

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

EVRA 203 mikrograma/24 sata + 33,9 mikrograma/24 sata transdermalni naljepak

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan transdermalni naljepak površine 20 cm² sadrži 6 mg norelgestromina (NGMN) i 600 mikrograma etinilestradiola (EE).

Jedan transdermalni naljepak tijekom 24 sata prosječno oslobađa 203 mikrograma norelgestromina i 33,9 mikrograma etinilestradiola. Izloženost lijeku prikladnije je objašnjena farmakokinetičkim profilom (vidjeti dio 5.2).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Transdermalni naljepak.

Tanki, transdermalni naljepak matriksnog tipa, koji se sastoji od tri sloja.

Vanjska strana potpornog sloja je bež boje i ima toplotom otisnut naziv „EVRA“.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kontracepcija u žena.

EVRA je namijenjena ženama generativne dobi. Sigurnost i djelotvornost utvrđene su u žena između 18 i 45 godina.

Kod donošenja odluke o propisivanju EVRE treba uzeti u obzir čimbenike rizika prisutne u pojedine žene, osobito one za vensku tromboemboliju (VTE), te visinu rizika od VTE kod uzimanja EVRE u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Kako bi se postigla maksimalna kontracepcijska djelotvornost, ženama se mora savjetovati da koriste EVRU točno prema uputi. Za upute o početku primjene, vidjeti pod „Kako početi primjenjivati EVRU“.

Istodobno treba koristiti samo jedan transdermalni naljepak.

Svaki upotrijebljeni transdermalni naljepak treba skinuti te odmah zamijeniti novim, uvijek istog dana u tjednu (tzv. dan izmjene) na 8. i 15. dan ciklusa. Transdermalni naljepak može se zamijeniti u bilo koje doba tijekom dana izmjene. U četvrtom tjednu ciklusa, koji započinje s 22. danom, naljepak se ne primjenjuje.

Novi kontracepcijski ciklus započinje prvog dana nakon isteka tjedna u kojem se transdermalni naljepak nije primjenjivao; sljedeći EVRA transdermalni naljepak treba primijeniti i ako nije došlo do prijelomnog krvarenja ili ako prijelomno krvarenje još uvijek traje.

Razdoblje kontracepcijskog ciklusa u kojem se transdermalni naljepak ne primjenjuje nikako ne smije biti dulje od 7 dana. Ako je razdoblje bez transdermalnog naljepka dulje od 7 dana, korisnica možda neće biti zaštićena od trudnoće. U tom slučaju dodatnu, nehormonsku kontracepciju mora se istovremeno primjenjivati sljedećih 7 dana. Rizik nastanka ovulacije se povećava svakim prekoračenim danom nakon preporučenog razdoblja bez primjene kontraceptiva. Ako u tom produljenom razdoblju bez transdermalnog naljepka dođe do spolnog odnosa, treba razmotriti mogućnost trudnoće.

Posebne populacije

Tjelesna težina 90 kg ili više

Djelotvornost kontracepcije može biti smanjena u žena tjelesne težine 90 kg ili više.

Oštećenje bubrega

EVRA nije ispitana u žena s oštećenjem bubrega. Prilagodba doze nije prijeko potrebna, ali s obzirom na podatke iz literature koji upućuju na mogućnost povišene vrijednosti frakcije nevezanog etinilestradiola, primjenu lijeka EVRA u ovoj populaciji treba nadzirati.

Oštećenje jetre

EVRA nije ispitana u žena s oštećenjem jetre. EVRA je kontraindicirana u žena s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3).

Žene u postmenopauzi

EVRA nije indicirana u žena u postmenopauzi te nije namijenjena za hormonsko nadomjesno liječenje.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost u adolescentica mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema relevantne primjene lijeka EVRA u djece i adolescentica prije prve menstruacije.

Način primjene

EVRU treba primjenjivati na čistu, suhu, zdravu, neoštećenu kožu bez dlačica u području stražnjice, trbuha, vanjskog dijela nadlaktice te gornjeg dijela torza, na mjestu gdje se naljepak neće trljati o usku odjeću. EVRU ne treba stavljati na grudi te na crvenu, nadraženu ili porezanu kožu. Premda se može staviti i na anatomske isto mjesto, svaki sljedeći transdermalni naljepak trebalo bi staviti na drugo mjesto na koži, kako bi se izbjeglo potencijalno nadraživanje kože.

Transdermalni naljepak treba čvrsto pritisnuti sve dok se rubovi dobro ne nalijepe na mjesto primjene.

Šminku, kreme, losione, pudere te ostala sredstva lokalne primjene, ne smije se primjenjivati na mjesto na kojem je ili na mjesto na koje će uskoro biti stavljen transdermalni naljepak, kako bi se izbjeglo djelovanje na adhezivna svojstva naljepka.

Kako bi se osigurala kontinuirana adhezija transdermalnog naljepka, korisnicama se preporučuje svakodnevna vizualna kontrola.

EVRA transdermalni naljepak se ne smije rezati, oštetiti ni prepravljati na bilo koji način, jer se time može ugroziti kontracepcijska djelotvornost.

Upotrijebljene transdermalne naljepke treba pažljivo odložiti prema uputi u dijelu 6.6.

Kako početi primjenjivati EVRU

Ako u prethodnom ciklusu nije uzimana hormonska kontracepcija

Kontracepcija EVROM započinje prvog dana menstruacije. Primjenjuje se jedan transdermalni naljepak, koji se nosi tijekom cijelog tjedna (7 dana). Prema prvom danu primjene prvog transdermalnog naljepka (1. dan / dan početka) određuju se sljedeći dani izmjene naljepka. Dan

izmjene transdermalnog naljepka isti je dan u svakom sljedećem tjednu (8., 15., 22. dan ciklusa te 1. dan sljedećeg ciklusa). U četvrtom tjednu, koji počinje 22. danom, transdermalni naljepak se ne primjenjuje.

Ako 1. ciklus primjene naljepka započinje nakon prvog dana menstruacijskog ciklusa, potrebno je (samo u tom prvom ciklusu primjene naljepka) u prvih 7 uzastopnih dana primjene naljepka istodobno koristiti druga, nehormonska kontracepcijska sredstva.

Ako je u prethodnom ciklusu korištena kombinirana oralna kontracepcija

Primjenu EVRE treba započeti prvog dana prijelomnog krvarenja. Ako prijelomno krvarenje nije nastupilo unutar 5 dana od zadnje aktivne tablete (koja sadrži hormone), prije početka primjene EVRE mora se isključiti trudnoća. Ako primjena započne nakon prvog dana prijelomnog krvarenja, mora se istodobno s naljepkom 7 dana koristiti i drugim nehormonskim kontracepcijskim sredstvima.

Ako je prošlo više od 7 dana od uzimanja zadnje aktivne tablete oralne kontracepcije, u žene je moglo doći do ovulacije, stoga je treba uputiti da se prije početka primjene EVRE savjetuje s liječnikom. Ako za vrijeme takva produženoga razdoblja bez uzimanja tableta dođe do spolnog odnosa treba misliti o mogućoj posljedičnoj trudnoći.

Ako je u prethodnom ciklusu korištena metoda u kojoj se primjenjuje samo progesteron

Žena može početi primjenjivati naljepak bilo koji dan uzimanja tablete koja sadrži samo progesteron (ako je riječ o implantatu - na dan njegovog odstranjenja, a ako je riječ o injekciji – u vrijeme kad bi se trebala primijeniti sljedeća injekcija), ali prvih 7 dana moraju se koristiti dodatne mehaničke metode kontracepcije.

Nakon inducirano ili spontanog pobačaja

Nakon prekida trudnoće induciranim ili spontanim pobačajem prije 20. gestacijskog tjedna, EVRA se odmah može početi primjenjivati. Ako je primjena EVRE odmah počela, dodatne mjere kontracepcije nisu potrebne. Ne treba zaboraviti da ovulacija može nastupiti unutar 10 dana od inducirano ili spontanog pobačaja.

Nakon prekida trudnoće induciranim ili spontanim pobačajem koji nastupi u ili nakon 20. gestacijskog tjedna, EVRA se može primjenjivati 21. dana od pobačaja ili prvog dana prve spontane menstruacije, ovisno o tome što prije nastupi. Incidencija ovulacije na 21. dan nakon pobačaja (ako se radilo o 20. gestacijskom tjednu) nije poznata.

Nakon poroda

Žene koje odluče da neće dobiti ne trebaju započinjati kontracepciju EVROM u prva 4 tjedna od poroda. Nakon tog razdoblja ženi treba savjetovati da se u prvih 7 dana primjene EVRE koristi dodatnim mehaničkim metodama kontracepcije. Međutim, ako je žena već imala spolni odnos, prije stvarnog početka primjene EVRE treba isključiti trudnoću ili žena treba pričekati do prvog menstruacijskog krvarenja.

Za žene koje doje vidjeti dio 4.6.

Što činiti ako se transdermalni naljepak potpuno ili djelomično odlijepi

Ako se EVRA transdermalni naljepak djelomično ili potpuno odlijepi i ostane odlijepljen, dolazi do nedostatnog oslobađanja lijeka.

Ako je EVRA djelomično odlijepljena:

- kraće od jednog dana (do 24 sata): mora se odmah ponovno staviti na isto mjesto ili odmah zamijeniti novim EVRA transdermalnim naljepkom. Dodatna kontracepcija nije potrebna. Sljedeći EVRA transdermalni naljepak treba staviti na uobičajeni „dan izmjene“.
- dulje od jednog dana (24 sata ili više) ili ako se žena ne može sjetiti kada se transdermalni naljepak djelomično ili potpuno odlijepio: žena možda nije zaštićena od trudnoće te treba prekinuti sadašnji kontracepcijski ciklus i odmah započeti novi ciklus primjenom novog EVRA

transdermalnog naljepka. Taj dan je novi „1. dan“, a ujedno i novi „dan izmjene“. Tijekom prvih 7 dana novog ciklusa mora se istovremeno koristiti i nehormonska kontracepcija. Isti transdermalni naljepak se ne smije ponovno upotrijebiti ako više nije ljepljiv, stoga treba odmah primijeniti novi transdermalni naljepak. Ne smije se koristiti dodatna ljepljiva sredstva ili zavoje kako bi se EVRA transdermalni naljepak zadržao na mjestu.

Ako je došlo do kašnjenja dana izmjene EVRA transdermalnog naljepka

Na početku bilo kojeg ciklusa primjene transdermalnog naljepka (1. tjedan / 1. dan)

Žena možda nije zaštićena od trudnoće. Prvi transdermalni naljepak novog ciklusa žena treba primijeniti čim se sjeti. To će biti novi „dan izmjene“ transdermalnog naljepka, a ujedno i novi „1. dan“. Prvih 7 dana novog ciklusa mora se istovremeno koristiti i nehormonska kontracepcija. Ako u ovom produženom razdoblju bez primjene transdermalnog naljepka dođe do spolnog odnosa, treba misliti o mogućoj posljedičnoj trudnoći.

U sredini ciklusa (2. tjedan/8. dan ili 3. tjedan/15. dan)

- jedan ili dva dana (do 48 sati): žena treba odmah primijeniti novi EVRA transdermalni naljepak. Sljedeći EVRA transdermalni naljepak treba se primijeniti na uobičajeni „dan izmjene“. Ako je u 7 dana prije prvog preskočenog dana primjene transdermalnog naljepka, primjena prethodnog bila ispravna, dodatna kontracepcija nije potrebna.
- više od dva dana (48 sati i više): žena možda nije zaštićena od trudnoće te treba prekinuti sadašnji kontracepcijski ciklus i odmah započeti novi četverotjedni ciklus primjenom novog EVRA transdermalnog naljepka. Taj dan je novi „1. dan“ a ujedno i novi „dan izmjene“. Prvih 7 uzastopnih dana novog ciklusa mora se istovremeno koristiti i nehormonska kontracepcija.

