1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EVRA pleister voor transdermaal gebruik, 203 microgram/24 uur + 33,9 microgram/24 uur

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke pleister voor transdermaal gebruik van 20 cm² bevat 6 mg norelgestromin (NGMN) en 600 microgram ethinylestradiol (EE).

Elke pleister voor transdermaal gebruik geeft gemiddeld 203 microgram NGMN en 33,9 microgram EE per 24 uur af. De blootstelling aan dit geneesmiddel wordt beter weergegeven in het farmacokinetische profiel (zie rubriek 5.2).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Pleister voor transdermaal gebruik.

Dunne, matrixachtige pleister voor transdermaal gebruik bestaande uit drie lagen.

Op de beige buitenkant van de steunlaag is onder verwarming 'EVRA' gestempeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Anticonceptie bij vrouwen

EVRA is geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. De veiligheid en werkzaamheid zijn vastgesteld bij vrouwen van 18 tot 45 jaar.

Bij de beslissing om EVRA voor te schrijven, dient rekening te worden gehouden met de huidige risicofactoren van de individuele vrouw, vooral met de factoren voor veneuze trombo-embolie (VTE) en hoe het risico op VTE met EVRA zich verhoudt tot dit risico met andere CHC's (zie rubriek 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Om maximale effectiviteit als anticonceptivum te bereiken dient men patiënten te adviseren EVRA precies zoals aangegeven te gebruiken. Voor de initiatie-instructies zie onder 'Hoe start men met EVRA'.

Er mag slechts één pleister voor transdermaal gebruik tegelijk worden gedragen.

Elke gebruikte pleister voor transdermaal gebruik wordt verwijderd en onmiddellijk vervangen door een nieuwe, telkens op dezelfde dag van de week ('vervangdag'), namelijk op dag 8 en dag 15 van de cyclus. De vervanging van pleisters voor transdermaal gebruik mag op elk moment van de geplande vervangdag plaatsvinden. In de vierde week wordt geen pleister voor transdermaal gebruik gedragen; deze week begint op dag 22.

Een nieuwe anticonceptiecyclus begint op de dag volgend op de week waarin geen pleister voor transdermaal gebruik wordt gedragen; de volgende EVRA-pleister voor transdermaal gebruik moet dan worden aangebracht, ook al heeft er geen onttrekkingsbloeding plaatsgehad of is de onttrekkingsbloeding nog niet gestopt.

Onder geen enkele voorwaarde mag er tussen doseringscyclussen een pleistervrije periode van meer dan 7 dagen zijn. Als er langer dan 7 dagen geen pleister voor transdermaal gebruik wordt gedragen, is de gebruikster mogelijk niet beschermd tegen zwangerschap. Tegelijkertijd moet dan gedurende 7 dagen een niet-hormonaal anticonceptivum worden gebruikt. De kans op ovulatie neemt toe met elke dag die verstrijkt na de aanbevolen periode waarin geen anticonceptivum wordt gebruikt. Als tijdens een dergelijke verlengde, pleistervrije periode geslachtsgemeenschap heeft plaatsgehad, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een zwangerschap.

Speciale populaties

Lichaamsgewicht van 90 kg of meer
De anticonceptieve werkzaamheid is mogelijk lager bij vrouwen die 90 kg of meer wegen.

Nierinsufficiëntie
EVRA is niet onderzocht bij vrouwen met nierinsufficiëntie. De dosis hoeft niet te worden aangepast, maar omdat de literatuur erop wijst dat de ongebonden fractie van ethinylestradiol hoger is, dient EVRA bij deze populatie onder toezicht te worden gebruikt.

Leverinsufficiëntie
EVRA is niet bestudeerd bij vrouwen met leverinsufficiëntie. EVRA is gecontra-indiceerd bij vrouwen met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Postmenopauzale vrouwen
EVRA is niet geïndiceerd voor post-menopauzale vrouwen en is niet bedoeld voor gebruik als hormoonsuppletietherapie.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid bij adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar zijn niet vastgesteld. Toepassing van EVRA bij kinderen en adolescenten vóór de menarche is niet relevant.

Wijze van toediening
Een EVRA-pleister moet worden aangebracht op een schone, droge, onbehaarde, intacte gezonde huid op de bil, het abdomen, de buitenkant van een bovenarm of de bovenkant van de romp op een plaats waarvan hij niet kan worden afgewreven door nauwsluitende kleding. Een EVRA-pleister mag niet worden aangebracht op de borsten of op huid die rood of geïrriteerd is of waarin een snijwond zit. Elke volgende pleister voor transdermaal gebruik moet op een andere plaats op de huid worden aangebracht om eventuele irritatie te voorkomen, hoewel opeenvolgende pleisters op hetzelfde lichaamsdeel mogen worden aangebracht.

De pleister voor transdermaal gebruik moet stevig worden aangedrukt totdat de randen goed vastplakken.

Om te voorkomen dat een pleister voor transdermaal gebruik niet goed blijft plakken mag geen make-up, crème, lotion, poeder of een ander product voor lokale toepassing op het huidgedeelte worden gebracht waarop op dat moment een pleister pleister voor transdermaal gebruik zit of op korte termijn een dergelijke pleister zal worden aangebracht.

De gebruiksters wordt aangeraden dagelijks te kijken of de aangebrachte pleister voor transdermaal gebruik nog wel goed vastgehecht zit.

De EVRA pleister voor transdermaal gebruik mag niet worden geknipt, beschadigd of op welke manier dan ook worden veranderd, aangezien dit de werkzaamheid van de anticonceptie kan verminderen.

Gebruikte pleisters voor transdermaal gebruik moeten zorgvuldig worden weggegooid volgens de instructies in rubriek 6.6.

Hoe start men met EVRA

Wanneer er gedurende de vorige cyclus geen hormonaal anticonceptivum is gebruikt
Anticonceptie met EVRA begint op de eerste dag van de menstruatie. Er wordt één enkele pleister voor transdermaal gebruik aangebracht die gedurende een hele week (7 dagen) wordt gedragen. De dag waarop de eerste pleister voor transdermaal gebruik wordt aangebracht (dag 1/dag van aanvang) bepaalt op welke volgende dagen de pleister voor transdermaal gebruik moet worden aangebracht. De pleister voor transdermaal gebruik wordt elke week op diezelfde dag vervangen (cyclusdag 8, 15, 22 en dag 1 van de volgende cyclus). In de vierde week wordt geen pleister voor transdermaal gebruik gedragen, te beginnen op dag 22.

Als de behandeling van cyclus 1 begint na de eerste dag van de menstruatiecyclus, moet tijdens de eerste 7 daaropvolgende dagen van alleen de eerste behandelcyclus tegelijkertijd een niet-hormonaal anticonceptivum worden gebruikt.

Bij overschakeling van een oraal gecombineerd anticonceptivum
De behandeling met EVRA moet beginnen op de eerste dag van de onttrekkingsbloeding. Als er binnen 5 dagen na het innemen van de laatste actieve (hormoonbevattende) tablet geen onttrekkingsbloeding is opgetreden, moet zwangerschap worden uitgesloten vóór begonnen kan worden met de behandeling met EVRA. Wanneer de behandeling begint na de eerste dag van de onttrekkingsbloeding moet gedurende 7 dagen gelijktijdig een niet-hormonaal anticonceptivum worden gebruikt.

