GEDEON RICHTER

EVRA 203 Mikrogramm/24 Stunden + 33,9 Mikrogramm/24 Stunden transdermales Pflaster

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EVRA 203 Mikrogramm/24 Stunden + 33,9 Mikrogramm/24 Stunden transdermales Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes transdermale 20-cm^2-Pflaster enthält 6 mg Norelgestromin (NGMN) und 600 Mikrogramm Ethinylestradiol (EE).

Jedes transdermale Pflaster gibt in 24 Stunden durchschnittlich 203 Mikrogramm NGMN und 33,9 Mikrogramm EE ab. Die Arzneimittelexposition wird durch das pharmakokinetische Profil in geeigneterer Weise charakterisiert (siehe Abschnitt 5.2).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Dünnes, transdermales Matrixpflaster, das aus drei Schichten besteht.

Auf der beigen Außenschicht ist „EVRA“ durch Wärmeprägung aufgedruckt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonelle Kontrazeption für die Frau.

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

Bei der Entscheidung, EVRA zu verschreiben, sind die aktuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), zu berücksichtigen, und es muss das Risiko für eine VTE bei Anwendung von EVRA mit dem anderer kombinierter hormoneller Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Es darf jeweils nur ein transdermales Pflaster getragen werden.

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

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

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

Besondere Personengruppen

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

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

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

Frauen in der Postmenopause
EVRA ist für Frauen in der Postmenopause nicht angezeigt und nicht für die Hormonsubstitutionstherapie bestimmt.

Kinder und Jugendliche
Sicherheit und Wirksamkeit bei Jugendlichen unter 18 Jahren sind bisher nicht erwiesen. Es gibt keinen relevanten Nutzen von EVRA bei Kindern und Jugendlichen in der Prämenarche.

Art der Anwendung

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

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

Um die Hafteigenschaften des transdermalen Pflasters nicht zu beeinträchtigen, sollen auf dem Hautareal, auf dem das transdermale Pflaster klebt oder in Kürze aufgeklebt werden soll, weder Make-up noch Cremes, Lotionen, Puder oder andere topische Präparate aufgebracht werden.

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

Das EVRA transdermale Pflaster soll nicht zerschnitten, beschädigt oder auf andere Art verändert werden, weil dies die kontrazeptive Wirkung beeinträchtigen könnte.

Gebrauchte transdermale Pflaster müssen in Übereinstimmung mit den Anweisungen in Abschnitt 6.6 sorgfältig entsorgt werden.

Beginn der Anwendung von EVRA

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

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

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

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

Bei Umstellung von einem rein gestagenhaltigen Präparat
Die Umstellung von einer rein gestagenhaltigen Pille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen (von einem Implantat am Tag der Entfernung, von einem injizierbaren Präparat bei Fälligwerden der nächsten Injektion), aber in den ersten 7 Tagen muss zusätzlich eine Barrieremethode zur Kontrazeption verwendet werden.

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

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

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

Hinweise für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Wenn sich das Pflaster ganz oder teilweise ablöst

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

Wenn EVRA sich ganz oder auch teilweise löst:
- für weniger als einen Tag (bis zu 24 Stunden): das Pflaster muss an derselben Stelle wieder aufgeklebt oder sofort durch ein neues EVRA-Pflaster ersetzt werden. Es ist kein zusätzliches Kontrazeptivum erforderlich. Das nächste EVRA-Pflaster sollte am gewohnten „Pflaster-Wechseltag“ aufgeklebt werden.
- für mehr als einen Tag (24 Stunden oder länger) oder wenn die Anwenderin nicht weiß, wann sich das transdermale Pflaster gelockert oder abgelöst hat: Die Anwenderin könnte vor einer Schwangerschaft nicht geschützt sein: Sie muss den derzeitigen Kontrazeptionszyklus beenden und durch Aufkleben eines neuen EVRA-Pflasters sofort einen neuen Zyklus beginnen. Jetzt gibt es einen neuen „Tag 1“ und einen neuen Pflaster-Wechseltag. In den ersten 7 Tagen des neuen Zyklus muss zusätzlich ein nichthormonelles Kontrazeptivum angewendet werden.