Na kraju ciklusa (4. tjedan/22. dan)

- ako EVRA transdermalni naljepak nije skinut na početku 4. tjedna (22. dan), treba ga skinuti što je prije moguće. Sljedeći ciklus treba početi na predviđeni „dan izmjene“, a to je prvi dan nakon 28. dana. Dodatna kontracepcija nije potrebna.

Prilagodba dana izmjene

Ako se menstruacija želi odgoditi za jedan ciklus, žena mora primijeniti transdermalni naljepak i na početku 4. tjedna (22. dan), što znači da neće biti tjedna bez primjene transdermalnog naljepka. Može doći do probojnog ili točkastog krvarenja. Nakon 6 uzastopnih tjedana primjene transdermalnog naljepka, treba uslijediti razdoblje od 7 dana bez primjene transdermalnog naljepka. Nakon toga nastavlja se uobičajena primjena EVRE.

Ako žena želi pomaknuti „dan izmjene“, trenutni ciklus treba završiti te treći EVRA transdermalni naljepak skinuti na predviđeni dan. U tjednu u kojem se transdermalni naljepak ne primjenjuje, treba izabrati novi „dan izmjene“, te na željeni dan početi primjenjivati prvi EVRA transdermalni naljepak sljedećeg ciklusa. Razdoblje bez primjene transdermalnog naljepka, ne smije biti duže od 7 dana. Što je razdoblje bez primjene transdermalnog naljepka kraće, veći je rizik da žena neće imati prijelomno krvarenje, te da će imati probojno i točkasto krvarenje tijekom sljedećeg ciklusa liječenja.

U slučaju manje nadraženosti kože

Ako primjena transdermalnog naljepka rezultira neugodnom nadraženosti, treba primijeniti novi transdermalni naljepak na novo mjesto do sljedećeg „dana izmjene“. Istodobno se smije koristiti samo jednim transdermalnim naljepkom.

4.3 Kontraindikacije

Kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK) ne smiju se primjenjivati u sljedećim stanjima. Ako za vrijeme primjene EVRE nastupi jedan od navednih poremećaja, primjena EVRE mora se odmah prekinuti.

- Prisutnost rizika od venske tromboembolije (VTE)
 - Venska tromboembolija – prisutna VTE (na antikoagulansima) ili VTE u povijesti bolesti (npr. duboka venska tromboza [DVT] ili plućna embolija [PE]).

- Poznata nasljedna ili stečena sklonost venskoj tromboemboliji, kao što je rezistencija na aktivirani protein C (uključujući faktor V Leiden), nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S.
- Veliki kirurški zahvat s dugotrajnom imobilizacijom (vidjeti dio 4.4).
- Visoki rizik od venske tromboembolije zbog prisutnosti višestrukih čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4).
- Prisutnost rizika od arterijske tromboembolije (ATE)
 - Arterijska tromboembolija – postojeća arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija u povijesti bolesti (npr. infarkt miokarda) ili prodromalno stanje (npr. angina pectoris).
 - Cerebrovaskularna bolest – sadašnji moždani udar, moždani udar u povijesti bolesti ili prodromalno stanje (npr. tranzitorna ishemijska ataka, TIA).
 - Poznata nasljedna ili stečena sklonost arterijskoj tromboemboliji, kao što je hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna protutijela (antikardiolipinska protutijela, lupus antikoagulans).
 - Migrena s žarišnim neurološkim simptomima u povijesti bolesti.
 - Visoki rizik od arterijske tromboembolije zbog prisutnosti većeg broja čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4) ili jednog ozbiljnog čimbenika rizika kao što je:
 - šećerna bolest s krvožilnim simptomima
 - teška hipertenzija
 - teška dislipoproteinemija.
- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Potvrđen ili sumnja na karcinom dojke.
- Karcinom endometrija ili druge potvrđene novotvorine ovisne o estrogenu ili sumnja na njih.
- Poremećaj jetrenih funkcija vezan uz akutnu ili kroničnu hepatocelularnu bolest.
- Adenomi ili karcinomi jetre.
- Abnormalno genitalno krvarenje bez potvrđene dijagnoze
- Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, lijekovima koji sadrže glekaprevir/pibrentasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Upozorenja

Ako je prisutno neko od niže navedenih stanja ili čimbenika rizika, potrebno je razgovarati sa ženom o prikladnosti EVRE.

U slučaju pogoršanja ili pojave nekog od navedenih stanja ili čimbenika rizika, ženi treba savjetovati da se obrati svom liječniku kako bi utvrdio treba li prekinuti primjenu EVRE.

Nema kliničkih dokaza koji bi ukazivali na, u bilo kojem smislu, sigurniju primjenu transdermalnog naljepka u odnosu na kombinirane oralne kontraceptive.

EVRA nije indicirana tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.6).

Rizik od venske tromboembolije (VTE)

Primjena bilo kojeg kombiniranog hormonskog kontraceptiva (KHK-a) povećava rizik od venske tromboembolije (VTE) u odnosu na rizik kad se ne primjenjuje. **Lijekovi koji sadrže levonorgestrel, norgestimat ili noretisteron povezani su s najnižim rizikom od VTE. Drugi lijekovi, kao što je EVRA, mogu nositi do dvostruko veći rizik. Odluku o primjeni nekog drugog lijeka umjesto onog za kojeg je poznato da ima najniži rizik od VTE treba donijeti samo nakon razgovora sa ženom kako bi se utvrdilo da razumije koliki je rizik od VTE uz EVRU i kako njezini trenutno prisutni čimbenici rizika utječu na taj rizik te da je njezin rizik od VTE najviši tijekom prve**

godine primjene. Neki dokazi također pokazuju da je taj rizik povećan kad se KHK-i ponovno počnu primjenjivati nakon stanke u trajanju od 4 ili više tjedana.

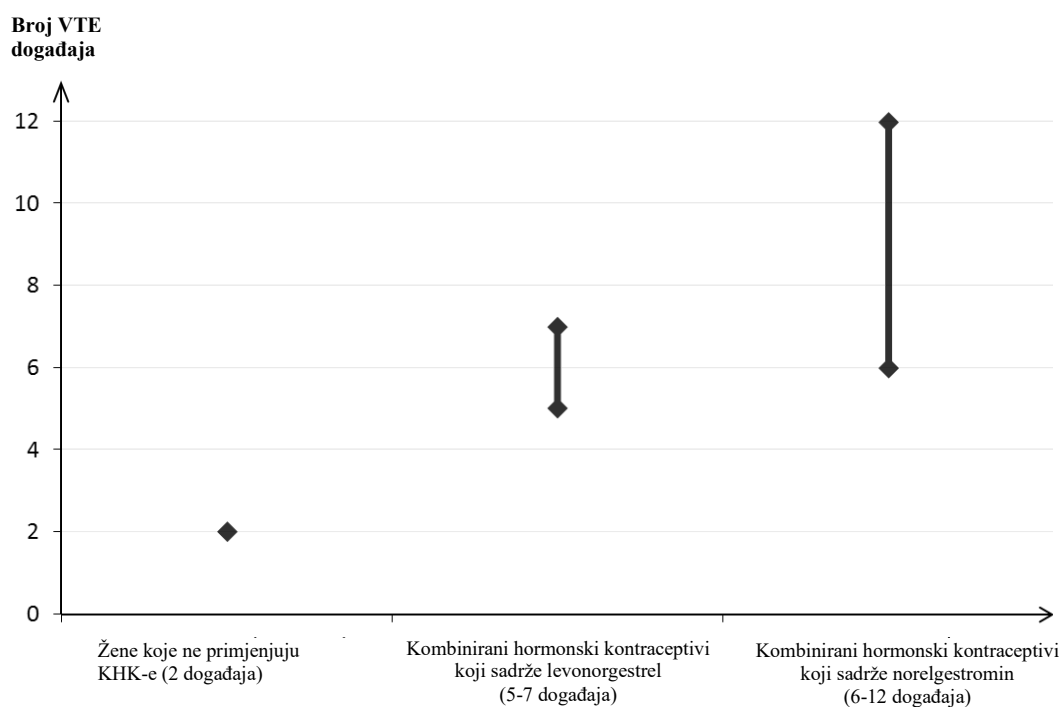
Od 10 000 žena koje ne primjenjuju KHK-e i nisu trudne, približno 2 razvit će VTE u razdoblju od godinu dana. Međutim, u pojedine žene taj rizik može biti daleko veći, ovisno o njezinim osnovnim čimbenicima rizika (vidjeti niže).

Procijenjeno je da će od 10 000 žena koje uzimaju nisku dozu KHK-a koji sadrži levonorgestrel, njih približno 6¹ razviti VTE u godinu dana. Ispitivanja su pokazala da je incidencija VTE u žena koje su primjenjivale EVRU do 2 puta veća nego u korisnica KHK-a koji sadrže levonorgestrel. To odgovara broju od približno 6 do 12 slučajeva VTE u godinu dana na 10 000 žena koje primjenjuju EVRU.

U oba slučaja, broj slučajeva VTE u godinu dana manji je od broja koji se očekuje u žena tijekom trudnoće ili postpartalnog razdoblja.

VTE može imati smrtni ishod u 1-2% slučajeva.

Broj VTE događaja na 10 000 žena u godinu dana



U korisnica KHK-a iznimno je rijetko bio zabilježen nastanak tromboze u drugim krvnim žilama, npr. jetrenim, mezenteričnim, bubrežnim ili retinalnim venama i arterijama.

Čimbenici rizika za VTE

Rizik od venskih tromboembolijskih komplikacija u korisnica KHK-a može biti znatno povećan u žena s dodatnim čimbenicima rizika, osobito ako je prisutan veći broj čimbenika rizika (vidjeti tablicu).

EVRA je kontraindicirana u žena s većim brojem čimbenika rizika zbog kojih imaju visok rizik od venske tromboze (vidjeti dio 4.3). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti njezin ukupni rizik

¹ Središnja točka raspona od 5-7 na 10 000 žena-godina, na temelju relativnog rizika za KHK-e koji sadrže levonorgestrel naspram njihovog neuzimanja koji iznosi približno 2,3 do 3,6

od VTE. Ako se smatra da je ravnoteža koristi i rizika negativna, ne smije se propisati kombinirani hormonski kontraceptiv (vidjeti dio 4.3).

Tablica: Čimbenici rizika za VTE

Čimbenik rizika	Napomena
Pretilost (indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m ²)	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase. Osobito je važno razmotriti jesu li prisutni i drugi čimbenici rizika.
Dugotrajna imobilizacija, veliki kirurški zahvat, bilo kakav kirurški zahvat na nogama ili zdjelici, neurokirurški zahvat ili velika trauma Napomena: privremena imobilizacija uključujući putovanje avionom >4 sata također može biti čimbenik rizika za VTE, osobito u žena s drugim čimbenicima rizika.	U tim se situacijama savjetuje prekinuti primjenu naljepka (u slučaju elektivnog kirurškog zahvata, najmanje 4 tjedna prije) i nastaviti s primjenom tek nakon što prođu 2 tjedna od potpune remobilizacije. Potrebno je primjenjivati drugu metodu kontracepcije da bi se izbjegla neplanirana trudnoća. Ako primjena EVRE nije bila prethodno prekinuta, potrebno je razmotriti antitrombotsko liječenje.
Pozitivna obiteljska anamneza (venska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja, osobito u relativno ranoj dobi).	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o primjeni bilo kojeg KHK-a.
Druga zdravstvena stanja povezana s VTE	Karcinom, sistemski lupus eritematodes, hemolitičko-uremijski sindrom, kronična upalna bolest crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis) i anemija srpastih stanica.
Povećana dob	Osobito nakon 35. godine života.

Nema konsenzusa o mogućoj ulozi varikoznih vena i površinskog tromboflebitisa u nastanku ili napredovanju venske tromboze.

Mora se uzeti u obzir povećani rizik od tromboembolije u trudnoći, a osobito u razdoblju 6 tjedana babinja (za informacije o “Trudnoći i dojenju” vidjeti dio 4.6).