Wanneer er meer dan 7 dagen verstrijken na het innemen van de laatste actieve orale anticonceptietablet is het mogelijk dat de vrouw heeft geovuleerd en daarom moet haar worden aangeraden een arts te raadplegen alvorens te beginnen met de behandeling met EVRA. Wanneer er gemeenschap heeft plaatsgehad tijdens een dergelijke lange pilvrije periode, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van zwangerschap.

Bij overschakeling van een methode met uitsluitend progestageen
De vrouw kan op elke dag overschakelen van een pil met alleen een progestageen (van een implantaat op de dag waarop het wordt verwijderd, van een injecteerbaar middel wanneer de volgende injectie gegeven zou moeten worden), maar gedurende de eerste 7 dagen dient ze een extra barrièremethode voor anticonceptie te gebruiken.

Na een abortus of miskraam
Na een abortus of miskraam die optreedt gedurende de eerste 20 weken van de zwangerschap, kan de vrouw onmiddellijk starten met EVRA. Wanneer ze dat doet hoeft ze geen extra anticonceptieve maatregelen te nemen. Wees erop bedacht dat ovulatie zich binnen 10 dagen na een abortus of miskraam kan voordoen.

Na een abortus of miskraam die optreedt na een zwangerschap van 20 weken, kan op dag 21 na de abortus of op de eerste dag van de spontane menstruatie (afhankelijk van hetgeen zich het eerst voordoet) worden begonnen. De incidentie van ovulatie op dag 21 na de abortus (bij 20 weken zwangerschap) is niet bekend.

Na de bevalling
Gebruiksters die ervoor kiezen geen borstvoeding te geven dienen niet eerder dan 4 weken na de bevalling te beginnen met de anticonceptiebehandeling. Wanneer ze later start, dient men de vrouw te adviseren de eerste 7 dagen ook een barrièremethode toe te passen. Wanneer ze echter al gemeenschap heeft gehad, dient zwangerschap uitgesloten te worden alvorens werkelijk te starten met EVRA of dient de vrouw te wachten op de eerste menstruatie.

Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

Wat moet u doen wanneer de pleister voor transdermaal gebruik geheel of gedeeltelijk loslaat
Als de EVRA-pleister voor transdermaal gebruik geheel of gedeeltelijk loslaat en los blijft, vindt onvoldoende afgifte van het geneesmiddel plaats.

Als een EVRA-pleister zelfs maar gedeeltelijk loslaat

- gedurende minder dan één dag (maximaal 24 uur): dan moet deze opnieuw worden aangebracht op dezelfde plaats of onmiddellijk door een nieuwe EVRA-pleister voor transdermaal gebruik worden vervangen. Er is dan geen extra anticonceptivum nodig. De volgende EVRA-pleister voor transdermaal gebruik moet worden aangebracht op de gebruikelijke 'vervangdag';
- gedurende langer dan één dag (24 uur of langer) of als de gebruikster niet weet wanneer de pleister voor transdermaal gebruik omhoog is gekomen of is losgeraakt, dan is de gebruikster mogelijk niet beschermd tegen zwangerschap. De gebruikster moet stoppen met de huidige anticonceptiecyclus en onmiddellijk met een nieuwe cyclus beginnen door een nieuwe EVRA-pleister voor transdermaal gebruik aan te brengen. Er is nu een nieuwe 'dag 1' en een nieuwe 'vervangdag'. Alleen gedurende de eerste 7 dagen van de nieuwe cyclus moet tegelijkertijd een niet-hormonaal anticonceptivum worden gebruikt.

Een pleister voor transdermaal gebruik mag niet opnieuw worden aangebracht als hij niet langer kleeft; er moet onmiddellijk een nieuwe pleister voor transdermaal gebruik worden aangebracht. Er mag geen extra tape of verband worden gebruikt om een EVRA-pleister voor transdermaal gebruik op zijn plaats te houden.

Wanneer volgende dagen waarop de EVRA-pleister voor transdermaal gebruik vervangen moet worden, worden uitgesteld

Aan het begin van een pleister voor transdermaal gebruik-cyclus (week één/dag 1):
De gebruikster is mogelijk niet beschermd tegen zwangerschap. De gebruikster dient de eerste pleister voor transdermaal gebruik van de nieuwe cyclus aan te brengen, zodra zij eraan denkt. Er is nu een nieuwe 'vervangdag' voor de pleister voor transdermaal gebruik en een nieuwe 'dag 1'. Gedurende de eerste 7 dagen van de nieuwe cyclus moet tegelijkertijd een niet-hormonaal anticonceptivum worden gebruikt. Als tijdens een dergelijke verlengde periode zonder pleister voor transdermaal gebruik geslachtsgemeenschap heeft plaatsgehad, moet rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap.

In het midden van de cyclus (week twee/dag 8 of week drie/dag 15)

- gedurende één of twee dagen (maximaal 48 uur): De gebruikster dient onmiddellijk een nieuwe EVRA-pleister voor transdermaal gebruik aan te brengen. De volgende EVRA-pleister voor transdermaal gebruik moet op de gebruikelijke 'vervangdag' worden aangebracht. Wanneer er gedurende de 7 dagen voorafgaand aan de eerste overgeslagen dag van het aanbrengen van de pleister voor transdermaal gebruik, de pleister correct werd gedragen, hoeft geen extra anticonceptivum te worden gebruikt.
- gedurende meer dan twee dagen (48 uur of langer): De gebruikster is mogelijk niet beschermd tegen zwangerschap. De gebruikster moet stoppen met de huidige anticonceptieve cyclus en onmiddellijk beginnen met een nieuwe cyclus van vier weken door een nieuwe EVRA-pleister voor transdermaal gebruik aan te brengen. Er is nu een nieuwe 'dag 1' en een nieuwe 'vervangdag'. Gedurende de eerste 7 achtereenvolgende dagen van de nieuwe cyclus moet gelijktijdig een niet-hormonaal anticonceptivum worden gebruikt.

Aan het einde van de cyclus (week vier/dag 22)

- als de EVRA-pleister voor transdermaal gebruik niet aan het begin van week vier (op dag 22) wordt verwijderd, moet hij zo spoedig mogelijk worden verwijderd. De volgende cyclus dient te beginnen op de gebruikelijke 'vervangdag', d.w.z. de dag na dag 28. Er hoeft geen extra anticonceptivum te worden gebruikt.

Verandering van vervangdag
Om een menstruele periode één cyclus uit te stellen moet de vrouw aan het begin van week vier (dag 22) weer een pleister voor transdermaal gebruik aanbrengen en de week zonder pleister voor transdermaal gebruik dus overslaan. Er kan een doorbraakbloeding of spotting optreden. Na 6 opeenvolgende weken een pleister voor transdermaal gebruik gedragen te hebben, moet er een periode zonder pleister voor transdermaal gebruik zijn van 7 dagen. Hierna wordt de normale toepassing van EVRA hervat.