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

Versäumen des vorgesehenen Wechseltages von EVRA transdermales Pflaster

Zu Beginn eines Zyklus mit dem transdermalen Pflaster (erste Woche/Tag 1)
Die Anwenderin ist nicht sicher vor einer Schwangerschaft geschützt. Sobald sie ihr Versäumnis bemerkt, muss die Anwenderin das erste transdermale Pflaster des neuen Zyklus aufkleben. Es gibt dann einen neuen „Pflaster-Wechseltag“ und einen neuen „Tag 1“. In den ersten 7 Tagen des neuen Zyklus muss gleichzeitig ein nichthormonelles Kontrazeptivum angewandt werden. Wenn es während eines solchen verlängerten pflasterfreien Intervalls zum Koitus gekommen ist, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

In der Mitte des Zyklus (zweite Woche/Tag 8 oder dritte Woche/Tag 15)
- über ein oder zwei Tage (bis zu 48 Stunden): Die Anwenderin muss sofort ein neues EVRA transdermales Pflaster aufkleben. Das nächste EVRA transdermale Pflaster wird dann am gewohnten „Pflaster-Wechseltag“ aufgeklebt. Wenn während der 7 Tage vor der ersten übersprungenen Anwendung des transdermalen Pflasters das transdermale Pflaster korrekt angewendet wurde, ist kein zusätzliches Kontrazeptivum erforderlich.
- über mehr als zwei Tage (48 Stunden oder länger): Die Anwenderin ist nicht sicher vor einer Schwangerschaft geschützt. Die Anwenderin sollte den derzeitigen Kontrazeptionszyklus beenden und durch Aufkleben eines neuen EVRA-Pflasters sofort einen neuen vierwöchigen Zyklus beginnen. Jetzt gibt es einen neuen „Tag 1“ und einen neuen „Pflaster-Wechseltag“. In den ersten 7 Tagen des neuen Zyklus muss gleichzeitig ein nichthormonelles Kontrazeptivum angewendet werden.

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

Änderung des Pflaster-Wechseltages

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

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

Bei Auftreten von kleineren Hautreizungen

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

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Wenn eine dieser Erkrankungen während der Anwendung von EVRA auftritt, muss EVRA sofort abgesetzt werden.
- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - Venöse Thromboembolie – bestehende (unter Therapie mit Antikoagulanzien) oder Vorgeschichte einer VTE (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
  - Bekannte vererbte oder erworbene Prädisposition für venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
  - Größere Operation mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
  - Hohes Risiko für venöse Thromboembolie aufgrund des Vorliegens mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
  - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
  - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulans)
  - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
  - Hohes Risiko für arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
    - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
    - Schwere Hypertonie
    - Schwere Dyslipoproteinämie
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Bekanntes oder vermutetes Mammakarzinom
- Karzinom des Endometriums oder andere bekannte oder vermutete, estrogenabhängige Neoplasmen
- Anomale Leberfunktion in Verbindung mit einer akuten oder chronischen hepatozellulären Erkrankung
- Leberadenome oder –karzinome
- Anomale Genitalblutungen ohne Diagnosestellung

- Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten, mit Arzneimitteln, die Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von EVRA muss mit der Frau besprochen werden, falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt.

Bei einer Verschlechterung oder dem ersten Auftreten einer dieser Erkrankungen oder einer dieser Risikofaktoren ist der Anwenderin anzuraten, sich an ihren Arzt zu wenden, um zu entscheiden, ob die Anwendung von EVRA beendet werden sollte.

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

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

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

Die Anwendung jedes kombinierten hormonellen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. **Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Andere Arzneimittel wie EVRA können ein bis zu doppelt so hohes Risiko aufweisen. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE-Risiko gehört, darf nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht: das Risiko für eine VTE bei Anwendung von EVRA, wie ihre vorliegenden individuellenRisikofaktoren dieses Risiko beeinflussen und dass ihr Risiko für eine VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHKs nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.**

Ungefähr 2 von 10 000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Bei einer einzelnen Frau kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten).

Es wird geschätzt, dass im Verlauf eines Jahres ungefähr 6[1] von 10 000 Frauen, die ein niedrig dosiertes levonorgestrelhaltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden. Studien weisen darauf hin, dass die Inzidenz von VTE bei Frauen, die EVRA anwenden, bis zu 2-mal so hoch ist wie bei Anwenderinnen von levonorgestrelhaltigen KHK. Dies entspricht jährlich ungefähr 6 bis 12 VTE pro 10 000 Frauen, die EVRA anwenden.