Simptomi VTE (duboke venske tromboze i plućne embolije)

U slučaju simptoma ženama treba savjetovati da odmah potraže medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi duboke venske tromboze (DVT) mogu uključivati:

- unilateralno oticanje noge i/ili stopala ili oticanje duž vene na nozi;
- bol ili osjetljivost noge koja se može osjećati samo pri stajanju ili hodanju;
- povećana toplina zahvaćene noge; crvenilo ili promjena boje kože na nozi.

Simptomi plućne embolije (PE) mogu uključivati:

- iznenadni nastup neobjašnjivog nedostatka zraka ili ubrzanog disanja;
- iznenadni kašalj koji može biti povezan s hemoptizom;
- oštra bol u prsištu;
- jaka ošamućenost ili omaglica;
- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca.

Neki od ovih simptoma (npr. “nedostatak zraka”, “kašalj”) nisu specifični i mogu se pogrešno zamijeniti za uobičajenije ili manje teške događaje (npr. infekciju dišnih puteva).

Drugi znakovi okluzije krvne žile mogu uključivati: iznenadnu bol, oticanje i plavičastu obojanost ekstremiteta.

Ako okluzija nastane u oku, simptomi se mogu kretati u rasponu od bezbolne zamućenosti vida koja može napredovati do gubitka vida. Ponekad gubitak vida nastupa gotovo trenutačno.

Rizik od arterijske tromboembolije (ATE)

Epidemiološka ispitivanja povezala su primjenu KHK-a s povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (infarkt miokarda) ili cerebrovaskularnog incidenta (npr. tranzitorna ishemijska ataka, moždani udar). Arterijski tromboembolijski događaji mogu imati smrtni ishod.

Čimbenici rizika za ATE

Rizik od arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili cerebrovaskularnog incidenta u korisnika KHK-a povećan je u žena s čimbenicima rizika (vidjeti tablicu). EVRA je kontraindicirana ako žena ima jedan ozbiljan ili više čimbenika rizika za ATE zbog kojih je izložena većem riziku od arterijske tromboze (vidjeti dio 4.3). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti njezin ukupni rizik. Ako se ravnoteža koristi i rizika smatra negativnom, ne smije se propisati kombinirani hormonski kontraceptiv (vidjeti dio 4.3).

Tablica: Čimbenici rizika za ATE

Čimbenik rizika	Napomena
Povećana dob	Osobito iznad 35. godine
Pušenje	Ženama treba savjetovati da ne puše ako žele koristiti kombiniranu hormonsku kontracepciju. Ženama u dobi iznad 35 godina koje nastave pušiti treba strogo savjetovati da odaberu drugačiju metodu kontracepcije.
Hipertenzija	
Pretilost (indeks tjelesne mase iznad 30 kg/m ²)	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase. Osobito važno kod žena s dodatnim čimbenicima rizika.
Pozitivna obiteljska anamneza (arterijska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja osobito u relativno ranoj dobi, npr., prije 50. godine života).	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o uporabi bilo kakve kombinirane hormonske kontracepcije.
Migrena	Povećana učestalost ili težina migrene tijekom primjene KHK-a (koja može biti prodromalni znak cerebrovaskularnog događaja) može biti razlogom trenutačnog prekida primjene.
Druga zdravstvena stanja povezana sa štetnim krvožilnim događajima	Šećerna bolest, hiperhomocisteinemija, valvularna bolest srca i atrijska fibrilacija, dislipoproteinemija i sistemski lupus eritematosus.

Simptomi ATE

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi cerebrovaskularnog incidenta mogu uključivati:

- iznenadnu obamrlost ili slabost lica, ruke ili noge, osobito na jednoj strani tijela;
- iznenadne poteškoće s hodaњem, omaglica, gubitak ravnoteže ili koordinacije;
- iznenadnu smetenost, otežan govor ili razumijevanje;
- iznenadne poteškoće s vidom na jedno ili oba oka;
- iznenadna, jaka ili dugotrajna glavobolja bez poznatog uzroka;
- gubitak svijesti ili nesvjestica sa ili bez napadaja.

Prolazni simptomi ukazuju na to da se radi o tranzitornoj ishemijskoj ataci (TIA).

Simptomi infarkta miokarda mogu uključivati:

- bol, nelagodu, pritisak, osjećaj težine, stezanja ili punoće u prsištu, ruci ili iza prsne kosti;
- nelagoda koja se širi u leđa, čeljust, grlo, ruku, želudac;

- osjećaj punoće, probavne tegobe ili gušenje;
- znojenje, mučnina, povraćanje ili omaglica;
- izrazita slabost, anksioznost ili nedostatak zraka;
- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca.

Ženama koje koriste kombinirane kontraceptive treba jasno savjetovati da posjete svog liječnika u slučaju mogućih simptoma tromboze. Ako je riječ o sumnji na ili potvrđenoj trombozi, primjenu hormonskih kontraceptiva treba prekinuti. Treba započeti odgovarajuću metodu kontracepcije zbog teratogenog učinka antikoagulantne terapije (kumarini).

Tumori

U nekim epidemiološkim ispitivanjima zabilježen je povećan rizik razvoja karcinoma grlića maternice uz dugotrajnu primjenu kombiniranih oralnih kontraceptiva, no mišljenja se još uvijek razlikuju o tome u kojoj se mjeri taj nalaz može pripisati spolnom ponašanju i drugim čimbenicima, kao što je humani papiloma virus (HPV).

Meta-analiza 54 epidemiološka ispitivanja pokazala je blago povećan rizik ($RR = 1,24$) razvoja karcinoma dojke u žena koje trenutno uzimaju kombinirane oralne kontraceptive. Povećan rizik postupno nestaje tijekom 10 godina nakon prestanka uzimanja KOK-a. Kako je karcinom dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina, broj postavljenih dijagnoza karcinoma dojke u žena koje trenutno uzimaju ili su do nedavno uzimale kombinirane oralne kontraceptive malen je u odnosu na ukupni rizik karcinoma dojke. Karcinom dojke dijagnosticiran u žena koje su u nekom razdoblju života koristile kombinirane oralne kontraceptive obično je klinički manje uznapredovao u odnosu na onaj dijagnosticiran u žena koje nisu nikad koristile kombinirane oralne kontraceptive. Uočeni trend povećanja rizika razvoja karcinoma dojke, mogao bi biti povezan s ranije postavljenom dijagnozom raka u žena koje uzimaju KOK, s njihovim biološkim učinkom ili kombinacijom tih dvaju čimbenika.

U rijetkim slučajevima benigni tumori jetre, a još rjeđe maligni tumori, bili su prijavljeni u žena korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva. U izoliranim slučajevima ti su tumori doveli do za život opasnog intraabdominalnog krvarenja. Stoga u slučaju jakih bolova u gornjem dijelu abdomena, povećanja jetre ili znakova intraabdominalnog krvarenja u žena koje koriste EVRU u sklopu diferencijalne dijagnoze treba uzeti u obzir tumor jetre.

Psihijatrijski poremećaji

Depresivno raspoloženje i depresija dobro su poznate nuspojave primjene hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.8). Depresija može biti ozbiljna te je poznato da predstavlja rizični faktor za suicidalno ponašanje i suicid. U slučaju promjene raspoloženja i simptoma depresije, uključujući razdoblje ubrzo nakon početka liječenja, ženama je potrebno savjetovati da se obrate liječniku.

Ostala stanja

- Kontracepcijska djelotvornost može biti smanjena u žena koje imaju 90 kg ili više (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).
- Žene s hipertrigliceridemijom, ili pozitivnom obiteljskom anamnezom iste, mogu imati povećani rizik za razvoj pankreatitisa za vrijeme uzimanja kombiniranih hormonskih kontraceptiva.
- Premda je u mnogih žena koje koriste hormonske kontraceptive zabilježeno blago povišenje krvnog tlaka, klinički značajno povećanje je rijetko. Povezanost primjene hormonskih kontraceptiva i kliničke hipertenzije, nije definitivno utvrđena. Ako se kod primjene kombiniranih hormonskih kontraceptiva tijekom već postojeće hipertenzije javljaju kontinuirano povišene vrijednosti krvnog tlaka ili značajno povišen krvni tlak, koji ne reagiraju na antihipertenzivnu terapiju, uzimanje kombiniranih hormonskih kontraceptiva se mora prekinuti. Kombinirani hormonski kontraceptivi se mogu ponovno primijeniti ako se uz primjenu antihipertenzivne terapije mogu postići normalne vrijednosti krvnog tlaka.
- Navedena stanja ili njihova pogoršanja bila su prijavljena u trudnoći i uz primjenu KOK-a, ali nije moguće izvući uvjerljive dokaze o njihovoj povezanosti s primjenom KOK-a: žutica i/ili svrbež povezani s kolestazom; bolest žučnog mjehura uključujućiolecistitis i kolelitijazu;

- porfirija; sistemski eritemski lupus; hemolitičko-uremički sindrom; Sydenhamova koreja; gestacijski herpes; gubitak sluha povezan s otosklerozom.
- Akutne ili kronične smetnje jetrenih funkcija mogu rezultirati neophodnim prekidom primjene kombiniranih hormonskih kontraceptiva sve dok se markeri jetrenih funkcija ne normaliziraju. Ponovno javljanje kolestatskog svrbeža koji je bio prisutan u prethodnoj trudnoći ili prethodnog uzimanja spolnih steroidnih hormona, isto dovodi do prijeko potrebnog prekida primjene kombiniranih hormonskih kontraceptiva.
- Premda kombinirani hormonski kontraceptivi mogu utjecati na razvoj periferne inzulinske rezistencije te na toleranciju glukoze, nema dokaza u prilog potrebe za promjenom načina liječenja dijabetesa uz primjenu kombiniranih hormonskih kontraceptiva. Međutim, žene koje boluju od dijabetesa treba pažljivo pratiti, posebice na početku primjene EVRE.
- Pogoršanje endogene depresije, epilepsije, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa bilo je zabilježeno za vrijeme primjene KOK-a.
- Egzogeni estrogene mogu inducirati ili pogoršati simptome nasljednog i stečenog angioedema.
- Katkad se uz primjenu hormonske kontracepcije može javiti kloazma, posebice u žena u kojih se javljala i u trudnoći. Žene sklone javljanju kloazme trebaju za vrijeme primjene EVRE izbjegavati izlaganje suncu ili ultraljubičastom zračenju. Kloazma često nije u potpunosti reverzibilna.

Medicinski pregled/savjetovanje

Prije uvođenja ili ponovnog uvođenja EVRE, mora se uzeti cjelokupna povijest bolesti (uključujući obiteljsku anamnezu) i isključiti trudnoću. Potrebno je izmjeriti krvni tlak i napraviti fizikalni pregled, rukovodeći se kontraindikacijama (vidjeti dio 4.3) i upozorenjima (vidjeti dio 4.4). Važno je ženi obratiti pozornost na informacije o venskoj i arterijskoj trombozi, uključujući i rizik povezan s EVROM u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima, na simptome VTE i ATE, poznate čimbenike rizika i što učiniti u slučaju sumnje na trombozu.

Ženi također treba savjetovati da pažljivo pročita uputu za korisnice i da se pridržava dobivenih savjeta. Učestalost i vrsta pregleda trebaju se temeljiti na utvrđenim smjernicama za praksu i biti prilagođeni pojedinoj ženi.

Ženama treba objasniti da oralni kontraceptivi ne štite od infekcije HIV-om (AIDS-a) i drugih spolno prenosivih bolesti.