Als de gebruikster de vervangdag wil verschuiven, moet de huidige cyclus worden voltooid, waarbij de derde EVRA-pleister voor transdermaal gebruik op de juiste dag moet worden verwijderd. Tijdens de week zonder pleister voor transdermaal gebruik mag een nieuwe vervangdag worden gekozen door de eerste EVRA-pleister voor transdermaal gebruik van de volgende cyclus op de eerstvolgende gewenste dag aan te brengen. Er mogen absoluut niet meer dan 7 achtereenvolgende dagen zonder pleister voor transdermaal gebruik zijn. Hoe korter de periode zonder pleister voor transdermaal gebruik is, hoe hoger het risico is dat de gebruikster geen onttrekkingsbloeding heeft en doorbraakbloeding en spotting kan

ondervinden tijdens de volgende behandelingscyclus.

In geval van lichte huidirritatie
Als het gebruik van een pleister voor transdermaal gebruik onaangename irritatie veroorzaakt, kan op een andere plaats een nieuwe pleister voor transdermaal gebruik worden aangebracht, die dan tot de volgende vervangdag blijft zitten. Er mag slechts één pleister voor transdermaal gebruik tegelijk worden gedragen.

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale contraceptiva (CHC's) mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt. Wanneer één van deze aandoeningen optreedt tijdens het gebruik van EVRA, dient men onmiddellijk te stoppen met EVRA.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
- Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij gebruik van antistollingsmiddelen) of VTE in de voorgeschiedenis (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [PE]
- Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld APC-resistentie (waaronder factor V-Leiden), antitrombine III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie
- Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
- Een hoog risico op veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4)
- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
- Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, voorgeschiedenis van arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
- Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, voorgeschiedenis van beroerte of prodromale aandoening (bijv. TIA (*transient ischaemic attack*))
- Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteïnemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardiolipine-antistoffen, lupus anticoagulans)
- Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
- Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor, zoals:

- diabetes mellitus met vasculaire symptomen
- ernstige hypertensie
- ernstige dyslipoproteïnemie.

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- Bekend of vermoed mammacarcinoom
- Endometriumcarcinoom of andere bekende of vermoede oestrogeenafhankelijke neoplasie
- Leverfunctiestoornissen samenhangend met een acute of chronische hepatocellulaire aandoening
- Leveradenomen of -carcinomen
- Niet-gediagnosticeerde, afwijkende genitale bloedingen
- Bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, geneesmiddelen die glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Indien een of meer van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig zijn, dient met de vrouw besproken te worden of EVRA geschikt is.

In het geval van verergering of eerste optreden van een van deze aandoeningen of risicofactoren dient de vrouw het advies te krijgen om contact op te nemen met haar arts, om te bepalen of het gebruik van EVRA moet worden gestaakt.

Er is geen klinisch bewijs dat aangeeft dat een pleister voor transdermaal gebruik in enig aspect veiliger is dan orale gecombineerde anticonceptiva.

Het gebruik van EVRA is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

Het gebruik van elk gecombineerd hormonaal contraceptivum (CHC) verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie (VTE) in vergelijking met geen gebruik. **Producten die levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten, gaan gepaard met het laagste risico op VTE. Met andere producten, zoals EVRA, kan dit risico maximaal twee maal zo hoog zijn. De beslissing om een ander product te gebruiken dan een product met het laagste risico op VTE mag uitsluitend worden genomen nadat dit met de vrouw besproken is, om te verzekeren dat zij begrijpt wat het risico op VTE met EVRA is, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico op VTE het hoogst is in het allereerste jaar dat zij het product gebruikt. Er is ook enig bewijs dat het risico verhoogd is wanneer opnieuw gestart wordt met een CHC nadat het gebruik gedurende 4 weken of langer werd onderbroken.**

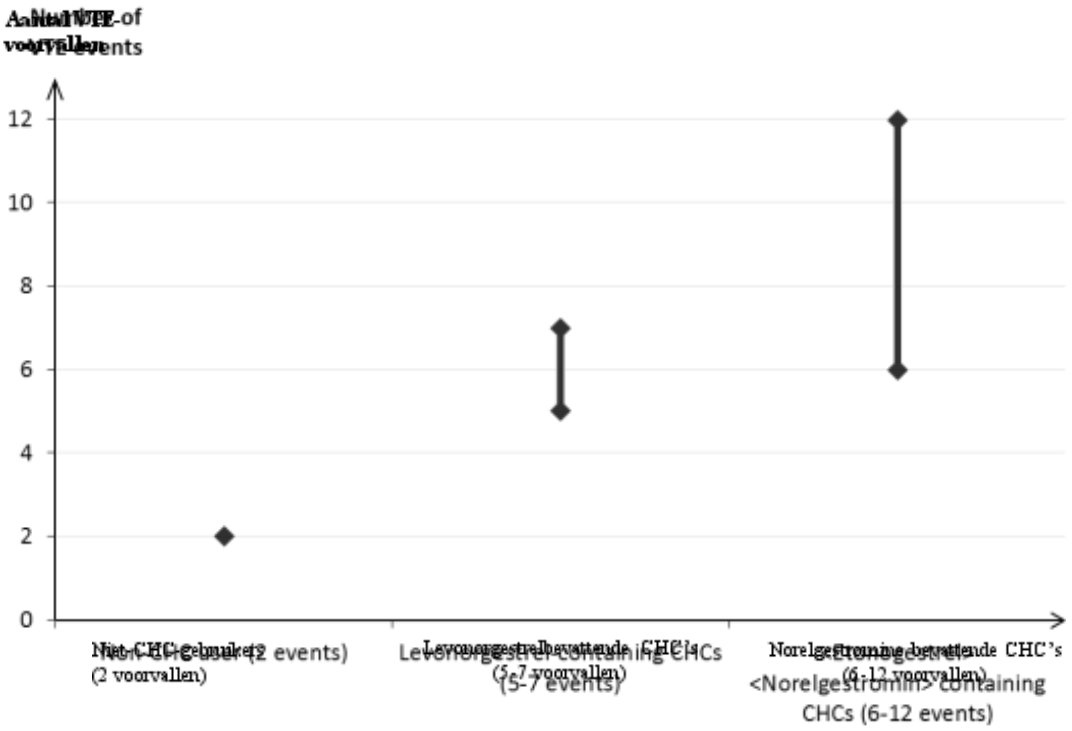
Bij vrouwen die geen CHC gebruiken en niet zwanger zijn, zullen ongeveer 2 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen. Bij een individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie hieronder).

Volgens een schatting zullen ongeveer 6[1] van de 10.000 vrouwen die een laaggedoseerde, levonorgestrelbevattende CHC gebruiken, over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen. Onderzoeksresultaten duiden erop dat de incidentie van VTE bij vrouwen die EVRA gebruiken tot 2 maal zo hoog is als bij vrouwen die CHC's gebruiken die levonorgestrel bevatten. Dit komt overeen met ongeveer 6 tot 12 VTE's in een jaar onder 10.000 vrouwen die EVRA gebruiken.

In beide gevallen is het aantal VTE's per jaar kleiner dan het verwachte aantal bij vrouwen tijdens de zwangerschap of in de periode na de bevalling.

VTE kan in 1-2% van de gevallen een dodelijke afloop hebben.

Aantal VTE-voorvallen per 10.000 vrouwen in één jaar



In extreem zeldzame gevallen is het optreden van trombose in andere bloedvaten gemeld bij gebruiksters van een CHC, bijv. in hepatische, mesenterische, renale of retinale venen en arteriën.