In beiden Fällen ist die Anzahl an VTE pro Jahr geringer als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.

VTE verlaufen in 1 – 2 % der Fälle tödlich.

Siehe Abbildung unten

Äußerst selten wurde bei Anwenderinnen von KHK über eine Thrombose in anderen Blutgefäßen berichtet, wie z. B. in Venen und Arterien von Leber, Mesenterium, Nieren oder Retina.

Risikofaktoren für VTE
Das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen bei Anwenderinnen von KHK kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle).

EVRA ist kontraindiziert bei Frauen mit mehreren Risikofaktoren, die zu einem hohen Risiko für eine Venenthrombose führen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss das Gesamtrisiko für eine VTE betrachtet werden. Wenn das Nutzen-Risiko-Verhältnis als ungünstig erachtet wird, darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Siehe Tabelle oben auf Seite 4

Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bezüglich des Beginns oder Fortschreitens einer Venenthrombose.

Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie in der Schwangerschaft und insbesondere während der 6-wöchigen Dauer des Wochenbetts muss berücksichtigt werden (Informationen zur Schwangerschaft und Stillzeit siehe Abschnitt 4.6).

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)
Beim Auftreten von Symptomen ist den Anwenderinnen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden.

Bei einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) können folgende Symptome auftreten:
- Unilaterale Schwellung des Beins und/oder Fußes oder entlang einer Beinvene
- Schmerz oder Druckschmerz im Bein, der möglicherweise nur beim Stehen oder Gehen bemerkt wird
- Erwärmung des betroffenen Beins; gerötete oder entfärbte Haut am Bein

Bei einer Lungenembolie (PE) können folgende Symptome auftreten:
- Plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnellen Atmens
- Plötzlich auftretender Husten, möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse
- Stechender Brustschmerz
- Starke Benommenheit oder Schwindelgefühl
- Schneller oder unregelmäßiger Herzschlag

Einige dieser Symptome (z. B. „Kurzatmigkeit“, „Husten“) sind unspezifisch und können als häufiger vorkommende und weniger schwerwiegende Ereignisse fehlinterpretiert werden (z. B. als Atemwegsinfektionen).

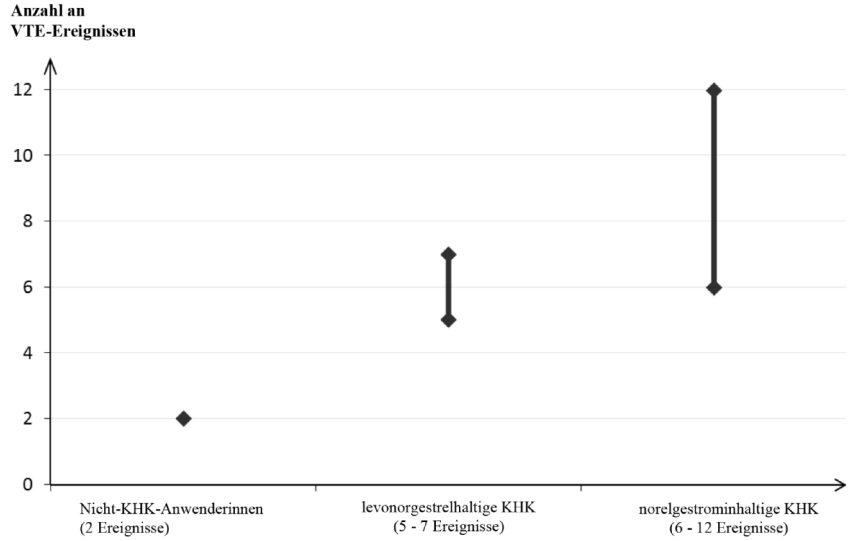
Andere Anzeichen für einen Gefäßverschluss können plötzlicher Schmerz sowie Schwellung und leicht bläuliche Verfärbung einer Extremität sein.

Tritt der Gefäßverschluss im Auge auf, können die Symptome von einem schmerzlosen verschwommenen Sehen bis zu einem Verlust des Sehvermögens reichen. In manchen Fällen tritt der Verlust des Sehvermögens sehr plötzlich auf.

Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

Epidemiologische Studien haben die Anwendung von KHK mit einem erhöhten Risiko für eine arterielle Thromboembolie (Myokardinfarkt) oder apoplektischen Insult (z. B. transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall) in Verbindung gebracht. Arterielle thromboembolische Ereignisse können tödlich verlaufen.

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10 000 Frauen



[1] Mittelwert der Spannweite 5 – 7 pro 10 000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für levonorgestrelhaltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6

Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operation, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung des Pflasters (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn EVRA nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. vor dem Alter von 50 Jahren)	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch-entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

Risikofaktoren für ATE
Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle). EVRA ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE aufweisen, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss das Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Siehe Tabelle rechts

Symptome einer ATE
Beim Auftreten von Symptomen ist den Frauen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden.

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:
- Plötzliches Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Körperseite
- Plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen
- Plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten
- Plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen
- Plötzliche schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache
- Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall

Vorübergehende Symptome deuten auf eine transitorische ischämische Attacke (TIA) hin.

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:
- Schmerz, Unbehagen, Druck, Schweregefühl, Enge- oder Völlegefühl in Brust, Arm oder unterhalb des Sternums
- In den Rücken, Kiefer, Hals, Arm, Magen ausstrahlende Beschwerden
- Völlegefühl, Indigestion oder Erstickungsgefühl
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl
- Extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit
- Schnelle oder unregelmäßige Herzschläge

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

Tumoren

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

Eine Metaanalyse basierend auf 54 epidemiologischen Studien ergab, dass Frauen, die derzeit kombinierte orale Kontrazeptiva einnehmen, ein geringfügig erhöhtes Brustkrebsrisiko (RR = 1,24) aufweisen. Dieses erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der kombinierten oralen Kontrazeptiva allmählich zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren nur selten vorkommt, ist die zusätzliche Anzahl von Brustkrebsdiagnosen bei derzeitigen und neuen Anwenderinnen kombinierter oraler Kontrazeptiva gegenüber dem Gesamtrisiko für

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	Anmerkung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. vor dem Alter von 50 Jahren)	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Facharzt zu überweisen, bevor eine Entscheidung hinsichtlich der Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KHK (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematodes

Brustkrebs gering. Brustkrebs, der bei Frauen diagnostiziert wird, die schon einmal ein orales Kontrazeptivum (OC) verwendet haben, scheint klinisch weniger weit fortgeschritten zu sein als Krebs bei Frauen, die noch nie ein orales Kontrazeptivum verwendet haben. Das beobachtete Muster eines erhöhten Risikos kann an einer früheren Diagnose des Brustkrebses bei Anwenderinnen kombinierter oraler Kontrazeptiva, den biologischen Wirkungen kombinierter oraler Kontrazeptiva oder einer Kombination beider Faktoren liegen.

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

Psychiatrische Erkrankungen

Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva allgemein bekannte Nebenwirkungen dar (siehe Abschnitt 4.8). Depressionen können schwerwiegend sein und sind ein allgemein bekannter Risikofaktor für suizidales Verhalten und Suizid. Frauen sollte geraten werden, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen – auch wenn diese kurz nach Einleitung der Behandlung auftreten – mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Andere Erkrankungen

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

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit EVRA muss eine vollständige Anamnese (inklusive Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck muss gemessen werden und es muss eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert. Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen einschließlich des Risikos von EVRA im Vergleich zu anderen KHK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist.

Die Anwenderin ist zudem anzuweisen, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die darin gegebenen Ratschläge zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen muss den gängigen Untersuchungsleitlinien entsprechen und individuell auf die Frau abgestimmt werden.