Nepravilnosti krvarenja

Uz sve kombinirane hormonske kontraceptive mogu se javiti nepravilnosti krvarenja (točkasto ili probojno krvarenje), posebice u prvim mjesecima primjene. Zbog toga je te poremećaje krvarenja korisno medicinski procijeniti tek nakon razdoblja prilagodbe od oko tri ciklusa. Ako probojna krvarenja uporno traju ili se javljaju nakon prethodno normalnih ciklusa, u kojima je EVRA primjenjivana prema preporučenom režimu, uz EVRU treba misliti i o drugim uzrocima nepravilnog krvarenja. Treba razmotriti nehormonske uzroke, te ako je potrebno, napraviti dijagnostičke pretrage kojima će se isključiti organska bolest ili trudnoća. To može uključivati i kiretažu. U nekih žena prijelomno krvarenje ne mora nastupiti u dijelu ciklusa u kojem se transdermalni naljepak ne primjenjuje. Ako je EVRA korištena prema uputama iz dijela 4.2, malo je vjerojatno da je žena trudna. Međutim, ako EVRA nije korištena sukladno uputama, prije prvog izostalog prijelomnog krvarenja, odnosno ako je ono izostalo dvaput, prije daljnje primjene EVRE mora se isključiti trudnoća.

U nekih žena može se nakon prestanka hormonske kontracepcije javiti amenoreja odnosno oligomenoreja, posebice ako su takva stanja već bila prisutna.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Napomena: Potrebno je provjeriti upute za propisivanje lijekova koji se istovremeno primjenjuju, kako bi se procijenile moguće interakcije.

Farmakodinamičke interakcije

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnica s infekcijom virusom hepatitisa C (HCV) liječenih lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir u kombinaciji sa ili bez ribavirina, povišanja vrijednosti transaminaza (ALT) više od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) značajno su se češće javljala u žena koje su uzimale lijekove koji su sadržavali etinilestradiol, kao što su kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK). Osim toga, povišenje razine ALT-a zabilježeno je i u bolesnica liječenih glekaprevirom/pibrentasvirom ili sofosbuvirom/velpatasvirom/voksilaprevirom koje su koristile i lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK (vidjeti dio 4.3). Stoga, korisnice EVRE moraju prijeći na drugu metodu kontracepcije (npr. na kontracepciju samo progestagenom ili na nehormonske metode) prije početka liječenja navedenim kombinacijama lijekova. EVRA se može ponovno početi primjenjivati 2 tjedna nakon završetka liječenja tim kombiniranim režimima.

Učinci drugih lijekova na EVRU

Mogu se javiti interakcije s lijekovima koji induciraju mikrosomalne enzime koje mogu dovesti do povećanog klirensa spolnih hormona i koje mogu dovesti do probojnog krvarenja i/ili neuspjeha kontracepcije. Sljedeće interakcije bile su prijavljene u literaturi.

Tvari koje povećavaju klirens kombiniranih hormonskih kontraceptiva (smanjena djelotvornost kombiniranih hormonskih kontraceptiva putem indukcije enzima), npr.:

Barbiturati, bosentan, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin, modafinil i lijekovi za liječenje HIV-a ritonavir, nevirapin i efavirenz te također moguće felbamat, grizeofulvin, okskarbazepin, topiramat i lijekovi koji sadrže biljni pripravak gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

Zbrinjavanje

Indukcija enzima može biti zabilježena nakon nekoliko dana liječenja. Maksimalna indukcija enzima općenito je viđena nakon otprilike 10 dana, no može biti održana tijekom najmanje 4 tjedna nakon prestanka terapije lijekom.

Kratkotrajno

Žena koja se kratkotrajno liječi lijekovima koji induciraju jetrene enzime koji metaboliziraju lijekove ili individualne djelatne tvari koje induciraju te enzime, treba privremeno koristiti mehaničku metodu kontracepcije uz EVRU, odnosno tijekom razdoblja istodobne primjene lijekova i 28 dana nakon prestanka njihovog uzimanja.

Ako istodobna primjena lijeka traje duže od završetka razdoblja od tri tjedna primjene naljepka, sljedeći transdermalni naljepak treba primijeniti bez uobičajenog razdoblja bez primjene transdermalnog naljepka.

Dugotrajno

Žene koje se dugotrajno liječe djelatnim tvarima koje induciraju enzime preporučuje se druga pouzdana nehormonska metoda kontracepcije.

Tvari s promjenjivim učincima na klirens kombiniranih hormonskih kontraceptiva

Mnoge kombinacije inhibitora HIV proteaze i nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze, uključujući kombinacije s inhibitorima HCV-a, mogu povećati ili smanjiti koncentracije estrogena ili progestina u plazmi kada se istodobno primjenjuju s kombiniranim hormonskim kontraceptivima. U nekim slučajevima neto učinak ovih promjena može biti klinički značajan.

Stoga, potrebno je provjeriti upute za propisivanje lijekova za liječenje HIV-a koji se istodobno primjenjuju kako bi se identificirale potencijalne interakcije i sve povezane preporuke. U slučaju bilo kakve dvojbe, žene koje se liječe inhibitorom proteaze ili nenukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze trebaju koristiti dodatnu mehaničku metodu kontracepcije.

Inhibicija metabolizma etinilestradiola

Pokazalo se da etorikoksib povećava razine etinilestradiola (50 do 60%), kada se uzima istovremeno s oralnim trifaznim hormonskim kontraceptivom. Postoji mišljenje da etorikoksib povećava razine etinilestradiola, inhibirajući aktivnost sulfotransferaze, a time i metabolizam etinilestradiola.

Učinak EVRE na druge lijekove

Hormonski kontraceptivi mogu utjecati na metabolizam i nekih drugih djelatnih tvari. Prema tome, koncentracija u plazmi i tkivima može se povećati (npr. ciklosporin). Može biti potrebna prilagodba doze lijeka pri istodobnoj primjeni.

Lamotrigin: pokazalo se da kombinirani hormonski kontraceptivi značajno snižavaju koncentracije lamotrigina u plazmi kada se primjenjuju istovremeno, vjerojatno zbog indukcije glukuronidacije lamotrigina. Navedeno može smanjiti kontrolu napadaja; stoga mogu biti potrebne prilagodbe doze lamotrigina.

Laboratorijske pretrage

Kontracepcijski steroidi mogu utjecati na rezultate nekih laboratorijskih pretraga, uključujući biokemijske parametre jetrene, tiroidne, adrenalne i bubrežne funkcije, razinu proteina (nosača) u plazmi, npr. globulina koji veže kortikosteroide i lipidno / lipoproteinsku frakciju, pokazatelje metabolizma ugljikohidrata te vrijednosti koagulacije i fibrinolize. Promjene uglavnom ostaju unutar normalnih laboratorijskih nalaza.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

EVRA nije indicirana u trudnoći.

Epidemiološka ispitivanja nisu pokazala povećan rizik od urođenih anomalija u djece čije su majke prije trudnoće uzimale kombinirane oralne kontraceptive. Većina novih ispitivanja također ne upućuje na teratogeni učinak kada se kombinirani oralni kontraceptivi nehotice koriste za vrijeme rane trudnoće.

Ograničeni podaci o ishodima izloženih trudnoća žena koje koriste EVRU ne može se donijeti zaključak o sigurnosti primjene tijekom trudnoće.

Ispitivanja na životinjama pokazala su štetne učinke tijekom trudnoće i laktacije (vidjeti dio 5.3). Na temelju ovih podataka na životinjama, ne mogu se isključiti nuspojave zbog hormonskog djelovanja djelatnih komponenti. Međutim, općenito iskustvo s kombiniranim oralnim kontraceptivima tijekom trudnoće nije dokazalo stvarne nuspojave u ljudi.

Ako uz primjenu EVRE dođe do trudnoće, primjenu EVRE treba odmah prekinuti.

U obzir se mora uzeti povećani rizik od VTE u postporođajnom razdoblju, pri ponovnom uvođenju EVRE (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

Dojenje

Kombinirani hormonski kontraceptivi mogu utjecati na dojenje, jer mogu smanjiti količinu i promijeniti sastav majčinog mlijeka. Stoga se primjena EVRE ne preporučuje sve dok majka dojilja doji svoje dijete.

Plodnost

Nakon prekida primjene EVRE, u žene može doći do odgode začeća.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

EVRA ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti primjene

Najčešće prijavljene nuspojave u kliničkim ispitivanjima bile su glavobolja, mučnina i osjetljivost dojki, što se pojavilo u otprilike 21,0%; 16,6%, odnosno u 15,9% žena.

Nuspojave koje se mogu pojaviti na početku primjene, ali se obično smanjuju nakon prva tri ciklusa, uključuju točkasto krvarenje, osjetljivost dojki i mučninu.

Opis odabranih nuspojava

U žena koje koriste kombiniranu hormonsku kontracepciju opažen je povećan rizik od arterijskih i venskih trombotskih i tromboembolijskih događaja, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, tranzitorne ishemijske atake, vensku trombozu i plućnu emboliju, o čemu se detaljnije govori u dijelu 4.4.

Tablični popis nuspojava

Sigurnost primjene ispitana je u 3322 spolno aktivnih žena koje su sudjelovale u tri klinička ispitivanja faze III, u kojima se procjenjivala kontracepcijska djelotvornost. Ove ispitanice su dobile kontracepciju u šest ili 13 ciklusa (EVRA ili oralni kontraceptiv za usporedbu) i uzele su najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka, čime su se dobili podaci o sigurnosti. U tablici 1 dolje prikazane su nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalost javljanja nuspojava po MedDRA-i je sljedeća: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Učestalost nuspojava

Klasifikacija organskih sustava Učestalost	Nuspojava
<i>Infekcije i infestacije</i>	
često	(vulvo)vaginalne gljivične infekcije vaginalna kandidijaza
rijetko	pustularni osip* pustule na mjestu primjene
<i>Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i>	
rijetko	neoplazma jetre*†, karcinom dojke*†, kacinom grlića maternice*†, adenom jetre*†, leiomiom maternice, fibroadenom dojke
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
manje često	preosjetljivost
rijetko	anafilaktička reakcija*
nepoznato	pogoršanje simptoma nasljednog ili stečenog angioedema*
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
manje često	hiperkolesterolemija retencija tekućine povećan apetit
rijetko	hiperglikemija* inzulinska rezistencija*
<i>Psijijatrijski poremećaji</i>	
često	promjene raspoloženja, afekta i anksiozni poremećaji
manje često	nesanica smanjeni libido

rijetko	ljutnja* frustracija* pojačani libido
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
vrlo često	glavobolja
često	migrena omaglica
rijetko	cerebrovaskularni incident**† cerebralno krvarenje*† abnormalni okus*
<i>Poremećaji oka</i>	
rijetko	nepodnošenje kontaktnih leća*
<i>Srčani poremećaji</i>	
rijetko	arterijska tromboembolija (akutni) infarkt miokarda*†
<i>Krvožilni poremećaji</i>	
manje čest	hipertenzija
rijetko	hipertenzivna kriza* arterijska tromboza**† venska tromboza**† tromboza*† venska tromboembolija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	
rijetko	plućna (arterijska) tromboza*† plućna embolija†
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
vrlo često	mučnina
često	bol u abdomenu povraćanje proljev distenzija abdomena
rijetko	kolitis*
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
rijetko	kolecistitis kolelitijaza† lezija jetre* kolestatska žutica*† kolestaza*†
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
često	akne osip pruritus kožna reakcija nadraženoost kože

manje često	alopecija alergijski dermatitis ekcem reakcija fotoosjetljivosti kontaktni dermatitis urtikarija eritem
rijetko	angioedem* eritem (multiformni, nodozni)* kloazma† eksfolijativni osip* generalizirani pruritus osip (eritematozni, pruritički) seboroični dermatitis*
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
često	mišićni spazmi
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	
vrlo često	osjetljivost dojki
često	dismenoreja vaginalno krvarenje i menstrualni poremećaji***† spazmi maternice poremećaj dojki vaginalni iscjedak
manje često	galaktoreja predmenstrualni sindrom vulvovaginalna suhoća
rijetko	cervikalna displazija * suprimirana laktacija * iscjedak iz genitalija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
često	opća slabost umor reakcije na mjestu primjene (eritem, nadraženost, pruritus, osip)
manje često	generalizirani edem periferni edem reakcije na mjestu primjene**
rijetko	edem lica* tjestasti edem* oticanje reakcije na mjestu primjene* (npr. apsces, erozija) lokalizirani edem*
<i>Pretrage</i>	
često	porast tjelesne težine
manje često	povišen krvni tlak poremećaji lipida**
rijetko	snižena glukoza u krvi*† abnormalan nalaz glukoze u krvi*†

- * Prijave nakon stavljanja lijeka u promet.
 ** Uključuje nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i prijave nakon stavljanja lijeka u promet.
 † Vidjeti dio 4.4.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Ozbiljni štetni učinci nisu bili prijavljeni nakon slučajnog gutanja visokih doza oralnih kontraceptiva. Predoziranje može uzrokovati mučninu i povraćanje. Vaginalno krvarenje može se pojaviti u nekih žena. U slučaju sumnje na predoziranje, svi transdermalni kontraceptivni sustavi trebaju se maknuti te treba započeti simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i ostali pripravci koji djeluju na spolni sustav, progestageni i estrogeni, fiksne kombinacije; ATK oznaka: G03AA13.