Risicofactoren voor VTE
Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties bij CHC-gebruiksters kan substantieel verhoogd zijn bij een vrouw met additionele risicofactoren, vooral als er sprake is van meerdere risicofactoren (zie de tabel).

EVRA is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren heeft waardoor zij een verhoogd risico op veneuze trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico op VTE. Indien men van mening is dat de afweging van voordelen en risico's negatief uitvalt, mag geen CHC worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor VTE

Risicofactor	Opmerking
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m²)	Risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Vooral belangrijk is om te bedenken of er ook andere risicofactoren aanwezig zijn.
Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of bekken, neurochirurgie of ernstig trauma Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren	In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de pleister te staken (in geval van een electieve chirurgische ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het niet eerder dan twee weken na volledige remobilisatie te hervatten. Er dient een andere anticonceptiemethode te worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen. Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van EVRA niet vooraf is gestaakt.
Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijdbij broer/zus of ouder)	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een CHC.
Andere klinische aandoeningen die geassocieerd zijn met VTE	Kanker, systemische lupus erythematodes, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte.
Stijgende leeftijd	Met name boven de 35 jaar.

Er is geen consensus over de mogelijke rol van spataderen en oppervlakkige tromboflebitis bij het ontstaan of de progressie van veneuze trombose.

Er dient rekening te worden gehouden met het verhoogde risico op trombo-embolie tijdens de zwangerschap en vooral tijdens de 6 weken durende periode van het puerperium (voor informatie over “Zwangerschap en borstvoeding” zie rubriek 4.6).

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)
Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een CHC gebruiken.

De volgende symptomen kunnen wijzen op diepe veneuze trombose (DVT):

- unilaterale zwelling van een been en/of voet of langs een ader in het been;
- pijn of gevoeligheid van een been die mogelijk alleen wordt gevoeld als iemand staat of loopt;
- verhoogde temperatuur in het aangetaste been, rode of verkleurde huid op het been.

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):

- plotseling ontstaan van onverklaarde kortademigheid of snelle ademhaling;
- plotseling hoesten, mogelijk geassocieerd met hemoptoë;
- scherpe pijn op de borst;
- ernstig licht gevoel in het hoofd of duizeligheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Sommige van deze symptomen (bijv. ‘kortademigheid’, ‘hoesten’) zijn niet-specifiek en kunnen ten onrechte worden geïnterpreteerd als vaker optredende of minder ernstige voorvallen (bijv. luchtweginfecties).

Andere tekenen die kunnen wijzen op vasculaire occlusie zijn: plotselinge pijn, zwelling en lichte blauwverkleuring van een ledemaat.

Als de occlusie in het oog is gelokaliseerd, kunnen de symptomen variëren van pijnloos wazig zien met progressie tot verlies van het gezichtsvermogen. Soms kan verlies van het gezichtsvermogen bijna onmiddellijk optreden.

Risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
In epidemiologisch onderzoek is het gebruik van CHC’s geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of cerebrovasculair accident (bijv. TIA [*transient ischemic attack*], beroerte). Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen een dodelijke afloop hebben.

Risicofactoren voor ATE
Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of van een CVA bij CHC-gebruiksters is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie de tabel). EVRA is gecontra-indiceerd als een vrouw één ernstige of meerdere risicofactoren voor ATE heeft waardoor zij een verhoogd risico op arteriële trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico. Indien men van mening is dat de afweging van voordelen en risico's negatief uitvalt, mag geen CHC worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor ATE

Risicofactor	Opmerking
Stijgende leeftijd	Met name boven de 35 jaar
Roken	Vrouwen dienen het advies te krijgen om niet te roken als zij een CHC willen gebruiken. Vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar en doorgaan met roken dienen het dringende advies te krijgen om een andere anticonceptiemethode toe te passen.
Hypertensie	
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m^2)	Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Vooral belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren.
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50^e jaar, bij broer/zus of ouder).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een CHC.
Migraine	Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van een CHC (die prodromaal kan zijn voor een CVA) kan een reden zijn om direct te stoppen.
Andere klinische aandoeningen die geassocieerd zijn met aandoeningen van de bloedvaten	Diabetes mellitus, hyperhomocysteïnemie, hartklepziekte en atriumfibrilleren, dyslipoproteïnemie en systemische lupus erythematodes.

Symptomen van ATE
Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een CHC gebruiken.

De volgende symptomen kunnen wijzen op een cerebrovasculair accident (CVA):

- plotseling verdoofd gevoel of zwakte van gezicht, arm of been, met name aan één zijde van het lichaam;
- plotselinge moeite met lopen, duizeligheid, verminderd evenwicht of verminderde coördinatie;
- plotselinge verwardheid, moeite met praten of begrijpen;
- plotselinge moeite met zien in één of beide ogen;
- plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak;
- bewustzijnsverlies of flauwvallen met of zonder epileptische aanval.

Voorbijgaande symptomen suggereren dat het voorval een TIA (*transient ischemic attack*) is.

De volgende symptomen kunnen wijzen op een myocardinfarct (MI):

- pijn, ongemak, druk of een zwaar, beklemd of vol gevoel in de borst, arm of onder het borstbeen;
- ongemak dat uitstraalt naar de rug, kaak, keel, arm, maag;
- vol gevoel, gevoel van indigestie of stikken;
- transpireren, nausea, braken of duizeligheid;
- extreme zwakte, angst of kortademigheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Men dient vrouwen die gecombineerde anticonceptiva gebruiken nadrukkelijk te adviseren contact op te nemen met hun arts in geval van mogelijke symptomen van trombose. In geval van een vermoede of bevestigde trombose, dient men te stoppen met het gebruik van hormonale anticonceptiva. Men dient adequate anticonceptie toe te passen in verband met teratogeniciteit van anticoagulantietherapie (coumarines).

Tumoren
Tijdens enkele epidemiologische studies werd een verhoogd risico op cervicale kanker bij langdurig COC-gebruik gemeld, maar er blijft controverse bestaan over de mate waarin deze bevinding toe te schrijven is aan de verstorende effecten van seksueel gedrag zelf en andere factoren zoals humaan papillomavirus (HPV).

Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies stelde dat bij vrouwen die op dit moment COC's gebruiken er een iets verhoogd risico bestaat (RR = 1,24) op een diagnose van borstkanker. Het hogere risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar volgend op het stoppen van het gebruik van COC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen onder de 40, is het hogere aantal borstkankerdiagnoses bij huidige en recente COC-gebruiksters klein in relatie tot het totale risico op borstkanker. De gediagnosticeerde mammacarcinomen bij COC-gebruiksters zijn over het algemeen klinisch minder vergevorderd dan de carcinomen die zijn gediagnosticeerd bij vrouwen die nooit COC's hebben gebruikt. Het waargenomen patroon van verhoogd risico kan het gevolg zijn van het vroegtijdig diagnosticeren van borstkanker bij COC-gebruiksters, de biologische effecten van COC-gebruiksters of een combinatie van beide.

In zeldzame tot uiterst zeldzame gevallen werden enerzijds goedaardige levertumoren, en anderzijds maligne levertumoren gemeld bij COC-gebruiksters. In geïsoleerde gevallen hebben deze tumoren geleid tot levensbedreigende intra-abdominale hemorragieën. Een hepatische tumor dient daarom overwogen te worden in de differentiaaldiagnose wanneer zich ernstige pijn in de bovenbuik, leververgroting of tekenen van intra-abdominale hemorragie voordoet bij vrouwen die EVRA gebruiken.