Die Anwenderinnen sind darüber aufzuklären, dass hormonelle Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

Unregelmäßige Blutungen

Bei allen kombinierten hormonellen Kontrazeptiva kann es, insbesondere in den ersten Monaten nach Anwendungsbeginn, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) kommen. Aus diesem Grund ist eine medizinische Beurteilung unregelmäßiger Blutungen erst nach einer Anpassungsperiode von ca. drei Zyklen sinnvoll. Wenn die Durchbruchblutungen anhalten oder es unter Anwendung von EVRA gemäß dem empfohlenen Behandlungsschema nach zuvor regelmäßigen Zyklen zu Durchbruchblutungen kommt, ist nach einer anderen Ursache als EVRA zu suchen. Nichthormonelle Ursachen sollten in Betracht gezogen und bei Bedarf diagnostisch abgeklärt werden, um eine organische Erkrankung oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Dies kann auch eine Kürettage beinhalten. Bei einigen Frauen bleiben in dem pflasterfreien Intervall die Entzugsblutungen aus. Wenn EVRA gemäß den Anweisungen in Abschnitt 4.2 angewendet wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn EVRA aber vor der ersten ausbleibenden Entzugsblutung nicht gemäß diesen Anweisungen angewendet wurde oder wenn zwei Entzugsblutungen ausbleiben, muss vor der weiteren Anwendung von EVRA eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Verschreibungsinformationen der gleichzeitig verwendeten Arzneimittel sollten hinzugezogen werden, um potenzielle Wechselwirkungen zu ermitteln.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-Fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) verwendeten. Außerdem wurden ALT-Erhöhungen auch bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK verwendeten und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3).
Deshalb müssen EVRA-Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Gestagen enthalten oder nichthormonelle Methoden) wechseln, bevor sie die Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen kann mit EVRA wieder begonnen werden.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf EVRA

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren. Daraus kann eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen resultieren, die wiederum zu Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptivem Versagen führen kann. Die folgenden Wechselwirkungen wurden bisher in der Literatur berichtet:

Wirkstoffe, die die Clearance von KHK erhöhen (verminderte Wirksamkeit der KHK durch Enzyminduktion), z. B.:

Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin, Modafinil sowie die HIV-Arzneimittel Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramat und Produkte, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Vorgehensweise

Eine Enzyminduktion kann nach wenigen Behandlungstagen beobachtet werden. Die maximale Enzyminduktion wird im Allgemeinen in ca. 10 Tagen gesehen, kann jedoch für mindestens 4 Wochen nach Behandlungsende mit dem betreffenden Arzneimittel bestehen bleiben.

Kurzzeitbehandlung

Eine Frau, die eine Kurzzeitbehandlung mit Arzneimitteln erhält, die arzneimittelmetabolisierende Leberenzyme induzieren oder individuelle Wirkstoffe, die diese Enzyme induzieren, sollte vorübergehend, d. h. während der Zeit der gemeinsamen Arzneimittelanwendung und weitere 28 Tage nach deren Absetzen zusätzlich zu EVRA eine Barrieremethode anwenden.

Wenn die gemeinsame Arzneimittelanwendung über das Ende der dreiwöchigen Applikationszeit des Pflasters hinausgeht, soll das nächste transdermale Pflaster ohne das gewohnte pflasterfreie Intervall appliziert werden.

Langzeitbehandlung

Für Frauen unter Langzeitbehandlung mit enzyminduzierenden Wirkstoffen wird eine andere zuverlässige, nichthormonelle Verhütungsmethode empfohlen.

Wirkstoffe mit variablen Auswirkungen auf die Clearance von KHK

Bei gemeinsamer Anwendung mit KHK können viele Kombinationen von HIV-Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidischen Inhibitoren der Reversen Transkriptase, einschließlich Kombinationen mit HCV-Inhibitoren, die Plasmakonzentrationen des Estrogens oder der Gestagene erhöhen oder vermindern. In einigen Fällen kann der Nettoeffekt dieser Änderungen klinisch relevant sein.

Um potenzielle Wechselwirkungen und damit verbundene Empfehlungen ermitteln zu können, sollten die Fachinformationen der gleichzeitig angewendeten HIV-Arzneimittel herangezogen werden. Im Zweifelsfall sollten Frauen unter Proteaseinhibitor-Therapie oder Therapie mit nicht-nukleosidischen Inhibitoren der Reversen Transkriptase zusätzlich eine Barrieremethode zur Kontrazeption anwenden.

Hemmung der Metabolisierung von Ethinylestradiol

Es hat sich gezeigt, dass Etoricoxib, wenn es zusammen mit einem dreistufigen hormonellen Kontrazeptivum eingenommen wird, die Ethinylestradiol-Plasmakonzentrationen erhöht (um 50 bis 60 %). Man nimmt an, dass Etoricoxib die Ethinylestradiol-Konzentrationen erhöht, weil es die Aktivität der Sulfotransferase und damit auch die Verstoffwechselung des Ethinylestradiols hemmt.