Mehanizam djelovanja

EVRA djeluje kroz mehanizam supresije lučenja gonadotropina putem estrogenog i progestagenog djelovanja etinilestradiola i norelgestromina. Primarni mehanizam djelovanja jest inhibicija ovulacije, ali i promjene cervikalne sluzi te endometrija pridonose djelotvornosti lijeka.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Pearlovi indeksi (vidjeti tablicu):

Ispitivana skupina	CONT-002 EVRA	CONT-003 EVRA	CONT-003 COC*	CONT-004 EVRA	CONT-004 COC**	EVRA - Sve ispitanice
Broj ciklusa	10 743	5831	4592	5095	4005	21 669
Ukupni Pearllov indeks (95% CI)	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)
Neuspjeh metode Pearllov indeks (95% CI)	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 za dane 1 - 6, 75 µg LNG + 40 µg EE za dane 7 - 11, 125 µg LNG + 30 µg EE za dane 12 - 21

Provedene su istraživačke analize kako bi se utvrdilo jesu li u ispitivanjima faze III (n=3319) demografske karakteristike kao što su dob, rasa i tjelesna težina povezane s trudnoćom. Analize su pokazale da nema povezanosti između dobi i rasne pripadnosti s trudnoćom. Vezano uz tjelesnu težinu, 5 od 15 trudnoća zabilježenih uz primjenu EVRE nastupilo je u žena s početnom tjelesnom težinom jednakom ili većom od 90 kg, odnosno <3% ispitivane populacije. Kod tjelesne težine manje od 90 kg nije bilo povezanosti između tjelesne težine i trudnoće. Iako se tek 10-20% varijabilnosti u farmakokinetičkim podacima može objasniti utjecajem tjelesne težine (vidjeti dio 5.2), statistički značajno veći postotak trudnoća javlja se u žena s 90 kg ili više i upućuje da je EVRA u te skupine žena manje djelotvoran.

U primjeni visokodoznih kombiniranih oralnih kontraceptiva (50 µg etinilestradiola) rizik za razvoj karcinoma endometrija i jajnika je smanjen. Vrijedi li to isto i za niskodozne kombinirane hormonske kontraceptive, tek treba potvrditi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon primjene EVRE serumske vrijednosti norelgestromina i etinilestradiola postižu svoj plato za približno 48 sati. Koncentracije norelgestromina odnosno etinilestradiola u stanju dinamičke ravnoteže u tjedan dana nošenja transdermalnog naljepka su otprilike 0,8 ng/ml odnosno 50 pg/ml. U ispitivanjima višestrukih doza, serumske koncentracije i AUC za norelgestromin i etinilestradiol povećavale su se neznatno kroz vrijeme u usporedbi s 1. tjednom 1. ciklusa.

Apsorpcija norelgestromina i etinilestradiola nakon primjene EVRE ispitivana je u uvjetima koji se očekuju na mjestima za promicanje zdravlja (sauna, hidromasažna kada ili bazen, traka za trčanje i druge aerobne vježbe) te u kupkama s hladnom vodom. Rezultati za norelgestromin pokazali su da nije bilo značajnog učinka tretmana na koncentraciju u stanju dinamičke ravnoteže (C_{ss}) ili na AUC u usporedbi s nošenjem naljepka u normalnim uvjetima. Blago povišenje vrijednosti etinilestradiola uočeno je u slučaju trake za trčanje i drugih aerobnih vježbi; međutim, vrijednosti C_{ss} nakon ovih tretmana bile su u okviru raspona referentnih vrijednosti. Nije bilo značajnog utjecaja hladne vode na ove parametre.

Rezultati ispitivanja duljeg nošenja jednog kontracepcijskog EVRA transdermalnog naljepka tijekom 7 i 10 dana pokazali su da su se ciljne vrijednosti C_{ss} norelgestromina i etinilestradiola održale tijekom trodnevnog razdoblja produljenog nošenja EVRE (10 dana). Ti rezultati upućuju na to da bi klinička djelotvornost bila održana čak i ako se zakasni s promjenom naljepka za 2 puna dana.

Distribucija

Norelgestromin i norgestrel (serumski metabolit norelgestromina) imaju visok afinitet vezanja (> 97%) na serumske proteine. Norelgestromin se veže na albumin, a ne i na SHBG (globulin koji veže spolne hormone), dok se norgestrel primarno veže na SHBG što ograničava njegovo biološko djelovanje. Etinilestradiol se opsežno veže za serumski albumin.

Biotransformacija

Norelgestromin se metabolizira u jetri, a metaboliti uključuju norgestrel koji je najviše vezan na SHBG te razne hidroksilirane i konjugirane metabolite. Etinilestradiol se također metabolizira do raznih hidroksiliranih produkata i njihovih glukuronidnih i sulfatnih konjugata.

Eliminacija

Nakon skidanja transdermalnog naljepka, srednje poluvrijeme eliminacije norelgestromina iznosila je 18,18 h. Norelgestromin se eliminira uglavnom putem metabolizma, a ne izlučivanjem u mokraću. Etinilestradiol se eliminira uglavnom putem metabolizma, a ne izlučivanjem u mokraću.

Algoritmi za izračunavanje koncentracije norelgestromina i etinilestradiola u plazmi nakon primjene EVRE na druge lijekove. Hormonski kontraceptivi mogu utjecati na metabolizam i nekih drugih djelatnih tvari. Prema tome, koncentracija u plazmi i tkivima može se povećati (npr. ciklosporin). Može biti potrebna prilagodba doze lijeka pri istodobnoj primjeni.

Lamotrigin: pokazalo se da kombinirani hormonski kontraceptivi značajno snižavaju koncentracije lamotrigina u plazmi kada se primjenjuju istovremeno, vjerojatno zbog indukcije glikoproteina, dok je ukupna izloženost (AUC i C_{ss}) bila usporediva s onom u ispitanica na terapiji EVROM. Varijabilnost PK parametara između ispitanica (% koeficijenta varijacije) nakon dostave hormona iz EVRE bila je relativno veća u odnosu na varijabilnost utvrđenu za oralni kontraceptiv.

Utjecaj dobi, tjelesne težine i površine tijela

Utjecaj dobi, tjelesne težine i površine tijela na farmakokinetiku norelgestromina i etinilestradiola procijenjen je na 230 zdravih žena iz 9 farmakokinetičkih ispitivanja jedne 7-dnevne primjene EVRE. Kako za norelgestromin, tako i za etinilestradiol, povećanje dobi, tjelesna težina i površina tijela su svaki za sebe bili povezani s blagim smanjenjem vrijednosti C_{ss} i AUC. Međutim, samo mali udio (10-20%) ukupne varijabilnosti farmakokinetike norelgestromina i etinilestradiola nakon primjene EVRE može biti povezan s nekim ili sa svim gore navedenim demografskim parametrima.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i potencijalne kancerogenosti. S obzirom na reproduktivnu toksičnost, norelgestromin se pokazao toksičnim za fetuse kunića, ali granica sigurnosti za ovaj učinak bila je dovoljno visoka. Nisu dostupni podaci o reproduktivnoj toksičnosti kombinacije norelgestromina i etinilestradiola. Podaci za kombinaciju norgestimata (prekursor norelgestromina) i etinilestradiola pokazuju smanjenje plodnosti i učinkovitosti implantacije u ženki životinja (štakor), povećanje resorpcije fetusa (štakor, kunić) i, uz visoke doze, smanjenu sposobnost preživljavanja i smanjenu plodnost ženske mladunčadi (štakor). Nije poznata važnost ovih podataka za izloženost u ljudi, jer se smatra da su ovi učinci povezani s dobro poznatim farmakodinamičkim djelovanjem ili djelovanjem specifičnim za vrstu.

Ispitivanja koja su se provela s namjerom da se utvrdi utjecaj EVRE na kožu, pokazala su da ovaj naljepak nema potencijal za izazivanje senzitivizacije i izaziva samo blagu nadraženost kad se primjenjuje na koži zeca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Potporni sloj

vanjski sloj od pigmentiranog polietilena niske gustoće, unutarnji poliesterski sloj.

Srednji sloj

adheziv od poliizobutilena/polibutena
krospovidon
netkana poliesterska vlakna
laurilaktat.

Treći sloj

polietilentereftalatni (PET) film
polidimetilsiloksanska ovojnica.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.
Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Materijal za primarno pakiranje

Vrećica se sastoji od četiri sloja: film od polietilena niske gustoće (prvi unutarnji sloj), aluminijska folija, film od polietilena niske gustoće i vanjski sloj od izbijeljenog papira.

Materijal za sekundarno pakiranje

Vrećice su pakirane u kartonsku kutiju.

Jedna kutija sadrži 3, 9 ili 18 EVRA transdermalnih naljepaka u pojedinačnim vrećicama obloženima folijom.

Po tri vrećice omotane su zajedno perforiranim prozirnim plastičnim filmom i pakirane u kartonsku kutiju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Naljepak treba primijeniti odmah nakon vađenja iz zaštitne vrećice.

Na područje kože na koje će se staviti EVRA transdermalni naljepak ne smije se nanositi krema, losion ili puder da ne bi utjecali na ljepljivost EVRA naljepka.

Nakon primjene, transdermalni naljepak još uvijek sadrži znatnu količinu djelatnih tvari. Preostali hormonski djelatni sastojci transdermalnog naljepka mogu imati štetan učinak ukoliko se nađu u vodenom okolišu. Zbog toga se upotrijebljeni transdermalni naljepak mora odmah pažljivo odložiti. Naljepnica za odlaganje na vanjskoj strani vrećice mora se do kraja odvojiti. Iskorišteni transdermalni naljepak treba staviti unutar otvorene naljepnice za odlaganje, tako da ljepljiva strana pokrije obojenu površinu na vrećici. Naljepnicu za odlaganje zatim treba čvrsto zalijepiti i tako zatvoriti iskorišteni transdermalni naljepak. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima. Iskorišteni transdermalni naljepci ne smiju se bacati u zahodsku školjku niti u sustave uklanjanja otpadnih voda.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Mađarska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. kolovoza 2002.
Datum posljednje obnove odobrenja: 15. lipnja 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Mađarska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

EVRA 203 mikrograma/24 sata + 33,9 mikrograma/24 sata transdermalni naljepak
norelgestromin/etinilestradiol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 naljepak površine 20 cm² sadrži: 6 mg norelgestromina i 600 mikrograma etinilestradiola.

1 naljepak tijekom 24 sata oslobodi: 203 mikrograma norelgestromina i 33,9 mikrograma etinilestradiola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Potporni sloj: vanjski sloj od pigmentiranog polietilena niske gustoće, unutarnji poliesterski sloj.

Srednji sloj: adheziv od poliizobutilena/polibutena, kros повідon, laurillaktat, netkana poliesterska vlakna.