Psychische stoornissen
Depressieve stemming en depressie zijn bekende bijwerkingen van het gebruik van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.8). Depressie kan ernstig zijn en is een bekende risicofactor voor suïcidaal gedrag en zelfmoord. Vrouwen moet worden aanbevolen om contact met hun arts op te nemen in geval van stemmingswisselingen en symptomen van depressie, ook kort na aanvang van de behandeling.

Andere omstandigheden

- Anticonceptieve werkzaamheid is mogelijk lager bij vrouwen die 90 kg of meer wegen (zie rubriek 4.2 en 5.1).
- Vrouwen met hypertriglyceridemie, of een familiale anamnese hiervan, kunnen een verhoogd risico hebben op pancreatitis bij het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva.
- Hoewel bij veel vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken, lichte bloeddrukverhogingen zijn gemeld, zijn klinisch relevante verhogingen zeldzaam. Een definitieve relatie tussen het gebruik van hormonale anticonceptiva en klinische hypertensie is niet vastgesteld. Wanneer tijdens het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva, in geval van eerdere bestaande hypertensie, constant hoge bloeddrukwaarden of een significante verhoging van bloeddruk niet adequaat kunnen worden verlaagd door een antihypertensieve behandeling, moet het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva worden gestopt. Het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva kan echter worden hervat wanneer normotensieve waarden kunnen worden bereikt met antihypertensieve therapie.
- De volgende condities of een verslechtering van deze condities werden zowel gemeld in geval van zwangerschap, als bij het gebruik van COC's: geelzucht en/of pruritus geassocieerd met cholestase; galblaasaandoeningen, inclusief cholecystitis en cholelithiase; porfyrie; systemische lupus erythematodes; hemolytisch-uremisch syndroom; Sydenham-chorea; herpes gestationis; otosclerose-gerelateerd gehoorverlies.
- Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen ertoe leiden dat het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva moet worden gestopt tot de leverfunctiewaarden zich normaliseren. Het opnieuw optreden van cholestase-gerelateerde pruritus, die zich heeft voorgedaan tijdens een eerdere zwangerschap of eerder gebruik van geslachtshormonen, maakt het stoppen van hormonale combinatie-anticonceptiemiddelen noodzakelijk.
- Hoewel gecombineerde hormonale anticonceptiva een effect kunnen hebben op perifere insulineresistentie en glucosetolerantie is het niet nodig om het therapeutische regime bij diabetes te veranderen tijdens het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva. Diabetici dienen echter zorgvuldig geobserveerd te worden, vooral in het begin van een behandeling met EVRA.
- Een verslechtering van endogene depressie, van epilepsie, van de ziekte van Crohn en van ulceratieve colitis is gemeld tijdens het gebruik van COC.
- Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk of verworven angio-oedeem opwekken of verergeren.
- Chloasma kan zich soms voordoen bij het gebruik van hormonale anticonceptie, vooral bij gebruiksters met een voorgeschiedenis van chloasma gravidarum. Gebruiksters met een neiging tot chloasma dienen blootstelling aan de zon of ultraviolette straling te vermijden tijdens het gebruik van EVRA. Chloasma is vaak niet volledig reversibel.

Medisch onderzoek/consultatie
Voorafgaand aan het instellen, of opnieuw instellen, van EVRA dient een volledige anamnese (inclusief familiegeschiedenis) te worden afgenomen en dient zwangerschap te worden uitgesloten. De bloeddruk dient te worden gemeten en er dient een lichamelijk onderzoek te worden uitgevoerd, op geleide van de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk om de vrouw attent te maken op de informatie over veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van EVRA ten opzichte van andere CHC's, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in het geval van een vermoede trombose.

De vrouw moet ook worden geïnstrueerd om de bijsluiter goed te lezen en zich te houden aan het gegeven advies. De frequentie en aard van de onderzoeken dienen gebaseerd te zijn op gangbare praktijkrichtlijnen en op individuele basis te worden aangepast.

Vrouwen dienen erop te worden gewezen dat orale anticonceptiva niet beschermen tegen hiv-infecties (aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

Onregelmatige bloedingen
Met alle gecombineerde hormonale anticonceptiva kan zich onregelmatig bloedverlies (spotting of doorbraakbloeding) voordoen, vooral tijdens de eerste maanden van gebruik. Om die reden zal een medische beoordeling omtrent onregelmatig bloedverlies alleen nuttig zijn na een gewenningsperiode van ongeveer drie cycli. Wanneer het doorbraakbloeden aanhoudt, of optreedt na eerdere regelmatige cycli, terwijl EVRA volgens de aanbevolen dosering is gebruikt, moet een andere oorzaak worden gezocht. Men dient niet-hormonale oorzaken te overwegen en, indien nodig, moeten adequate diagnostische maatregelen worden genomen om organische ziekte of zwangerschap uit te sluiten. Dit kan curettage inhouden. Bij sommige vrouwen doet zich mogelijk geen bloeding voor tijdens de periode zonder pleister voor transdermaal gebruik. Wanneer EVRA is gebruikt volgens de voorschriften in rubriek 4.2, is het onwaarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Wanneer EVRA echter niet volgens deze voorschriften is gebruikt tijdens de periode voorafgaand aan de eerste gemiste onttrekkingsbloeding of wanneer er twee onttrekkingsbloedingen zijn gemist moet zwangerschap worden uitgesloten alvorens men doorgaat met EVRA.

Sommige gebruiksters kunnen amenorroe of oligomenorroe ondervinden na het stoppen met hormonale anticonceptie, vooral wanneer dit zich al eerder heeft voorgedaan.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Let op: raadpleeg de voorschrijfinformatie van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen om eventuele interacties te bepalen.

Farmacodynamische interacties
Tijdens klinische studies waarin patiënten behandeld werden voor infecties door hepatitis-C-virus (HCV) met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, met of zonder ribavirine, kwamen verhogingen van transaminase (ALT) van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's). Bovendien werden ook bij patiënten die behandeld werden met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir verhoogde ALT-waarden waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals CHC's (zie rubriek 4.3). Daarom moeten patiënten die EVRA gebruiken overschakelen naar een alternatieve methode van anticonceptie (bv. anticonceptie met enkel progestageen of niet-hormonale methoden) vóór het starten van de behandeling met deze combinatie van geneesmiddelen. EVRA kan worden herstart 2 weken na het beëindigen van de behandeling met deze combinatie geneesmiddelen.

Effecten van andere geneesmiddelen op EVRA
Interacties kunnen optreden met geneesmiddelen die de microsomale enzymen induceren wat kan resulteren in een verhoogde klaring van geslachtshormonen en wat doorbraakbloedingen en/of zwangerschap tot gevolg kan hebben. De volgende interacties zijn bekend uit de literatuur.