Wirkungen von EVRA auf andere Arzneimittel

Hormonelle Kontrazeptiva können die Metabolisierung bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Entsprechend können sich die Plasma- und Gewebekonzentrationen erhöhen (z. B. Ciclosporin). Eine Dosisanpassung der Begleitmedikation kann erforderlich sein.

Lamotrigin: Es hat sich gezeigt, dass kombinierte hormonelle Kontrazeptiva bei gemeinsamer Anwendung mit Lamotrigin die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin signifikant senken, wahrscheinlich durch Induktion der Lamotrigin-Glucuronidierung. Die Anfallskontrolle kann dadurch vermindert sein. Deshalb kann eine Dosisanpassung von Lamotrigin erforderlich sein.

Labortests

Die Anwendung kontrazeptiver Steroide kann die Ergebnisse bestimmter Labortests, einschließlich der biochemischen Parameter von Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, die Plasmakonzentrationen von (Träger-)Proteinen, z. B. corticoidbindendem Globulin und den Lipid-/Lipoprotein-Fraktionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die Parameter von Koagulation und Fibrinolyse beeinflussen. Die Änderungen bleiben allgemein im Labornormbereich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

EVRA darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

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

Begrenzte Erfahrungen zu Schwangerschaftsausgängen von EVRA-exponierten Frauen lassen keine Schlussfolgerungen über die Unbedenklichkeit in der Schwangerschaft zu.

Tierexperimentelle Studien haben unerwünschte Effekte während der Trächtigkeit und Laktation gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund dieser Tierdaten kann eine unerwünschte hormonelle Wirkung der Wirkstoffe nicht ausgeschlossen werden. Allgemeine Erfahrungen mit Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeption während der Schwangerschaft ergaben jedoch keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen beim Menschen.

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

Das erhöhte VTE-Risiko in der Zeit nach der Geburt sollte vor der erneuten Anwendung nach einer Anwendungspause bedacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Stillzeit

Da kombinierte hormonelle Kontrazeptiva die Menge der Muttermilch vermindern und ihre Zusammensetzung verändern können, kann das Stillen durch sie beeinflusst werden. Daher ist die Anwendung von EVRA nicht zu empfehlen, solange eine Mutter ihr Kind noch nicht vollständig abgestillt hat.

Fertilität

Nach dem Absetzen von EVRA kommt es bei den Frauen eventuell zu einer Verzögerung einer Konzeption.

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

EVRA hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen in klinischen Studien waren Kopfschmerzen, Übelkeit (Nausea) und Brustspannen, die bei ungefähr 21,0 %, 16,6 % bzw. 15,9 % der Patientinnen auftraten. Zu den Nebenwirkungen, die zu Beginn der Behandlung auftreten können, aber üblicherweise nach den ersten drei Zyklen nachlassen, gehören Schmierblutungen, Brustspannen und Übelkeit.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Anwenderinnen von KHK wurde ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorischer ischämischer Attacken, Venenthrombose und Lungenembolie beobachtet, die in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt werden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit wurde anhand von drei klinischen Studien der Phase III mit einem Studiendesign zur Auswertung der kontrazeptiven Wirksamkeit, an der 3 322 sexuell aktive Frauen teilnahmen, evaluiert. Die Probandinnen erhielten EVRA oder ein orales kontrazeptives Vergleichspräparat für sechs oder 13 Kontrazeptionszyklen, wendeten mindestens eine Dosis des Studienarzneimittels an und lieferten so die Sicherheitsdaten. Die unten stehende Tabelle 1 bildet die in klinischen Studien und nach Markteinführung gemeldeten Nebenwirkungen ab. Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf

Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, ATC-Code: G03AA13

Wirkmechanismus

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Pearl Indizes (siehe Tabelle):