Treći sloj: polietilentereftalatni (PET) film, polidimetilsiloksanska ovojnica.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

3 transdermalna naljepka
9 transdermalnih naljepaka
18 transdermalnih naljepaka

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz kožu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.
Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Upotrijebljene ili neupotrijebljene naljepke ne bacati u zahodsku školjku. Za upute o zbrinjavanju vidjeti priloženu uputu o lijeku.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Mađarska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/223/001: 3 transdermalna naljepka
EU/1/02/223/002: 9 transdermalnih naljepaka
EU/1/02/223/003: 18 transdermalnih naljepaka

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

evra

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA VREĆICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

EVRA 203 mikrograma/24 sata + 33,9 mikrograma/24 sata transdermalni naljepak
norelgestromin/etinilestradiol

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz kožu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

Sadrži 1 transdermalni naljepak.

6. DRUGO

Naljepnice podsjetnici

Zalijepite ove naljepnice na svoj kalendar kako biste lakše zapamtili kada je potrebno zamijeniti naljepak

Prvi naljepak	Drugi naljepak	Treći naljepak	<i>Trenutni ciklus</i>	<i>Sljedeći ciklus</i>
(1. tjedan)	(2. tjedan)	(3. tjedan)	Uklonite naljepak	Prvi naljepak
			Stavite novi naljepak	

Naljepnica za odlaganje naljepaka

NALJEPNICA ZA ODLAGANJE NALJEPAKA

Kod odlaganja iskorištenog naljepka:

1. stavite naljepak tako da ljepljiva strana pokrije obojenu površinu
2. s prednje naljepnice odlijepite stražnju bijelu zaštitnu foliju
3. zatvorite ljepljivu naljepnicu i zalijepite
4. odložite na mjesto predviđeno za kruti otpad

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

EVRA 203 mikrograma/24 sata + 33,9 mikrograma/24 sata transdermalni naljepak norelgestromin/etinilestradiol

Važni podaci koje treba znati o kombiniranim hormonskim kontraceptivima:

- Ako se ispravno primjenjuju, jedna su od najpouzdanijih reverzibilnih metoda kontracepcije.
- Malo povećavaju rizik od nastanka krvnog ugruška u venama i arterijama, osobito u prvoj godini primjene ili kad se ponovno počinje s primjenom kombiniranog hormonskog kontraceptiva nakon stanke od 4 ili više tjedana.
- Budite oprezni i posjetite liječnika ako mislite da imate simptome kakve izaziva krvni ugrušak (pogledajte dio 2 “Krvni ugrušci”).

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je EVRA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati EVRU
3. Kako primjenjivati EVRU
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati EVRU
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je EVRA i za što se koristi

EVRA sadrži dvije vrste spolnih hormona, progestagen koji se zove norelgestromin i estrogen koji se zove etinilestradiol.

Obzirom da sadrži dva hormona, EVRA se naziva “kombinirani hormonski kontraceptiv”.

Koristi se za sprječavanje trudnoće.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati EVRU

Opće napomene

Prije nego što počnete primjenjivati EVRU trebate pročitati informacije o krvnim ugrušcima u dijelu 2. Osobito je važno pročitati o simptomima krvnog ugruška – pogledajte dio 2 “Krvni ugrušci”.

Kad ne smijete primjenjivati EVRU

Ne smijete primjenjivati EVRU ako imate neko od niže navedenih stanja. Ako imate neko od niže navedenih stanja, morate o tome obavijestiti liječnika. Liječnik će razgovarati s Vama o drugim, za Vas pogodnijim oblicima kontrole začeca.

- ako imate (ili ste ikad imali) krvni ugrušak u nekoj krvnoj žili nogu (duboka venska tromboza, DVT), pluća (plućna embolija, PE) ili drugih organa;
- ako znate da imate poremećaj koji utječe na zgrušavanje krvi – na primjer, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S, nedostatak antitrombina III, faktor V Leiden ili antifosfolipidna protutijela;
- ako morate ići na operaciju ili dugo ležeći mirujete (pogledajte dio „Krvni ugrušci“);

- ako ste ikad imali srčani ili moždani udar;
- ako imate (ili ste ikad imali) anginu pectoris (stanje koje uzrokuje jaku bol u prsištu i može biti prvi znak srčanog udara) ili prolazni ishemijski napadaj (TIA – prolazni simptomi moždanog udara);
- ako imate neku od sljedećih bolesti koja može povećati rizik od stvaranja ugruška u arterijama:
 - teška šećerna bolest s oštećenjem krvnih žila
 - vrlo visok krvni tlak
 - vrlo visoke vrijednosti masnoća u krvi (kolesterola ili triglicerida)
 - stanje koje se zove hiperhomocisteinemija
- ako imate (ili ste ikad imali) vrstu migrene koja se zove „migrena s aurom“;
- ako ste alergični na norelgestromin, etinilestradiol ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6);
- ako su Vam ikad prije rekli da postoji sumnja na rak dojke, maternice, grlića maternice ili rodnice;
- ako ste ikada prije imali tumor jetre ili bolest jetre zbog koje Vaša jetra ne funkcionira kako bi trebala;
- ako imate neobjašnjeno krvarenje iz rodnice;
- ako imate hepatitis C i uzimate lijekove koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, glekaprevir/pibrentasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (pogledajte također dio “Drugi lijekovi i EVRA”).

Nemojte koristiti ovaj lijek ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom prije primjene ovog lijeka.

Kada da budete posebno oprezni s EVROM

Kada se trebate obratiti svom liječniku?

Potražite hitnu medicinsku pomoć

- ako primijetite moguće znakove krvnog ugruška koji mogu značiti da imate krvni ugrušak u nozi (tj. duboku vensku trombozu), krvni ugrušak u plućima (tj. plućnu emboliju), srčani ili moždani udar (pogledajte dio „Krvni ugrušak“ [tromboza] niže).

Za opis simptoma ovih ozbiljnih nuspojava, molimo pročitajte “Kako prepoznati krvni ugrušak”.

Upozorenja i mjere opreza

Prije primjene ovog lijeka, morate posjetiti liječnika radi liječničkog pregleda.

Obavijestite svog liječnika ako imate neko od sljedećih stanja.

Ako dobijete neko od navedenih stanja ili se ono pogorša dok primjenjujete EVRU, o tome također morate obavijestiti svog liječnika.

- ako imate Crohnovu bolest ili ulcerozni kolitis (kronična upalna bolest crijeva);
- ako imate sistemski lupus eritematodes (SLE – bolest koja zahvaća prirodni obrambeni sustav Vašeg tijela);
- ako imate hemolitičko-uremijski sindrom (HUS – poremećaj zgrušavanja krvi koji uzrokuje zatajenje bubrega);
- ako imate anemiju srpastih stanica (nasljednu bolest crvenih krvnih stanica);
- ako imate povišene vrijednosti masnoća u krvi (hipertrigliceridemija) ili ih je imao netko u obitelji. Hipertrigliceridemija je povezana s povećanim rizikom od razvoja pankreatitisa (upale gušterače);
- ako trebate ići na operaciju ili već dugo mirujete (pogledajte u dijelu 2 „Krvni ugrušci“).
- ako ste nedavno rodili ili imate povećan rizik od krvnih ugrušaka. Upitajte svog liječnika kad najranije nakon porođaja možete početi uzimati EVRU;
- ako imate upalu potkožnih vena (površinski tromboflebitis);
- ako imate varikozne vene;

- ako Vam se pojave simptomi angioedema kao što su oticanje lica, jezika i/ili grla, i/ili otežano gutanje, ili koprivnjača uz moguće otežano disanje, smjesta se obratite liječniku. Lijekovi koji sadrže estrogene mogu potaknuti pojavu ili pogoršanje simptoma nasljednog ili stečenog angioedema.

KRVNI UGRUŠCI

Primjena kombiniranog hormonskog kontraceptiva kao što je EVRA povećava rizik od razvoja krvnog ugruška u odnosu na to kad se ne uzima. U rijetkim slučajevima krvni ugrušak može začeptiti krvnu žilu i prouzročiti ozbiljne tegobe.

Krvni ugrušci mogu nastati

- u venama (što se naziva „venska tromboza“, „venska tromboembolija“ ili VTE)
- u arterijama (što se naziva „arterijska tromboza“, „arterijska tromboembolija“ ili ATE).

Oporavak od krvnih ugrušaka ponekad nije potpun. Rijetko mogu zaostati ozbiljne trajne posljedice ili, vrlo rijetko, može završiti smrtnim ishodom.

Važno je zapamtiti da je ukupni rizik od krvnog ugruška sa štetnim posljedicama zbog EVRE mali.

KAKO PREPOZNATI KRVNI UGRUŠAK

Potražite hitnu medicinsku pomoć ako primijetite neki od sljedećih znakova ili simptoma.

Imate li neki od ovih znakova?	Koji je mogući uzrok?
• oticanje jedne noge ili oticanje duž vene na nozi ili stopalu osobito ako je praćeno: - bolom ili osjetljivošću u nozi, koji se mogu osjećati samo pri stajanju ili hodanju; - povećana toplina zahvaćene noge; - promjena boje kože na nozi, npr. ako poblijedi, pocrveni ili poplavi.	Duboka venska tromboza
• iznenadni neobjašnjivi nedostatak zraka ili ubrzano disanje; • iznenadni kašalj bez očitog uzroka, uz moguće iskašljavanje krvi; • oštra bol u prsištu koja se može pojačati kod dubokog disanja; • jaka ošamućenost ili omaglica; • ubrzani ili nepravilni otkucaji srca; • jaka bol u želucu. Ako niste sigurni, razgovarajte s liječnikom jer se neki od ovih simptoma, kao što je kašalj ili nedostatak zraka, mogu zamijeniti s blažim stanjem, kao što je infekcija dišnih puteva (npr. „obična prehlada“).	Plućna embolija
Simptomi koji najčešće nastaju u jednom oku: • trenutačni gubitak vida ili • bezbolna zamućenost vida, koja može napredovati do gubitka vida.	Tromboza retinalne vene (krvni ugrušak u oku)

• bol u prsištu, nelagoda, pritisak, težina; • osjećaj stezanja ili punoće u prsištu, ruci ili iza prsne kosti; • punoća, probavne tegobe ili osjećaj gušenja; • nelagoda u gornjem dijelu tijela koja se širi u leđa, čeljust, grlo, ruku ili želudac; • znojenje, mučnina, povraćanje ili omaglica; • izrazita slabost, tjeskoba ili nedostatak zraka; • ubrzani ili nepravilni otkucaji srca.	Srčani udar
• iznenadna slabost ili obamrlost lica, ruke ili noge, osobito na jednoj strani tijela; • iznenadna smetenost, otežan govor ili razumijevanje; • iznenadne poteškoće s vidom na jednom ili oba oka; • iznenadne poteškoće s hodaњem, omaglica, gubitak ravnoteže ili koordinacije; • iznenadna, jaka ili dugotrajna glavobolja bez poznatog uzroka; • gubitak svijesti ili nesvjestica s napadajima ili bez njih. Ponekad simptomi moždanog udara mogu biti kratkotrajni uz gotovo neposredan i potpuni oporavak, ali i u tom slučaju morate potražiti hitnu medicinsku pomoć jer možete biti pod rizikom od drugog moždanog udara.	Moždani udar
• oticanje i blago plavičasta boja ekstremiteta; • jaka bol u trbuhu (akutni abdomen).	Krvni ugrušci koji su začepili druge krvne žile

KRVNI UGRUŠCI U VENI

Što se može dogoditi ako krvni ugrušak nastane u veni?

- Primjena kombiniranih hormonskih kontraceptiva povezana je s povećanjem rizika od krvnih ugrušaka u veni (venska tromboza). Međutim, te su nuspojave rijetke. Najčešće nastaju tijekom prve godine primjene kombiniranih hormonskih kontraceptiva.
- Ako se krvni ugrušak stvori u veni noge ili stopala, može uzrokovati duboku vensku trombozu (DVT).
- Ako krvni ugrušak otputuje iz noge i zaustavi se u plućima, može uzrokovati plućnu emboliju.
- Vrlo rijetko, krvni ugrušak može se stvoriti u veni nekog drugog organa, kao što je oko (tromboza retinalne vene).

Kada je rizik od razvoja krvnog ugruška u veni najveći?