Stoffen die de klaring van CHC's verhogen (verminderde werkzaamheid van CHC's door enzyminductie), bijvoorbeeld:
Barbituraten, bosentan, carbamazepine, fenytoïne, primidon, rifampicine, modafinil en hiv- medicijnen ritonavir, nevirapine en efavirenz, en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine, topiramaat, en producten die het kruidenmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Beleid bij interactie
Enzyminductie kan al worden geobserveerd na een paar dagen van de behandeling. In het algemeen duurt het ongeveer 10 dagen voordat de enzyminductie maximaal is, maar vervolgens kan deze na beëindiging van de behandeling nog aanhouden gedurende ten minste 4 weken.

Kortdurende behandeling
Vrouwen onder kortdurende behandeling met leverenzym-inducerende geneesmiddelen of individuele werkzame stoffen die deze enzymen induceren, moeten naast EVRA tijdelijk een barrièremiddel gebruiken. Het barrièremiddel moet tijdens de duur van de gelijktijdige geneesmiddelenbehandeling en nog 28 dagen na het stoppen van de behandeling gebruikt worden.

Als de gelijktijdige geneesmiddelenbehandeling doorloopt tot na het einde van de driewekelijkse pleisterperiode, moet de volgende pleister voor transdermaal gebruik worden opgeplakt zonder het gebruikelijke pleistervrije interval.

Langdurige behandeling
Bij vrouwen die een langdurige behandeling met leverenzyminducerende werkzame stoffen ondergaan, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale anticonceptiemethode aangeraden.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van CHC's
Veel combinaties van hiv-proteaseremmers en niet-nucleoside reverse-transcriptase remmers, inclusief combinaties met HCV remmers, kunnen, wanneer gelijktijdig toegediend met CHC's, de plasmaconcentraties van het oestrogeen of progestagenen verhogen of verlagen. In sommige gevallen kan het netto-effect van deze veranderingen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de voorschrijvende informatie van hiv-medicijnen die gelijktijdig worden toegediend worden geraadpleegd om potentiële interacties vast te stellen en alle daarmee samenhangende aanbevelingen. In geval van twijfel dient een extra barrièrevormende anticonceptiemethode te worden gebruikt door vrouwen die een behandeling ondergaan met een proteaseremmer of niet-nucleoside reverse-transcriptase remmers.

Remming van het metabolisme van ethinylestradiol
Aangetoond is dat etoricoxib de plasmaconcentraties van ethinylestradiol kan verhogen (50 tot 60%) als het tegelijkertijd wordt ingenomen met een oraal trifasisch hormonaal anticonceptiemiddel. Men denkt dat etoricoxib de ethinylestradiolconcentraties verhoogt door de activiteit van sulfotransferase te remmen, waardoor het metabolisme van ethinylestradiol wordt geremd.

Effect van EVRA op andere geneesmiddelen
Hormonale anticonceptiva kunnen het metabolisme van bepaalde andere werkzame stoffen beïnvloeden. Daardoor kunnen plasma- en weefselconcentraties stijgen (bijv. ciclosporine). Een aanpassing van de dosering van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel kan noodzakelijk zijn.

Lamotrigine: van combinatie-OAC's is aangetoond dat deze een significante daling in de plasmaconcentratie van lamotrigine veroorzaken wanneer deze gelijktijdig worden toegediend, waarschijnlijk als gevolg van inductie van lamotrigine-glucuronidatie. Dit kan mogelijk leiden tot een vermindering van aanvalscontrole. Aanpassing van de dosering van lamotrigine kan daarom noodzakelijk zijn.

Laboratoriumtests
Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan invloed hebben op het resultaat van bepaalde laboratoriumbepalingen, waaronder biochemische parameters van lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie, plasmaconcentraties van (*carrier*) eiwitten zoals corticosteroïdbindend globuline en lipiden/lipoproteïnefracties en parameters van koolhydraatmetabolisme, bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normale bereik van de laboratoriumtesten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
EVRA is niet geïndiceerd voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Epidemiologische onderzoeken wijzen niet op een verhoogde kans op geboorteafwijkingen bij kinderen die zijn gebaard door vrouwen die gecombineerde orale anticonceptiva vóór hun zwangerschap hebben gebruikt. De meeste recente onderzoeken wijzen ook niet op een teratogeen effect wanneer gecombineerde orale anticonceptiva per ongeluk in het begin van een zwangerschap zijn gebruikt.

Beperkte gegevens over de uitkomsten van blootgestelde zwangerschappen bij vrouwen die EVRA gebruiken, maken conclusies over de veiligheid van EVRA tijdens de zwangerschap niet mogelijk.

In dieronderzoek zijn ongewenste effecten tijdens zwangerschap en lactatie gebleken (zie rubriek 5.3). Op basis van deze gegevens bij dieren kunnen ongewenste effecten als gevolg van hormonale werking van de actieve bestanddelen niet worden uitgesloten. Algemene ervaring met de gecombineerde orale anticonceptiva tijdens zwangerschap heeft echter geen bewijs opgeleverd voor een werkelijk ongewenst effect bij de mens.

Bij zwangerschap tijdens het gebruik van EVRA, dient EVRA onmiddellijk gestopt te worden.

Er moet rekening gehouden worden met het verhoogde risico op veneuze trombo-embolie in het puerperium bij het opnieuw starten van EVRA (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding
Het geven van borstvoeding kan worden beïnvloed door gecombineerde hormonale anticonceptiva aangezien zij de hoeveelheid melk kunnen verlagen alsook de samenstelling kunnen wijzigen. Het gebruik van EVRA wordt daarom pas aanbevolen nadat de borstvoeding geheel is beëindigd.

Vruchtbaarheid
Na het stoppen met EVRA kunnen vrouwen ervaren dat de conceptie nog enige tijd uitblijft.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

EVRA heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De meest gemelde bijwerkingen in klinische studies waren hoofdpijn, misselijkheid en gevoeligheid van de borsten, die voorkwamen bij respectievelijk ongeveer 21,0%, 16,6% en 15,9% van de patiënten.

Bijwerkingen die kunnen optreden aan het begin van de behandeling, maar gewoonlijk afnemen na de eerste drie cycli, zijn spotting, gevoelige borsten en misselijkheid.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Er is een verhoogd risico waargenomen op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, TIA (*transient ischemic attack*), veneuze trombose en longembolie bij vrouwen die CHC's gebruikten. Hier wordt in rubriek 4.4 dieper op ingegaan.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm
De veiligheid werd onderzocht bij 3 322 seksueel actieve vrouwen die deelnamen aan drie klinische Fase-III-studies, die waren opgezet om de anticonceptieve werkzaamheid te onderzoeken. Deze personen ontvingen zes of 13 cycli van een anticonceptivum (EVRA of een oraal anticonceptief vergelijkingsmiddel), gebruikten minstens één dosis van het studiegeneesmiddel en leverden gegevens over de veiligheid. Tabel 1 hieronder geeft de bijwerkingen weer die werden gemeld in klinische studies en postmarketing. Frequentie MedDRA-conventie: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1 000, < 1/100); zelden (≥ 1/10 000, < 1/1 000); zeer zelden (< 1/10 000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Frequentie van bijwerkingen