Siehe Tabelle auf Seite 9

Anhand von exploratorischen Analysen wurde untersucht, ob die Merkmale der Kollektive in den Studien der Phase III (n = 3 319) bezüglich Alter, ethnischer Zugehörigkeit und Gewicht einen Zusammenhang mit Schwangerschaften zeigten. Die Analysen ergaben keinerlei Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Alter oder ethnischer Zugehörigkeit und Schwangerschaft. Bezüglich des Gewichts traten 5 der 15 unter EVRA gemeldeten Schwangerschaften bei Frauen auf, die bei der Ausgangswerterhebung ein Körpergewicht von 90 kg oder mehr hatten. Dies entsprach < 3 % des Studienkollektivs. Unterhalb eines Körpergewichts von 90 kg gab es keinen Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Schwangerschaft. Obwohl nur 10 – 20 % der Schwankungen in den pharmakokinetischen Daten durch das Gewicht erklärt werden können (siehe Abschnitt 5.2), war der höhere Anteil an Schwangerschaften bei Frauen mit einem Körpergewicht von oder

Tabelle 1: Häufigkeit von Nebenwirkungen

Systemorganklasse Häufigkeit	**Nebenwirkung**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	(Vulvo)vaginale Pilzinfektion Vaginale Candidose
Selten	Pustulöser Hautausschlag* Pusteln am Verabreichungsort
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Selten	Hepatische Neoplasie*† Brustkrebs*† Zervixkarzinom*† Leberzelladenom*† Uterines Leiomyom Fibroadenom der Brust
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Überempfindlichkeit
Selten	Anaphylaktische Reaktion*
Nicht bekannt	Verschlimmerung der Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich	Hypercholesterinämie Flüssigkeitsretention Erhöhter Appetit
Selten	Hyperglykämie* Insulinresistenz*
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Stimmungs-, Affekt- und Angststörungen
Gelegentlich	Insomnie Verminderte Libido
Selten	Wut* Frustration* Verstärkte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Migräne Schwindelgefühl
Selten	Zerebrovaskuläres Ereignis**† Hirnblutung*† Anomales Geschmacksempfinden*
Augenerkrankungen	
Selten	Kontaktlinsenunverträglichkeit*
Herzerkrankungen	
Selten	Arterielle Thromboembolie (Akuter) Myokardinfarkt*†
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Hypertonie
Selten	Hypertensive Krise* Arterielle Thrombose**† Venöse Thrombose**† Thrombose*† Venöse Thromboembolie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Selten	Pulmonal(arterien)-Thrombose*† Lungenembolie†

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 8

Fortsetzung der Tabelle

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit
Häufig	Bauchschmerzen Erbrechen Diarrhö Blähbauch
Selten	Colitis*
Leber- und Gallenerkrankungen	
Selten	Cholezystitis Cholelithiasis† Hepatische Läsion* Cholestatischer Ikterus*† Cholestase*†
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Häufig	Akne Hautausschlag Pruritus Hautreaktion Hautirritation
Gelegentlich	Alopezie Allergische Dermatitis Ekzem Lichtempfindlichkeitsreaktion Kontaktdermatitis Urtikaria Erythem
Selten	Angioödem* Erythema (multiforme, nodosum)* Chloasma† Exfoliativer Hautausschlag* Generalisierter Pruritus Hautausschlag (erythematös, juckend) Seborrhoische Dermatitis*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig	Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Sehr häufig	Brustspannen
Häufig	Dysmenorrhö Vaginalblutung und Menstruationsstörungen**† Uteriner Spasmus Brusterkrankungen Vaginaler Ausfluss
Gelegentlich	Galaktorrhö Prämenstruelles Syndrom Vulvovaginale Trockenheit
Selten	Zervikale Dysplasie* Unterdrückte Laktation* Genitaler Ausfluss
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Unwohlsein Müdigkeit Reaktionen am Verabreichungsort (Erythem, Irritation, Pruritus, Hautausschlag)
Gelegentlich	Generalisiertes Ödem Peripheres Ödem Reaktionen am Verabreichungsort**
Selten	Gesichtsödem* Dellenbildendes Ödem* Schwellung Reaktionen am Verabreichungsort * (z. B. Abszess, Erosion) Lokalisiertes Ödem*

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 9

über 90 kg statistisch signifikant und weist auf eine verminderte Wirksamkeit von EVRA bei diesen Frauen hin.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