Rizik od razvoja krvnog ugruška u veni najveći je tijekom prve godine primjene kombiniranog hormonskog kontraceptiva kad se uzima prvi put u životu. Rizik može također biti povećan ako ponovno počnete uzimati kombinirani hormonski kontraceptiv (isti ili neki drugi) nakon stanke od 4 ili više tjedana.

Nakon prve godine, taj rizik postaje manji, ali uvijek ostaje nešto viši nego ako ne uzimate kombinirani hormonski kontraceptiv.

Kad prestanete uzimati EVRU, Vaš rizik od krvnih ugrušaka vraća se na normalnu vrijednost unutar nekoliko tjedana.

Koliki je rizik od razvoja krvnog ugruška?

Taj rizik ovisi o Vašem prirodnom riziku za VTE i vrsti kombiniranog hormonskog kontraceptiva koju uzimate.

Ukupni rizik od nastanka krvnog ugruška u nozi ili plućima (DVT ili PE) uz EVRU je mali.

- Od 10 000 žena koje ne uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv i nisu trudne, oko 2 će razviti krvni ugrušak u godinu dana.

- Od 10 000 žena koje uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv koji sadrži levonorgestrel, noretisteron ili norgestim, njih oko 5-7 razvit će krvni ugrušak u godinu dana.
- Od 10 000 žena koje uzimaju kombiniranu hormonsku kontracepciju koja sadrži etonorgestrel ili norelgestromin, kao što je EVRA, između 6 i 12 žena razvit će krvni ugrušak u godinu dana.
- Rizik od krvnog ugruška može biti različit ovisno o Vašoj osobnoj povijesti bolesti (pogledajte “Čimbenici koji povećavaju Vaš rizik od krvnog ugruška” niže).

	Rizik od razvoja krvnog ugruška u godinu dana
Žene koje ne uzimaju kombinirane hormonske tablete/naljepak/prsten i nisu trudne	oko 2 na 10 000 žena
Žene koje uzimaju kombiniranu hormonsku kontracepciju u tabletama koje sadrže levonorgestrel, noretisteron ili norgestim	oko 5-7 na 10 000 žena
Žene koje uzimaju EVRU	oko 6-12 na 10 000 žena

Čimbenici koji Vam povećavaju rizik od krvnog ugruška u veni

Rizik od krvnog ugruška uz EVRU je mali, ali neka će ga stanja povećati. Imate veći rizik:

- ako ste jako pretili (indeks tjelesne mase ili ITM veći od 30 kg/m²);
- ako je netko od članova Vaše uže obitelji imao krvni ugrušak u nozi, plućima ili drugom organu u mlađoj dobi (npr. manjoj od približno 50 godina). U tom slučaju možete imati nasljedni poremećaj zgrušavanja krvi;
- ako trebate ići na operaciju ili ste dugo mirovali zbog ozljede ili bolesti ili imate nogu u gipsu. S primjenom EVRE će možda trebati prestati nekoliko tjedana prije operacije ili za vrijeme mirovanja. Ako trebate prestati uzimati EVRU, upitajte liječnika kada ga ponovno možete početi uzimati;
- s napredovanjem dobi (osobito nakon približno 35. godine);
- ako ste rodili prije manje od nekoliko tjedana.

Što imate veći broj tih stanja, to je rizik od razvoja krvnog ugruška veći.

Putovanje avionom (duže od 4 sata) može Vam privremeno povećati rizik od krvnog ugruška, osobito ako imate neke druge od navedenih čimbenika.

Važno je da obavijestite liječnika ako imate neko od navedenih stanja, čak i ako niste sigurni. Liječnik može odlučiti da je potrebno prekinuti primjenu EVRE.

Ako Vam se neko od gore navedenih stanja promijeni za vrijeme uzimanja EVRE, na primjer, netko od članova uže obitelji razvije trombozu iz nepoznatog razloga ili se jako udebljate, obavijestite svog liječnika.

KRVNI UGRUŠCI U ARTERIJI

Što se može dogoditi ako krvni ugrušak nastane u arteriji?

Kao i krvni ugrušak u veni, ugrušak u arteriji može uzrokovati ozbiljne tegobe. Na primjer, može uzrokovati srčani ili moždani udar.

Čimbenici koji Vam povećavaju rizik od nastanka krvnog ugruška u arteriji

Važno je zapamtiti da je rizik od srčanog ili moždanog udara zbog primjene EVRE vrlo mali, ali može se povećati:

- s povećanjem dobi (nakon približno 35. godine života);
- **ako pušite.** Kad uzimate kombinirani hormonski kontraceptiv poput EVRE, savjetuje se da prestanete pušiti. Ako ne možete prestati pušiti i stariji ste od 35 godina, liječnik Vam može savjetovati da koristite drugačiju vrstu kontraceptiva;
- ako imate prekomjernu tjelesnu težinu;
- ako imate visok krvni tlak;

- ako je član Vaše uže obitelji imao srčani ili moždani udar u mlađoj dobi (manjoj od približno 50 godina). U tom slučaju i Vi možete imati viši rizik od srčanog ili moždanog udara;
- ako Vi ili netko u Vašoj užoj obitelji ima visoke vrijednosti masnoća u krvi (kolesterol ili trigliceride);
- ako imate migrene, osobito migrene s aurom;
- ako imate tegobe sa srcem (poremećaj zalistaka, poremećaj srčanog ritma koji se zove fibrilacija atrijska);
- ako imate šećernu bolest.

Ako imate više od jednog navedenog stanja ili je neko od tih stanja osobito teško, rizik od razvoja krvnog ugruška može biti još veći.

Ako Vam se neko od gore navedenih stanja promijeni za vrijeme uzimanja EVRE, na primjer, počnete pušiti, član uže obitelji razvije trombozu iz nepoznatog razloga ili se jako udebljate, obavijestite svog liječnika.

Psihijatrijski poremećaji

Neke žene koje uzimaju hormonsku kontracepciju, uključujući EVRU prijavile su pojavu depresije ili depresivnog raspoloženja. Depresija može biti ozbiljna i ponekad uzrokovati suicidalne misli. Ako primijetite promjene raspoloženja i simptome depresije, obratite se liječniku što prije radi daljnjeg savjetovanja.

Dodatno, prije primjene EVRE savjetujte se sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ukoliko imate bilo koje od dolje navedenih stanja ili se ona pogoršavaju za vrijeme primjene EVRE:

- sumnjate na trudnoću;
- imate glavobolju koja se pogoršava ili je učestala;
- imate tjelesnu težinu od 90 kg ili veću;
- imate visoki krvni tlak ili ako Vam se krvni tlak povećava;
- imate bolest žučnog mjehura uključujući žučne kamence ili upalu žučnog mjehura;
- imate poremećaj krvi koji se zove porfirija;
- imate poremećaj živčanog sustava koja izaziva iznenadne pokrete tijela nazvan Sydenhamova koreja;
- imali ste kožni osip s mjehurićima tijekom trudnoće (nazvan „gestacijski herpes“);
- imate gubitak sluha;
- imate šećernu bolest;
- imate depresiju;
- imate epilepsiju ili bilo koji drugi poremećaj koji može izazvati napadaje (konvulzije);
- imate tegobe s jetrom, uključujući žutilo kože i bjeloočnica (žutica);
- imali ste „trudničke pjege“. To su žućkasto-smeđe mrlje ili pjege, osobito na licu (takozvana „kloazma“). Mrlje možda neće potpuno izbljediti, čak i nakon prestanka primjene EVRE. Zaštitite svoju kožu od sunca i ultraljubičastog zračenja. To Vam može pomoći spriječiti nastanak tih mrlja ili može spriječiti njihovo pogoršanje.
- imate probleme s bubrezima.

Ako niste sigurni odnosi li se bilo što od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije primjene EVRE.

Spolno prenosive bolesti

Ovaj lijek Vas neće zaštititi od HIV infekcije (SIDA) niti bilo koje druge spolno prenosive bolesti, uključujući klamidiju, genitalni herpes, genitalne bradavice, gonoreju, hepatitis B ili sifilis. Za zaštitu od tih bolesti uvijek upotrebljavajte prezervative.

Medicinske pretrage

- Ako morate napraviti pretrage krvi ili mokraće, recite liječniku ili laboratorijskom osoblju da primjenjujete EVRU, jer hormonski kontraceptivi mogu utjecati na neke rezultate pretraga.

Djeca i adolescenti

EVRA nije ispitana u djece i adolescenata mlađih od 18 godina starosti. EVRA se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata koji još nisu imali prvu menstruaciju.

Drugi lijekovi i EVRA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Nemojte primjenjivati EVRU ako imate hepatitis C i uzimate lijekove koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, glekaprevir/pibrentasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir jer to može uzrokovati povišenje rezultata krvnih pretraga funkcije jetre (povišenje jetrenog enzima ALT-a). Liječnik će Vam propisati drugu vrstu kontraceptiva prije početka liječenja s ovim lijekovima. EVRA se može ponovno početi primjenjivati otprilike 2 tjedna nakon završetka ovog liječenja. Pogledajte dio "Kad ne smijete primjenjivati EVRU".

Neki lijekovi i biljni pripravci mogu spriječiti pravilno djelovanje lijeka EVRA. Ako do toga dođe, možete ostati trudni ili se može pojaviti neočekivano krvarenje.

Oni uključuju lijekove koji se koriste za liječenje:

- neke antiretrovirusne lijekove koji se koriste za liječenje HIV-a/AIDS-a i infekcija virusom hepatitisa C (koji se zovu inhibitori proteaze i nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze kao što su ritonavir, nevirapin, efavirenz)
- lijekove za liječenje infekcije (kao što su rifampicin i grizeofulvin)
- lijekove za sprječavanje napadaja (kao što su barbiturati, topiramat, fenitoin, karbamazepin, primidon, okskarbazepin i felbamat)
- bosentan (lijeak kojim se liječi visoki krvni tlak u krvnim žilama pluća)
- gospinu travu (biljni preparat koji se koristi kod depresije).

Ako uzimate bilo koji od navedenih lijekova, možda ćete morati koristiti neku drugu metodu kontrole začeca (poput prezervativa, dijafragme ili kontracepcijske pjene). Neki od tih lijekova mogu remetiti učinak EVRE i do 28 dana nakon prestanka njihova uzimanja. Ako istovremeno primjenjujete EVRU i bilo koji od gore navedenih lijekova, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom o korištenju druge metode kontrole začeca.

EVRA naljepak može smanjiti djelotvornost nekih drugih lijekova, kao što su:

- lijekovi koji sadrže ciklosporin
- lamotrigin, koji se primjenjuje u liječenju epilepsije [ovo može povećati rizik za nastanak napadaja (konvulzija)].

Liječnik će Vam možda morati prilagoditi dozu drugog lijeka. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Trudnoća i dojenje

- Nemojte primjenjivati ovaj lijek ako ste trudni ili sumnjate na trudnoću.
- Odmah prestanite primjenjivati ovaj lijek ako postanete trudni.
- Nemojte primjenjivati ovaj lijek ako dojite ili planirate doжити.

Ako mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Za vrijeme primjene ovog lijeka možete upravljati vozilima i strojevima.

Rizici uzimanja kombiniranih hormonskih kontraceptiva

Informacije koje slijede temelje se na podacima o kombiniranim kontracepcijskim tabletama. S obzirom na to da EVRA transdermalni naljepak sadrži hormone poput onih koje sadrže kontracepcijske

tablete, vjerojatno imaju slične rizike. Sve kombinirane kontracepcijske tablete sa sobom nose rizike, koji mogu dovesti do invalidnosti ili smrti.

Nije dokazano da je transdermalni naljepak poput EVRE sigurniji od kombinirane kontracepcijske tablete koja se uzima kroz usta.

Kombinirani hormonski kontraceptivi i rak

Rak grlića maternice

Rak grlića maternice češće je primijećen u žena koje uzimaju kombinirane hormonske kontraceptive. Međutim, ova vrsta raka može biti posljedica i drugih uzroka, uključujući spolno prenosive bolesti.