Systeem Orgaanklasse Frequentie	**Bijwerking**

Infecties en parasitaire aandoeningen	
vaak	(Vulvo)vaginale schimmelinfectie Vaginale candidose
zelden	Pustuleuze rash* Pustels op de toedieningsplaats
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cycten en poliepen)	
zelden	Leverneoplasma*† Borstkanker*† Cervixcarcinoom*† Leveradenoom*† Uterus leiomyoom Borstfibroadenoom
Immuunsysteemaandoeningen	
soms	Overgevoeligheid
zelden	Anafylactische reactie*
Niet bekend	Verergering van de symptomen van erfelijk of verworven angio-oedeem*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
soms	Hypercholesterolemie Vochtretentie Gestimuleerde eetlust
zelden	Hyperglykemie* Insulineresistentie*
Psychische stoornissen	
vaak	Stemmings-, affect- en angststoornissen
soms	Insomnia Verminderd libido
zelden	Woede* Frustratie* Verhoogd libido
Zenuwstelselaandoeningen	
zeer vaak	Hoofdpijn
vaak	Migraine Duizeligheid
zelden	Cerebrovasculair accident**† Cerebrale bloeding*† Abnormale smaak*
Oogaandoeningen	
zelden	Intolerantie voor contactlenzen*
Hartaandoeningen	
zelden	Arteriële trombo-embolie (Acuut) myocardinfarct*†
Bloedvataandoeningen	

soms	Hypertensie
zelden	Hypertensieve crisis* Arteriële trombose**† Veneuze trombose**† Trombose*† Veneuze trombo-embolie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
zelden	Long(arterie)trombose*† Longembolie†
Maagdarmstelselaandoeningen	
zeer vaak	Nausea
vaak	Buikpijn Braken Diarree Abdominale distensie
zelden	Colitis*
Lever- en galaandoeningen	
zelden	Cholecystitis Cholelithiase† Leverlaesie* Geelzucht cholestatisch*† Cholestase*†
Huid- en onderhuidaandoeningen	
vaak	Acne Rash Pruritus Huidreactie Huidirritatie
soms	Alopecia Dermatitis allergisch Eczeem Fotosensitiviteitsreactie Contactdermatitis Urticaria Erytheem
zelden	Angio-oedeem* Erythema (multiforme, nodosum)* Chloasma† Exfoliatieve uitslag* Pruritus gegeneraliseerd Rash (erythemateus, pruritisch) Seborroïsche dermatitis*
Sketelspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
vaak	Spierspasmen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
zeer vaak	Borstgevoeligheid
vaak	Dysmenorroe Vaginale bloeding en menstruatiestoornissen**† Baarmoederspasme Borstaandoeningen Vaginale afscheiding

soms	Galactorroe Premenstrueel syndroom Vulvovaginale droogheid
zelden	Cervicale dysplasie* Onderdrukte borstvoeding* Uitscheiding van de genitaliën
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
vaak	Malaise Vermoeidheid Toedieningsplaatsreacties (erytheem, irritatie, pruritus, rash)
soms	Gegeneraliseerd oedeem Oedeem perifeer Toedieningsplaatsreacties**
zelden	Gezichtsoedeem* Putjesoedeem* Zwelling Toedieningsplaatsreacties* (e.g., abces, erosie) Gelokaliseerd oedeem*
Onderzoeken	
vaak	Gewicht verhoogd
soms	Bloeddruk verhoogd Lipidestoornissen**
zelden	Bloed glucose verlaagd*† Bloed glucose abnormaal*†

* Postmarketing meldingen.
** Omvat bijwerkingen gerapporteerd in klinische studies en postmarketing meldingen.
† Zie rubriek 4.4.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Na onopzettelijke inname van grote doses orale anticonceptiva zijn geen ernstige bijwerkingen beschreven. Een overdosis kan misselijkheid en braken veroorzaken. Bij vrouwen kan een vaginale bloeding optreden. Als overdosering wordt vermoed, moeten alle anticonceptieve systemen voor transdermaal gebruik worden verwijderd en moet een symptomatische behandeling worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geslachtshormonen en modulatoren van het genitale stelsel, oestrogenen en progestagenen in vaste verhouding; ATC-code: G03AA13.

Werkingsmechanisme
Het werkingsmechanisme van EVRA is gebaseerd op onderdrukking van gonadotropine als gevolg van de oestrogene en progestagene werking van ethinylestradiol en norelgestromin. Het primaire werkingsmechanisme bestaat uit remming van de ovulatie, maar veranderingen in het cervixslijm en in het endometrium kunnen ook bijdragen tot de werkzaamheid van het product.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Pearl Indices (zie tabel):

Studiegroep	CONT-002 EVRA	CONT-003 EVRA	CONT-003 COC*	CONT-004 EVRA	CONT-004 COC**	Alle patiënten die EVRA kregen
# cycli	10 743	5 831	4 592	5 095	4 005	21 669
Totale (ITT) Pearl-index (95% BI)	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)
Falen van methode Pearl-index (95% BI)	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 mcg + 20 mcg EE
** 50 mcg LNG +30 mcg EE voor dag 1-6, 75 mcg LNG + 40 mcg EE voor dag 7-11, 125 mcg LNG + 30 mcg EE voor dag 12-21

Verkennende analyses zijn uitgevoerd om vast te stellen of bij de fase-III-onderzoeken (n=3 319) de populatiekenmerken leeftijd, ras en lichaamsgewicht in verband stonden met zwangerschap. Deze analyses wezen niet op een samenhang tussen leeftijd of ras en zwangerschap. Wat lichaamsgewicht betreft traden 5 van de 15 zwangerschappen die bij gebruik van EVRA zijn beschreven, op bij vrouwen met een initieel lichaamsgewicht van 90 kg of meer; een dergelijk lichaamsgewicht kwam voor bij <3% van de onderzochte populatie. Onder de 90 kg bestond er geen verband tussen lichaamsgewicht en zwangerschap. Hoewel slechts 10-20% van de variabiliteit van de farmacokinetische gegevens kan worden verklaard op grond van het lichaamsgewicht (zie rubriek 5.2), was het grootste deel van de zwangerschappen bij vrouwen van 90 kg en daarboven statistisch significant, wat erop wijst dat EVRA bij dergelijke vrouwen minder effectief is.

Bij het gebruik van hoger gedoseerde COC's (50 microgram ethinylestradiol) wordt het risico op endometriale en ovariumkanker verlaagd. Of dit ook van toepassing is op de lager gedoseerde hormonale anticonceptiva moet nog worden bevestigd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na toediening van EVRA, bereiken norelgestromin en ethinylestradiol-concentraties in het serum na ongeveer 48 uur een plateau. Steady-stateconcentraties van norelgestromin en EE gemeten tijdens één week waarin een pleister voor transdermaal gebruik wordt gedragen, zijn respectievelijk ongeveer 0,8 ng/ml en 50 pg/ml. Bij studies met meerdere doses bleken plasmaconcentraties en AUC voor norelgestromin en EE na verloop van tijd slechts licht te stijgen in vergelijking met week één in cyclus 1.

De absorptie van norelgestromin en ethinylestradiol na toediening van EVRA is bestudeerd onder omstandigheden zoals die in een fitnessclub (sauna, whirlpool en loopband en andere aerobics-oefeningen) en in een koudwaterbad voorkomen. De resultaten wijzen erop dat wat norelgestromin betreft er geen significante effecten van de behandeling op de C_{SS} of AUC waarden optraden vergeleken met normaal dragen. Wat EE betreft werden in de omstandigheden van de loopband en andere aerobics-oefeningen lichte verhogingen van deze waarden waargenomen; na deze behandelingen lagen de C_{SS}-waarden echter weer tussen de referentiewaarden. Er trad geen significant effect van koud water op deze parameters op.