Die Ergebnisse einer Studie mit EVRA bei längerer Anwendung eines einzelnen kontrazeptiv wirkenden transdermalen Pflasters über 7 Tage und 10 Tage ergaben, dass der angestrebte C_{SS}-Wert von Norelgestromin und Ethinylestradiol auch bei 3 Tage dauernder, längerer Anwendung von EVRA (10 Tage) aufrechterhalten wurde. Diese Erkenntnisse weisen darauf hin, dass die klinische Wirksamkeit auch dann erhalten bleiben würde, wenn ein vorgesehener Pflasterwechsel 2 volle Tage verpasst wird.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Fortsetzung der Tabelle

Untersuchungen	
Häufig	Erhöhtes Gewicht
Gelegentlich	Erhöhter Blutdruck Lipidstörungen**
Selten	Verminderte Blutglucose*† Anomale Blutglucose*†

* Berichte nach Markteinführung.
** Schließt Nebenwirkungen aus klinischen Studien und nach Markteinführung ein.
† Siehe Abschnitt 4.4.

Elimination

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

Transdermale versus orale Kontrazeptiva

Das pharmakokinetische Profil transdermaler und oraler kombinierter hormoneller Kontrazeptiva unterscheidet sich, und ein direkter Vergleich dieser pharmakokinetischen Parameter sollte vorsichtig erfolgen.

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

Auswirkungen von Alter, Körpergewicht und Körperoberfläche

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Außenschicht

Äußere Lage aus pigmentiertem Polyethylen niedriger Dichte
Innere Lage aus Polyester

Mittlere Schicht

Polyisobutylen/Polybuten-Klebstoff
Crospovidon
Polyestervlies
Dodecyllactat

Dritte Schicht

Polyethylenterephthalat-(PET-)Folie
Polydimethylsiloxan-Überzug

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Primäres Verpackungsmaterial

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

Sekundäres Verpackungsmaterial

Jeder Karton enthält 3, 9 oder 18 EVRA transdermale Pflaster in einzelnen mit Folie ausgekleideten Beuteln. Je drei Beutel sind von einer transparenten, perforierten Plastikfolie umhüllt und in einem Karton verpackt. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pflaster sollte sofort nach der Entnahme aus dem Schutzbeutel appliziert werden.

Um eine Interferenz mit den Klebeeigenschaften von EVRA zu vermeiden, sollten keine Cremes, Lotionen oder Puder auf dem Hautbereich, auf dem EVRA transdermales Pflaster appliziert werden soll, aufgetragen werden.

Das transdermale Pflaster beinhaltet nach Gebrauch noch immer beträchtliche Mengen an wirksamen Bestandteilen. Diese verbliebenen hormonell wirksamen Bestandteile des transdermalen Pflasters können schädliche Auswirkungen hervorrufen, wenn sie in das Grundwasser gelangen. Daher muss das benutzte transdermale Pflaster sorgfältig entsorgt werden. Die Entsorgungs-

Studiengruppe	CONT-002 EVRA	CONT-003 EVRA	CONT-003 COC*	CONT-004 EVRA	CONT-004 COC**	Alle Probanden unter EVRA
Anzahl Zyklen	10 743	5 831	4 592	5 095	4 005	21 669
Gesamt-Pearl-Index (95 % KI)	0,73 (0,15; 1,31)	0,89 (0,02; 1,76)	0,57 (0,0; 1,35)	1,28 (0,16; 2,39)	2,27 (0,59; 3,96)	0,90 (0,44; 1,35)
Pearl Index Methodenversagen (95 % KI)	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 150 µg + 20 µg EE
** 50 µg LNG + 30 µg EE an Tagen 1 – 6, 75 µg LNG + 40 µg EE an Tagen 7 – 11, 125 µg LNG + 30 µg EE an Tagen 12 – 21

folie an der Außenseite des Beutels muss geöffnet werden. Das benutzte transdermale Pflaster sollte so in die geöffnete Entsorgungsfolie gegeben werden, dass die Klebeseite den markierten Bereich des Beutels bedeckt. Danach muss die Entsorgungsfolie, die das benutzte transdermale Pflaster enthält, wieder verschlossen werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Benutzte transdermale Pflaster dürfen nicht in der Toilette oder in Entsorgungssystemen für Flüssigkeiten entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19–21.
1103 Budapest
Ungarn

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/223/001
EU/1/02/223/002
EU/1/02/223/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. August 2002
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. Juni 2012

10. STAND DER INFORMATION

11.2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH
Fachinfo-Service
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt