Si pasan más de 7 días desde la última toma del comprimido anticonceptivo oral activo, la mujer puede haber ovulado y se le deberá advertir que consulte con un médico antes de iniciar el tratamiento con EVRA. Si ha mantenido relaciones sexuales durante este período prolongado sin comprimido anticonceptivo, debe tener en cuenta la posibilidad de embarazo.

Si antes se estaba tomando un anticonceptivo basado sólo en progestágenos

Si tomaba el comprimido anticonceptivo basado sólo en progestágenos, la mujer puede cambiar de tratamiento cualquier día (si se trataba de un implante, el día de su extracción, y se trataba de un inyectable, el día que le toque la siguiente inyección), pero debe utilizar simultáneamente un método anticonceptivo de barrera durante los primeros 7 días.

Tras un aborto provocado o espontáneo

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

10084



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

Después del parto

Las mujeres que decidan no dar el pecho deben empezar el tratamiento anticonceptivo con EVRA por lo menos 4 semanas después de dar a luz. Si se comienza más tarde, se debe recomendar a la mujer que utilice simultáneamente un método de barrera durante los primeros 7 días. Sin embargo, si ha mantenido relaciones sexuales, deberá excluirse el embarazo antes de comenzar la terapia con EVRA o la mujer tendrá que esperar a que tenga su primera menstruación.

Para mujeres en período de lactancia, ver *Fertilidad, embarazo y lactancia*.

Qué hacer si el parche transdérmico se despega total o parcialmente

Si el parche transdérmico EVRA se despega parcial o completamente y se queda despegado, no se liberará cantidad suficiente de principio activo.

En el caso de que EVRA esté parcialmente despegado:


- menos de un día (hasta 24 horas): se debe volver a poner en el mismo sitio o cambiarse de inmediato por un nuevo parche transdérmico EVRA. No es necesario tomar otras medidas anticonceptivas. El siguiente parche transdérmico EVRA se debe poner el "Día de Cambio" habitual.
- más de un día (24 horas o más) o si desconoce cuándo se despegaron los bordes o se despegó el parche transdérmico: la usuaria puede no estar protegida frente al embarazo. Debe parar el ciclo anticonceptivo actual y comenzar inmediatamente un nuevo ciclo colocándose un parche transdérmico EVRA nuevo. A partir de ahora habrá un nuevo "Día 1" y un nuevo "Día de Cambio". Debe usar al mismo tiempo otro método anticonceptivo no hormonal sólo durante los primeros 7 días del nuevo ciclo.
- El parche transdérmico no se debe volver a poner si ya no pega; se debe poner otro parche transdérmico nuevo de inmediato. No debe utilizar ningún tipo de adhesivo o venda para fijar el parche transdérmico EVRA.

Si se retrasa el día de cambio del siguiente parche transdérmico EVRA

Al comienzo de cualquier ciclo de parche transdérmico (Semana Uno/Día 1)

La usuaria puede no estar protegida frente al embarazo. Se debe colocar el primer parche transdérmico del nuevo ciclo en cuanto se acuerde. A partir de ahora habrá un nuevo "Día de Cambio" y un nuevo "Día 1". Debe usar al mismo tiempo otro método anticonceptivo no hormonal durante los primeros 7 días del nuevo ciclo. Si ha mantenido relaciones sexuales durante este período prolongado sin parche transdérmico, debe tener en cuenta la posibilidad de embarazo.