De resultaten van een onderzoek naar te lang dragen waarbij een enkele EVRA-pleister voor transdermaal gebruik gedurende 7 en 10 dagen werd gedragen, wijzen erop dat tijdens de extra 3 dagen van de periode waarin een EVRA-pleister werd gedragen (10 dagen), de nagestreefde C_{SS}-waarden voor norelgestromin en ethinylestradiol gehandhaafd bleven. Deze bevindingen wijzen erop dat de klinische werkzaamheid gehandhaafd zou blijven, ook al wordt de geplande vervanging 2 volle dagen overgeslagen.

Distributie
Norelgestromin en norgestrel (een metaboliet van norelgestromin in het serum) worden sterk gebonden (>97%) aan serumeiwitten. Norelgestromin wordt gebonden aan albumine en niet aan SHBG (sexhormoonbindend globuline), terwijl norgestrel voornamelijk aan SHBG wordt gebonden, wat de biologische werking ervan beperkt. Ethinylestradiol wordt sterk gebonden aan serumalbumine.

Biotransformatie
Er vindt metabolisme van norelgestromin plaats in de lever en tot de metabolieten behoren norgestrel, dat grotendeels aan SHBG wordt gebonden, en allerlei gehydroxyleerde en geconjugeerde metabolieten. Ethinylestradiol wordt ook omgezet in allerlei gehydroxyleerde producten en de bijbehorende glucuronide- en sulfaatconjugaten.

Eliminatie
Na de verwijdering van een pleister voor transdermaal gebruik waren de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijden van norelgestromin en ethinylestradiol respectievelijk ca. 28 en 17 uur. De metabolieten van norelgestromin en ethinylestradiol worden geëlimineerd via de nieren en feces.

Vergelijking van transdermale en orale anticonceptiva
De farmacokinetische profielen van transdermaal en oraal toegediende anticonceptieve hormonale combinatiepreparaten zijn verschillend, en voorzichtigheid is vereist wanneer deze farmacokinetische parameters rechtstreeks worden vergeleken.

In een studie waarin EVRA werd vergeleken met een oraal anticonceptivum met 250 mcg norgestimaat (de uitgangsstof voor norelgestromin) en 35 mcg ethinylestradiol, waren de C_{max}-waarden van NGMN en EE tweemaal zo hoog bij personen die het orale anticonceptivum kregen als bij degenen die EVRA gebruikten, terwijl de totale blootstelling (AUC en C_{ss}) bij beide groepen vergelijkbaar was. De interindividuele variabiliteit (%CV) voor de farmacokinetische parameters was hoger na toediening vanuit EVRA dan bij gebruik van het orale anticonceptivum.

Invloed van leeftijd, lichaamsgewicht en lichaamsoppervlak
De effecten van leeftijd, lichaamsgewicht en lichaamsoppervlak op de farmacokinetiek van norelgestromin en ethinylestradiol zijn beoordeeld bij 230 gezonde vrouwen die deelnamen aan negen farmacokinetische onderzoeken naar toediening van EVRA gedurende een enkele periode van 7 dagen. Voor zowel norelgestromin als EE stonden zowel een hogere leeftijd, een hoger lichaamsgewicht als een groter lichaamsoppervlak in verband met iets lagere C_{ss}- en AUC-waarden. Mogelijk staat echter slechts een kleine fractie (10-20%) van de totale variabiliteit in de farmacokinetiek van NGMN en EE na toediening van EVRA in verband met een of meer van de bovengenoemde demografische parameters.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Met betrekking tot de reproductietoxiciteit heeft norelgestromin foetale toxiciteit aangetoond in konijnen, maar de veiligheidsmarge voor dit effect was hoog genoeg. Gegevens over reproductietoxiciteit van de combinatie van norelgestromin met ethinylestradiol zijn niet beschikbaar. Gegevens voor combinatie van norgestimaat (voorganger van norelgestromin) met ethinylestradiol geven voor vrouwelijke dieren een vermindering van de vruchtbaarheid en implantatie-efficiëntie (rat), een verhoging van foetale resorptie (rat, konijn) en, bij hoge doses, een vermindering van de levensvatbaarheid en vruchtbaarheid van vrouwelijke nakomelingen (rat). De relevantie van deze gegevens voor menselijke blootstelling is onbekend, daar deze effecten worden beschouwd als gerelateerd aan bekende farmacodynamische of species-specifieke acties.

Onderzoeken naar de dermale effecten van EVRA geven aan dat dit systeem geen sensibilisatie kan veroorzaken en bij aanbrenging op het vel van een konijn slechts tot lichte irritatie leidt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Toplaag
een gepigmenteerde polyethyleen buitenlaag met lage dichtheid
polyester binnenlaag.

Middelste laag
polyisobutyleen/polybuteen kleefstof
crospovidon
niet-geweven polyester stof
lauryllactaat.

Derde laag
polyethyleentereftalaat (PET)-film
polydimethylsiloxaancoating.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.
Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Primair verpakkingsmateriaal
Elk zakje bestaat uit vier lagen: een polyetheenfilm met lage dichtheid (binnenste laag), een aluminiumfolie, een polyetheenfilm met lage dichtheid en een buitenlaag van gebleekt papier.

Secundair verpakkingsmateriaal
De zakjes zijn verpakt in een kartonnen doos.
Elke doos bevat 3, 9 of 18 EVRA-pleisters voor transdermaal gebruik. Elke pleister zit in een afzonderlijk, met folie gevoerd zakje. Deze zakjes zijn per drie in een doorzichtige, geperforeerde plastic film gewikkeld, verpakt in een kartonnen doos.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De pleister moet onmiddellijk na verwijdering van het beschermende zakje aangebracht worden.

Om interferentie met de klevende eigenschappen van EVRA te voorkomen, mogen er geen crèmes, lotions of poeders worden aangebracht op het gebied van de huid waar de EVRA pleister voor transdermaal gebruik zal worden aangebracht.

Na gebruik bevat de pleister voor transdermaal gebruik nog aanzienlijke hoeveelheden van de actieve bestanddelen. Achtergebleven hormonale actieve bestanddelen van de pleister voor transdermaal gebruik kunnen schadelijk zijn indien ze in het waterig milieu terechtkomen. Daarom moet een gebruikte pleister voor transdermaal gebruik zorgvuldig worden weggegooid. Het plakfolie aan de buitenkant van het zakje moet worden opengetrokken. De gebruikte pleister voor transdermaal gebruik moet onder het folie worden geplakt met de klevende zijde op het gekleurde vlak. Daarna moet het plakfolie weer worden dichtgevouwen, over de pleister voor transdermaal gebruik heen. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Gebruikte pleisters voor transdermaal gebruik mogen niet door het toilet worden gespoeld of in een afvalsysteem voor vloeibaar afval worden geplaatst.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Boedapest
Hongarije

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 augustus 2002
Datum van laatste verlenging: 15 juni 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2022.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.

[1] Middelste punt van het bereik ('mid-point of range') van 5-7 per 10.000 vrouwjaren, op basis van een relatief risico voor levonorgestrelbevattende CHC's versus niet-gebruik van ongeveer 2,3 tot 3,6