M


FARM. HUEL PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

En la mitad del ciclo (Semana Dos/Día 8 o Semana Tres/Día 15)

- durante uno o dos días (hasta 48 horas): se debe poner un nuevo parche transdérmico EVRA de inmediato. El siguiente parche transdérmico EVRA se debe poner el "Día de Cambio" habitual. Si durante los 7 días anteriores al primer día que se olvidó poner el parche transdérmico, éste estuvo aplicado correctamente, no es necesario tomar otras medidas anticonceptivas.
- durante más de dos días (48 horas o más): la usuaria puede no estar protegida frente al embarazo. Debe parar el ciclo anticonceptivo actual y comenzar de inmediato un nuevo ciclo de cuatro semanas colocándose inmediatamente un parche transdérmico EVRA nuevo. A partir de ahora habrá un nuevo "Día 1" y un nuevo "Día de Cambio". Debe usar al mismo tiempo otro método anticonceptivo no hormonal durante los primeros 7 días del nuevo ciclo.

Al final del ciclo (Semana Cuatro/Día 22)

- Si no se ha quitado el parche transdérmico EVRA al comienzo de la Semana 4 (Día 22), se lo debe quitar lo antes posible. El siguiente ciclo debe comenzar el "Día de Cambio" habitual, que es al día siguiente del Día 28. No es necesario tomar otras medidas anticonceptivas.

Modificación del día de Cambio

A fin de posponer un ciclo menstrual, la mujer deberá aplicarse otro parche transdérmico al comienzo de la Semana 4 (Día 22), sin respetar, por lo tanto, la semana de descanso. Se podría producir hemorragia intermenstrual u oligometrorragia. Después de 6 semanas consecutivas con parche transdérmico, debe haber un período de descanso de 7 días. Después de este descanso, se vuelve a utilizar EVRA de la forma habitual.

Si quiere modificar el Día de Cambio, debe completar el ciclo actual, quitándose el tercer parche transdérmico EVRA el día correcto. Durante la semana de descanso, sin parche transdérmico, puede elegir un Día de Cambio nuevo colocándose el primer parche transdérmico EVRA del siguiente ciclo cuanto antes en ese día elegido. En ningún caso deben transcurrir más de 7 días consecutivos sin parche transdérmico. Cuanto más corto sea el período de descanso, mayor será el riesgo de que la mujer no tenga la hemorragia por privación y pueda experimentar una hemorragia intermenstrual y oligometrorragia durante el siguiente ciclo de tratamiento.

En caso de pequeña irritación cutánea

Si el uso del parche transdérmico produce una irritación incómoda, se puede aplicar otro parche transdérmico nuevo en una zona distinta hasta el siguiente Día de Cambio. Los parches transdérmicos se deben utilizar sólo de uno en uno.

CONTRAINDICACIONES

No se deben utilizar anticonceptivos hormonales combinados (AHC) en las siguientes condiciones. Si se produjera alguna de estas enfermedades durante el uso de EVRA, se debe suspender el tratamiento con EVRA de inmediato.

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)
 - Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda [TVP] o embolia pulmonar [EP]);
 - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, tal como resistencia a la PCA (incluyendo al factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S;
 - Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*);
 - Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*);
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)
 - Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho);
 - Enfermedad cerebrovascular: accidente cerebrovascular actual, antecedentes de accidente cerebrovascular o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT);
 - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidicos (anticuerpos anticardiopina, anticoagulante del lupus);
 - Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales;
 - Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*) o a la presencia de un factor de riesgo grave como:
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares
 - hipertensión grave
 - dislipoproteinemia intensa
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en Lista de excipientes
- Presencia o sospecha de carcinoma de mama
- Carcinoma de endometrio o presencia o sospecha de otra neoplasia estrógeno-dependiente
- Función hepática anormal relacionada con enfermedad hepatocelular crónica o aguda
- Adenomas o carcinomas hepáticos
- Hemorragia genital anormal sin diagnosticar

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO:

Advertencias

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer si el uso de EVRA es apropiado.

Si alguna de estas afecciones o alguno de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte a su médico para determinar si debe interrumpir el uso de EVRA.

No hay evidencia clínica que indique que un parche transdérmico sea, en ningún aspecto, más seguro que los anticonceptivos orales combinados.

10884



El uso de EVRA no está indicado durante el embarazo (ver *Fertilidad, embarazo y lactancia*).

Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado incrementa el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. **Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. Otros medicamentos como EVRA pueden tener hasta el doble de este nivel de riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con EVRA, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.**

Entre las mujeres que no utilizan AHCs y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC de dosis baja que contiene levonorgestrel, unas 6 presentarán un TEV en un año. Ciertos estudios han sugerido que la incidencia de TEV en mujeres que utilizaron EVRA es hasta el doble de alta que en usuarias de AHCs que contienen levonorgestrel. Esto corresponde a entre unas 6 y 12 TEV en un año entre 10.000 mujeres que utilizan EVRA.

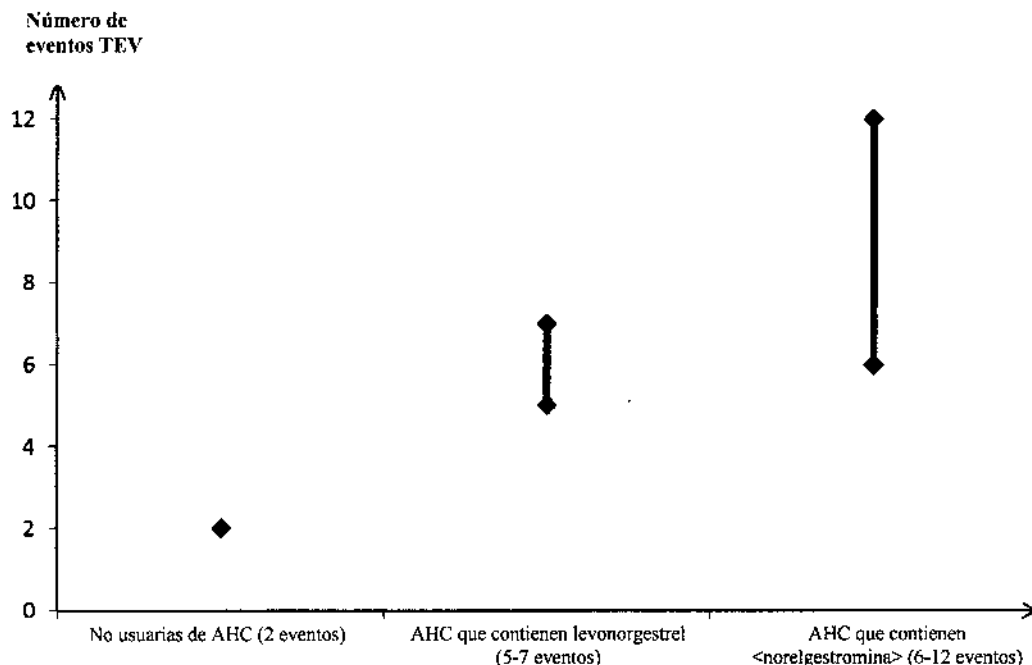
En ambos casos, el número de TEV por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período posparto.

El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.

FARM. HWEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.1206

1088

Número de eventos de TEV por cada 10.000 mujeres en un año



Se han notificado casos muy raros en usuarias de anticonceptivos hormonales combinados de trombosis en otros vasos sanguíneos, como arterias y venas hepáticas, mesentéricas, renales, o retinianas.

Factores de riesgo para TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHCs puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo (ver tabla).

EVRA está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa (ver *Contraindicaciones*). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver *Contraindicaciones*).

Tabla: Factores de riesgo para TEV

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²)	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del índice de masa corporal (IMC). Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.

M

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168



<p>Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante</p> <p>Nota: La inmovilización temporal, incluso los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo para TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo</p>	<p>En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario.</p> <p>Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación el uso de EVRA.</p>
<p>Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana)</p>	<p>Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.</p>
<p>Otras enfermedades asociadas al TEV</p>	<p>Cáncer, lupus eritematoso diseminado, síndrome urémico hemolítico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia drepanocítica.</p>
<p>Aumento de edad</p>	<p>En especial por encima de los 35 años.</p>

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre "Embarazo y lactancia", ver *Fertilidad, embarazo y lactancia*).

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional de la salud de que está tomando un AHC.

Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

- hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna;
- dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar;
- aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna;

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificada;
- tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis;
- dolor torácico agudo;
- aturdimiento intenso o mareo;
- latidos cardíacos acelerados o irregulares;

M

F.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS
 CO-DIRECTORA TERCERA APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.138



Algunos de estos síntomas (p. ej. “falta de aliento”, “tos”) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta la pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Factores de riesgo para TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en las usuarias de AHCs aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). EVRA está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección *Contraindicaciones*). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver *Contraindicaciones*).

Tabla: Factores de riesgo para TEA

Factor de riesgo	Comentario
Edad	En especial por encima de los 35 años
Tabaquismo	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión arterial	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²)	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años)	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.

M



Migraña	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHCs (que puede ser precursor de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de TEA

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional de la salud de que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo;
- dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación;
- confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender;
- dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos;
- cefalea repentina, intensa y prolongada sin causa conocida;
- pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones;

Los síntomas temporales sugieren que el evento es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de un infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón;
- malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
- sensación de plenitud, indigestión o ahogo;
- sudoración, náuseas, vómitos o mareo;
- debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento;
- latidos cardíacos acelerados o irregulares;

Se debe advertir encarecidamente a las mujeres que toman anticonceptivos combinados que se pongan en contacto con su médico en caso de que observen posibles síntomas de trombosis. En caso de sospecha de trombosis o trombosis confirmada, se debe interrumpir el uso de los anticonceptivos hormonales. Se debe recurrir a un método anticonceptivo apropiado debido a la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas).

Tumores

En algunos estudios epidemiológicos, se ha notificado un aumento del riesgo de cáncer de cuello uterino en mujeres que utilizaban anticonceptivos orales combinados a largo plazo, pero se mantiene la controversia sobre hasta qué punto este hallazgo se puede atribuir a factores de confusión del comportamiento sexual y otros factores tales como el papilomavirus humano (VPH).

Un metanálisis de 54 estudios epidemiológicos indicó que las mujeres que en la actualidad están tomando anticonceptivos orales combinados tienen un riesgo ligeramente mayor (RR = 1,24) de

FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

presentar un diagnóstico de cáncer de mama. El riesgo adicional desaparece gradualmente a lo largo de los 10 años siguientes a haber dejado de tomar los anticonceptivos orales combinados; Ya que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso de diagnósticos de cáncer de mama en mujeres que actualmente toman anticonceptivos orales combinados o que los tomaron recientemente es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama. Los carcinomas de mama diagnosticados en mujeres que han tomado alguna vez anticonceptivos orales combinados tienden a ser menos avanzados clínicamente que los carcinomas diagnosticados en mujeres que nunca han tomado anticonceptivos orales combinados. El patrón observado de aumento de riesgo se puede deber a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama en las usuarias de anticonceptivos orales combinados, a los efectos biológicos de los anticonceptivos orales combinados o a una combinación de los dos factores.

Se han notificado casos raros de tumores hepáticos benignos o con menor frecuencia incluso malignos entre las usuarias de anticonceptivos orales combinados. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intra-abdominales que podrían causar la muerte. Por lo tanto, un tumor hepático se debe considerar en el diagnóstico diferencial cuando se produce dolor abdominal superior agudo, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intra-abdominal en mujeres que usan EVRA.

Otras patologías

- La eficacia anticonceptiva puede verse reducida en mujeres que pesan 90 kg o más (ver secciones *Posología y forma de administración* y *Propiedades Farmacológicas*)
- Las mujeres con diagnóstico o historia familiar de hipertrigliceridemia podrían presentar un riesgo mayor de pancreatitis al utilizar anticonceptivos hormonales combinados.
- Aunque se han registrado ligeros aumentos de la presión arterial en muchas mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales, son raros los aumentos clínicamente relevantes. No se ha establecido una asociación concluyente entre el uso de anticonceptivos hormonales y la hipertensión clínicamente relevante. Si durante el tratamiento con anticonceptivos hormonales combinados las mujeres hipertensas presentan una elevación constante o aumentos significativos de la tensión y no responden adecuadamente a los antihipertensivos, se debe interrumpir el uso de los anticonceptivos hormonales combinados. Se puede retomar su uso si se alcanzan valores normotensos con antihipertensivos.
- Se han notificado casos nuevos o agravamiento de las siguientes enfermedades tanto con el embarazo como con el uso de anticonceptivos orales combinados, pero la evidencia de su asociación con el uso de anticonceptivos orales combinados no es concluyente: ictericia y/o prurito asociado a colestasis, enfermedades de la vesícula biliar incluyendo colecistitis y colelitiasis, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida de audición relacionada con la otosclerosis.
- Las alteraciones graves o crónicas en la función hepática pueden hacer necesaria la interrupción de los anticonceptivos hormonales combinados hasta que los indicadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de prurito relacionado con la colestasis, que haya podido ocurrir en un embarazo anterior o asociado al uso previo de hormonas sexuales esteroideas hace necesaria la interrupción de los anticonceptivos hormonales combinados.
- Aunque los anticonceptivos hormonales combinados pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no hay evidencia que apoye la necesidad de modificar el régimen terapéutico en pacientes diabéticas por el uso

1083



concomitante de anticonceptivos hormonales combinados. Sin embargo, se debe monitorizar a las mujeres diabéticas, sobre todo en las fases iniciales del tratamiento con EVRA.

- Durante el uso de anticonceptivos orales combinados, se ha notificado el empeoramiento de la depresión endógena, la epilepsia, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.
- Ocasionalmente pueden darse casos de cloasma con el uso de anticonceptivos hormonales, especialmente en pacientes con una historia de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras usen EVRA. A menudo el cloasma no es enteramente reversible.

Examen físico/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con EVRA se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartar un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver sección *Contraindicaciones*) y por las advertencias (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de EVRA en comparación con otros AHCs, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de sospecha de trombosis. También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones se deben basar en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen frente a la infección por VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

Irregularidades en la hemorragia

Con todos los anticonceptivos hormonales combinados puede producirse una pérdida de sangre irregular (oligometrorragia o hemorragia intermenstrual), especialmente durante los primeros meses de uso. Por esta razón, sólo será útil una opinión médica sobre las pérdidas de sangre irregulares después de un período de adaptación de aproximadamente 3 ciclos. Si persiste la hemorragia intermenstrual, o se produce después de ciclos previamente regulares, cuando se haya utilizado EVRA siguiendo el régimen recomendado, se debe considerar otra causa distinta al uso de EVRA. Se deben considerar causas no hormonales y, si fuera necesario, se deben tomar medidas de diagnóstico adecuadas para descartar enfermedad orgánica o embarazo. Esto puede incluir legrado uterino. En algunas mujeres puede no haber hemorragia por privación durante el período de descanso sin parche transdérmico. Si se ha utilizado EVRA siguiendo las instrucciones descritas en *Posología y forma de administración*, es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si no se ha usado EVRA siguiendo estas instrucciones antes de la primera falta de hemorragia por privación, o si hay dos faltas de hemorragia por privación, se debe descartar el embarazo antes de continuar utilizando EVRA.

Algunas mujeres pueden experimentar amenorrea u oligomenorrea después de interrumpir el uso de los anticonceptivos hormonales, especialmente cuando dicha afección ya existía.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nota: Se deben consultar las fichas técnicas de toda la medicación concomitante con el fin de identificar posibles interacciones.

2

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
AFODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Efectos de otros medicamentos sobre EVRA

Pueden aparecer interacciones con medicamentos inductores de las enzimas microsomales lo cual puede dar lugar a un aumento en el aclaramiento de las hormonas sexuales pudiendo producir sangrado intermenstrual y/o fallo del tratamiento anticonceptivo. Se han notificado las siguientes interacciones en la bibliografía.

Principios activos que aumentan el aclaramiento de los AHCs (reducción de la eficacia de los AHCs debido a inducción enzimática), p.ej.:

Barbitúricos, bosentan, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina, modafinilo y medicamentos para el VIH ritonavir, nevirapina y efavirenz y también posiblemente felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato y medicamentos a base de plantas medicinales que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Forma de empleo

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

A corto plazo

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

El siguiente parche transdérmico se debe poner sin intercalar la semana habitual de descanso en el caso de que continúe la administración concomitante de estos medicamentos después del final del período de tres semanas con parche.

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 fiable.

Principios activos con efectos variables sobre el aclaramiento de los AHCs

Cuando son administrados de forma conjunta con AHCs, algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos, incluyendo combinaciones de inhibidores del VHC pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógenos o progestágenos. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Por tanto, se deben consultar las fichas técnicas de toda la medicación concomitante para el VIH con el fin de identificar potenciales interacciones y cualquier recomendación relacionada. En caso de duda, las mujeres en tratamiento con inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos deben utilizar un método anticonceptivo de barrera adicional.

M

FARM. TUNG PING HSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Inhibición del metabolismo del etinilestradiol

Se ha demostrado que etoricoxib eleva los niveles plasmáticos de etinilestradiol (50 to 60%) cuando se toma concomitantemente con anticonceptivos hormonales orales trifásicos. Se cree que etoricoxib incrementa los niveles de etinilestradiol porque inhibe la actividad de la sulfotransferasa inhibiendo así el metabolismo del etinilestradiol.

Efecto de EVRA sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos hormonales pueden influir sobre el metabolismo de ciertos principios activos. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (p.ej., ciclosporina). Puede ser necesario un ajuste de dosis de los medicamentos concomitantes.

Lamotrigina: Los anticonceptivos hormonales combinados han mostrado un descenso significativo de las concentraciones plasmáticas de lamotrigina cuando se administran de forma conjunta posiblemente debido a la inducción de glucuronidación de la lamotrigina. Esto podría reducir el control de las crisis (convulsiones) y por tanto puede ser necesario un ajuste de dosis de lamotrigina.

Pruebas de laboratorio

La utilización de anticonceptivos esteroideos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluyendo valores bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p.ej., globulina fijadora de corticosteroides y fracciones lipídicas/lipoproteínicas; parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y de la coagulación y fibrinólisis. Generalmente los cambios permanecen dentro del intervalo normal de laboratorio.

Datos Preclínicos de Seguridad

Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Con respecto a la toxicidad reproductiva, la norelgestromin mostró toxicidad fetal en conejos, pero el margen de seguridad para este efecto fue suficientemente alto. Los datos sobre la toxicidad reproductiva para la combinación de norelgestromin con etinilestradiol no están disponibles. Los datos para la combinación de norgestimato (profármaco de la norelgestromin) con etinilestradiol indican en los animales hembras un descenso en la fertilidad y en la eficiencia de implantación (rata), un aumento en la resorción fetal (rata, conejo) y, a altas dosis, un descenso en la viabilidad y fertilidad de la progenie femenina (rata). No se conoce la relevancia de estos datos para la exposición en humanos, ya que se puede considerar que los efectos están relacionados con acciones farmacodinámicas bien conocidas o son específicos para las especies.

Los estudios realizados para comprobar los efectos de EVRA en la piel indican que este sistema no tiene potencial para producir sensibilización y sólo causa una irritación leve cuando se aplica en la piel de conejo.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

EVRA no está indicado durante el embarazo.

FARM. HUIE PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

M



Los estudios epidemiológicos no indican un aumento del riesgo de defectos congénitos en los niños de las mujeres que utilizaron anticonceptivos orales combinados antes del embarazo. La mayoría de los estudios recientes tampoco indican un efecto teratogénico si se utilizan anticonceptivos orales combinados de forma inadvertida al principio del embarazo.

Los datos limitados de los resultados sobre mujeres embarazadas que utilizan EVRA, no permiten obtener conclusiones sobre su seguridad durante el embarazo.

Estudios en animales han demostrado efectos indeseables durante el embarazo y lactancia (ver sección *Datos preclínicos sobre seguridad*). Basado en estos datos animales, los efectos indeseables debidos a la acción hormonal de los componentes activos no se puede excluir. Sin embargo, la experiencia general con anticonceptivos orales combinados durante el embarazo no proporcionó evidencias de efectos indeseables en humanos.

En caso de embarazo durante el uso de EVRA, se debe interrumpir el uso de EVRA de inmediato.

El aumento de riesgo de TEV durante el postparto se debe considerar cuando se reinicie el uso de EVRA (ver secciones *Posología y forma de administración* y *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Lactancia

La lactancia se puede ver afectada por los anticonceptivos hormonales combinados, ya que pueden reducir la cantidad y cambiar la composición de la leche materna. Por lo tanto, no se recomienda el uso de EVRA hasta que la madre haya dejado de amamantar a su hijo.

Fertilidad

Las mujeres pueden experimentar un retraso en la concepción tras la discontinuación de EVRA

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en ensayos clínicos fueron dolor de cabeza, náuseas y sensibilidad en las mamas, observándose aproximadamente en un 21,0%, 16,6% y 15,9% de los pacientes, respectivamente. Las reacciones adversas pueden ocurrir al principio del tratamiento pero normalmente disminuyen después de los tres primeros ciclos, incluidas oligometrorragia, sensibilidad en las mamas y náuseas.

Descripción de ciertas reacciones adversas

Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidentes isquémicos

M



transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHCs, que se comentan con más detalle en la sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*.

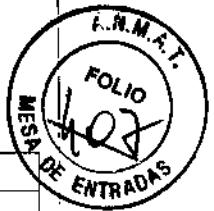
Listado tabulado de reacciones adversas

La seguridad fue evaluada en 3.322 mujeres sexualmente activas que participaron en tres ensayos clínicos de Fase III diseñados para evaluar la eficacia anticonceptiva. Estas usuarias recibieron seis o trece ciclos de anticoncepción (EVRA o anticonceptivo oral comparador), tomaron al menos una dosis del medicamento del estudio y proporcionaron datos de seguridad. En la tabla 1 indicada más abajo se reflejan las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y de la experiencia post comercialización. Convención MedDRA sobre frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Frecuencia de las reacciones adversas

<i>Clasificación por órganos y sistemas</i>	<i>Reacción Adversa</i>
<i>Frecuencia</i>	
<i>Infecciones e infestaciones</i>	
Frecuentes	Infección fúngica (vulvo) vaginal Candidiasis vaginal
Raras	Erupción pustular* Pústulas en el lugar de aplicación
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)</i>	
Raras	Neoplasia hepática *† Cáncer de mama *† Carcinoma de cérvix *† Adenoma hepático *† Leiomioma uterino Fibroadenoma de mama
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	
Poco frecuentes	Hipercolesterolemia Retención de líquidos Aumento del apetito
Raras	Hiperglucemia* Resistencia a la insulina*
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Frecuentes	Trastornos de ánimo afectividad y ansiedad
Poco frecuentes	Insomnio Disminución de la libido

Raras	Ira* Frustración* Aumento de la libido
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Dolor de cabeza
Frecuentes	Migraña Mareo
Raras	Accidente cerebrovascular**† Hemorragia cerebral*† Gusto anormal*
Trastornos oculares	
Raras	Intolerancia a las lentes de contacto*
Trastornos cardiacos	
Raras	Tromboembolismo arterial Infarto (agudo) de miocardio*†
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Hipertensión
Raras	Crisis hipertensiva* Trombosis arterial**† Trombosis venosa**† Trombosis*† Tromboembolismo venoso
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Raras	Trombosis de la arteria pulmonar*† Embolia pulmonar†
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náusea
Frecuentes	Dolor abdominal Vómitos Diarrea Distensión abdominal
Raras	Colitis*
Trastornos hepatobiliares	
Raras	Colecistitis Colelitiasis† Lesión hepática* Ictericia colestática*† Colestasis*†



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Acné Erupción cutánea Prurito Reacción en la piel Irritación de la piel
Poco frecuentes	Alopecia Dermatitis alérgica Eccema Reacción de fotosensibilidad Dermatitis de contacto Urticaria Eritema
Raras	Angioedema* Eritema (multiforme nudoso) * Cloasma† Erupción exfoliativa* Prurito generalizado Erupción (eritematosa prurítica) Dermatitis seborreica*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Espasmos musculares
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Muy frecuentes	Sensibilidad en las mamas
Frecuentes	Dismenorrea, Sangrado vaginal y trastornos menstruales**† Espasmo uterino Trastornos de la mama Secreción vaginal
Poco frecuentes	Galactorrea Síndrome premenstrual Sequedad vulvovaginal
Raras	Displasia cervical* Supresión de la lactancia* Secreción genital
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Malestar Fatiga Reacciones en el lugar de aplicación (eritema, irritación, prurito, erupción cutánea)

M

Poco frecuentes	Edema generalizado Edema periférico Reacciones en el lugar de aplicación**
Raras	Edema facial* Edema con fovea* Hinchazón Reacciones en el lugar de aplicación* (p.ej., absceso, erosión) Edema localizado*
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Aumento de peso
Poco frecuentes	Aumento de la presión sanguínea Trastornos lipídicos**
Raras	Disminución de la glucosa en sangre*† Niveles anormales de glucosa en sangre**†

*Notificaciones post comercialización.

**Incluyen reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos y notificaciones post comercialización.

† Ver sección *Advertencias y Precauciones especiales de empleo*.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

Se debe aplicar el parche inmediatamente después de extraerlo del sobre protector.

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

Después de usarlo, el parche transdérmico aún contiene cierta cantidad de principios activos. La cantidad de principios activos que queda en el parche transdérmico puede tener efectos nocivos en el medio acuático. Por lo tanto, los parches transdérmicos usados se deben desechar con cuidado. La etiqueta destinada a desechar el parche transdérmico se debe despegar, de la parte exterior de la bolsita, de manera que la parte adhesiva cubra la zona sombreada de ésta. Por último la etiqueta se debe cerrar herméticamente dejando en su interior el parche transdérmico. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en

=10884



contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Los parches transdérmicos usados no se deben arrojar a inodoros convencionales o a sistemas de eliminación de residuos líquidos.

SOBREDOSIFICACION

No se han notificado efectos adversos graves después de la ingesta involuntaria de dosis muy altas de anticonceptivos orales. La sobredosis puede causar náuseas y vómitos. En algunas mujeres puede ocurrir hemorragia vaginal. 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.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente (desde 15° C hasta 30° C); no almacenar en heladera. Almacenar los parches en su envase protector dentro de su caja original.

PRESENTACIÓN

Los sobres están contenidos en una caja de cartón.
Cada caja contiene 3 parches transdérmicos EVRA.


Mantener fuera del alcance de los niños.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Número de certificado: 50.688

Elaborado por: LTS Lohmann Therapie – Systeme AG
Lohmannstr 2-D56626 – Andernach - Alemania
Importado por Janssen Cilag Farmacéutica SA
Mendoza 1259 (1428) – Buenos Aires – Argentina.
Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

Fecha de última revisión:


FARM. HWEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168