Rak dojke

Rak dojke češće je primijećen u žena koje uzimaju kombinirane hormonske kontraceptive. Međutim, moguće je da kombinirani hormonski kontraceptivi nisu uzrok višoj pojavnosti raka dojke u žena. Postoji mogućnost da se rak dojke otkrije češće u žena koje uzimaju kombinirane hormonske kontraceptive zato što imaju češće preglede. Nakon prestanka primjene kombiniranih hormonskih kontraceptiva, povećani rizik postupno se smanjuje. Nakon 10 godina taj je rizik izjednačen s rizikom njegova nastanka u žena koje nikada nisu uzimale kombinirane hormonske kontraceptive.

Rak jetre

Dobroćudni tumori jetre rijetko su primijećeni u žena koje uzimaju kombinirane hormonske kontraceptive. Zloćudni tumori jetre primijećeni su još rjeđe. Oni mogu izazvati unutarnje krvarenje s vrlo jakim bolovima u području trbuha. **Ako Vam se to dogodi, odmah razgovarajte s liječnikom.**

3. Kako primjenjivati EVRU

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik.

- U drugom slučaju, povećavate rizik da ostanete trudni.
- Ako niste sigurni, provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.
- Uvijek imajte nehormonska kontracepcijska sredstva (kao što su prezervativi, kontracepcijska pjena ili spuzva) kao pomoćnu metodu u slučaju grešaka pri primjeni naljepka.

Koliko naljepaka treba primijeniti

- 1., 2. i 3. tjedan: Zalijepite jedan naljepak i nosite ga točno sedam dana.
- 4. tjedan: Ovaj tjedan **nemojte** primijeniti naljepak.

Ako tijekom prethodnog ciklusa niste koristili hormonski kontraceptiv

- Možete početi koristiti ovaj lijek prvi dan sljedeće menstruacije.
- Ako je prošao jedan ili više dana od početka menstruacije, razgovarajte sa svojim liječnikom o privremenom korištenju nehormonske kontracepcije.

Ako prelazite s oralnih kontracepcijskih tableta na EVRU

Ako prelazite s oralnih kontracepcijskih tableta na ovaj lijek:

- Pričekajte dok ne dobijete menstruaciju.
- Stavite prvi naljepak tijekom prvih 24 sata nakon početka menstruacije.

Ako stavite naljepak nakon 1. dana menstruacije, trebate učiniti sljedeće:

- Koristite nehormonsku kontracepciju do 8. dana, kada mijenjate naljepak.
- Ako menstruacija nije započela unutar 5 dana od uzimanja zadnje kontracepcijske tablete, posavjetujte se s liječnikom prije početka primjene ovog lijeka.

Ako prelazite s tablete koja sadrži samo progesteron, implantata ili injekcije na EVRU

- Možete početi koristiti ovaj lijek bilo koji dan nakon prestanka uzimanja tablete koja sadrži samo progesteron, na dan uklanjanja implantata ili u vrijeme predviđeno za sljedeću injekciju.
- Naljepak stavite prvi dan nakon prestanka uzimanja tablete koja sadrži samo progesteron, uklanjanja implantata u vrijeme predviđeno za sljedeću injekciju.
- Koristite nehormonsku kontracepciju do 8. dana, kada mijenjate naljepak.

Nakon spontanog ili induciranog pobačaja prije 20. tjedna trudnoće

- Razgovarajte sa svojim liječnikom.
- Možete odmah početi primjenjivati ovaj lijek.

Ako je prošao jedan ili više dana od spontanog ili induciranog pobačaja, na početku primjene ovog lijeka, razgovarajte sa svojim liječnikom o privremenoj korištenju nehormonske kontracepcije.

Nakon spontanog ili induciranog pobačaja nakon 20. tjedna trudnoće

- Razgovarajte sa svojim liječnikom.

Možete početi primjenjivati ovaj lijek 21. dan nakon spontanog ili induciranog pobačaja, ili prvi dan Vaše sljedeće menstruacije, ovisno o tome što nastupi prvo.

Nakon poroda

- Razgovarajte sa svojim liječnikom.
- Ako ste rodili i ne dojite, smijete početi primjenjivati ovaj lijek nakon što prođe 4 tjedna od poroda.
- Ako primjenu započnete nakon više od 4 tjedna od poroda, prvih 7 dana dodatno uz ovaj lijek, koristite drugu nehormonsku kontracepciju.

Ako ste imali spolni odnos nakon poroda, pričekajte prvu menstruaciju ili posjetite liječnika kako biste bili sigurni da niste trudni, prije početka primjene ovog lijeka.

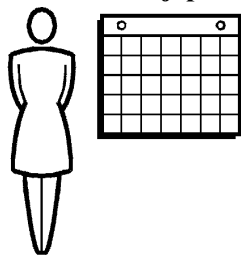
Ako dojite

- Razgovarajte sa svojim liječnikom.
- Nemojte primjenjivati ovaj lijek ako dojite ili planirate dojit (također pogledajte dio 2 „Trudnoća i dojenje“).

Važne informacije kojih se treba pridržavati za vrijeme korištenja naljepka

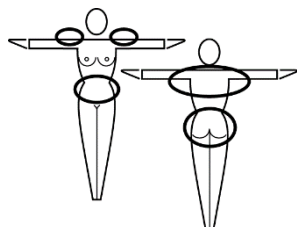
- Promijenite EVRA naljepak na isti dan svakog tjedna, s obzirom na to da je naljepak napravljen tako da djeluje tijekom 7 dana.
- Razdoblje neprimjenjivanja naljepka nikad ne smije biti dulje od 7 uzastopnih dana.
- Istodobno koristite samo jedan naljepak.
- Ni u kojem slučaju nemojte rezati naljepak ili postupati s naljepkom na neodgovarajući način.
- Ne stavljajte naljepak na kožu koja je crvena, nadražena ili porezana.
- Naljepak se mora dobro prilijepiti na Vašu kožu, kako bi ispravno djelovao.
- Naljepak pritisnite čvrsto dok se rubovi dobro ne nalijepe.
- Nemojte stavljati kreme, ulja, losione, puder ili šminku na dio kože na koji stavljate naljepak ili blizinu mjesta na kojem nosite naljepak, jer se naljepak može zbog toga odlijepiti.
- Ne stavljajte novi naljepak na isto područje kože na kojem je bio prethodni naljepak. Ukoliko to učinite, veća je vjerojatnost da ćete izazvati nadražnost kože.
- Svaki dan provjerite da naljepak nije otpao.
- Nastavite koristiti naljepke čak i ako nemate vrlo česte spolne odnose.

Kako koristiti naljepak:



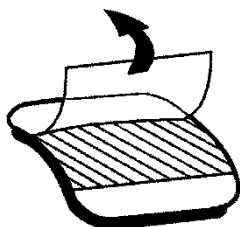
Ako je ovo prvi put da se koristite EVROM, pričekajte do dana dobivanja menstruacije.

- Primijenite prvi naljepak unutar 24 sata od početka menstruacije.
- Ako naljepak stavite nakon prvog dana menstruacije, koristite nehormonsku kontracepciju do 8. dana, kada mijenjate naljepak
- **Dan na koji ste primijenili prvi naljepak postaje 1. dan. “Dan izmjene naljepka” bit će na taj dan svaki sljedeći tjedan.**



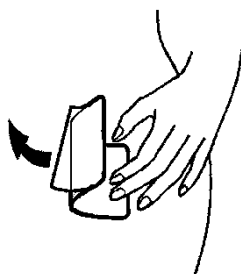
Izaberite mjesto na tijelu na koje ćete staviti naljepak.

- Uvijek stavlajte naljepak na čistu, suhu kožu bez dlačica.
- Stavite naljepak na područje stražnjice, trbuha, vanjskog dijela nadlaktice ili gornji dio leđa – na mjesta na kojima se neće trljati o usku odjeću.
- **Nikada ne stavlajte naljepak na grudi.**



Prstima otvorite zaštitnu vrećicu.

- Otvorite je tako da ju otrgnete uz rub (nemojte koristiti škare).
- Čvrsto uhvatite kut naljepka i pažljivo ga izvucite iz zaštitne vrećice.
- Na naljepku se nalazi prozirna zaštitna folija.
- **Katkad naljepak može biti zalijepljen za unutrašnjost vrećice – budite pažljivi, da slučajno ne uklonite prozirnu foliju, vadeći naljepak.**
- Tada uklonite polovicu prozirne zaštitne folije (pogledajte sliku). Izbjegavajte dodirivanje ljepljive površine.

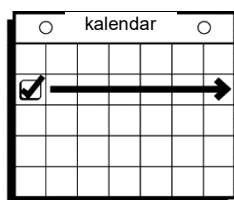


Postavite naljepak na kožu.

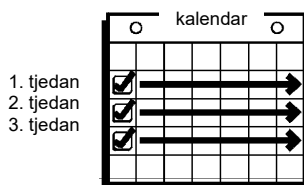
- Zatim uklonite drugu polovicu prozirne zaštitne folije.
- Naljepak čvrsto pritisnite dlanom na kožu i zadržite pritisak 10 sekundi.
- Provjerite jesu li rubovi dobro zalijepljeni.

Nosite naljepak 7 dana (jedan tjedan).

1. dan



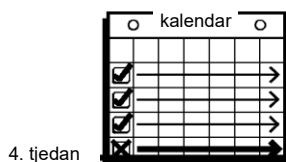
- Prvog “dana izmjene naljepka”, tj. 8. dana, uklonite upotrijebljeni naljepak.
- Odmah zatim naljepite novi naljepak.



- Na 15. dan (3. tjedan) uklonite upotrijebljeni naljepak.
- Naljepite novi naljepak.

Sada nosite naljepak ukupno tri tjedna.

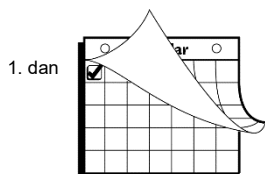
Kako biste izbjegli mogućnost nadražnosti kože, nemojte primjenjivati novi naljepak na potpuno isto mjesto na koži s kojeg ste skinuli prethodni naljepak.



Nemojte stavljati/nositi naljepak tijekom 4. tjedna (od 22. do 28. dana).

- **U to vrijeme trebali biste imati menstruaciju.**
- Tijekom tog tjedna zaštićeni ste od trudnoće jedino ako stavite svoj sljedeći naljepak na vrijeme.

Počnite sljedeći četverotjedni ciklus.



- Novi naljepak stavite na svoj uobičajeni “dan izmjene naljepka”, tj. dan nakon 28. dana.
- **Učinite prema uputi bez obzira na to kada Vam menstruacija započne ili završi.**

Ako želite promijeniti “dan izmjene naljepka” i pomaknuti ga na neki drugi dan u tjednu, razgovarajte o tome sa svojim liječnikom. Trebate završiti trenutni ciklus i ukloniti treći naljepak na pravi dan. Tijekom 4. tjedna, možete odabrati novi “dan izmjene” i na taj dan primijeniti prvi naljepak. Razdoblje neprimjenjivanja naljepka nikad ne smije biti dulje od 7 uzastopnih dana.

Ako želite odgoditi menstruaciju, primijenite naljepak na početku 4. tjedna (22. dan) umjesto da 4. tjedan ne primjenjujete naljepak. Možete dobiti blago ili probojno krvarenje. Nemojte primijeniti više od 6 naljepaka (dakle ne duže od 6 tjedana) za redom. Nakon što ste primijenili 6 naljepaka za redom (dakle 6 uzastopnih tjedana), 7. tjedan nemojte primijeniti naljepak. Nakon što protekne 7 dana za vrijeme kojih ne nosite naljepak, primijenite novi naljepak i neka Vam taj dan bude 1. dan. Razgovarajte sa svojim liječnikom prije odluke o odgađanju menstruacije.

Svakodnevne aktivnosti za vrijeme korištenja naljepaka

- Uobičajene aktivnosti, poput kupanja ili tuširanja, boravak u sauni i tjelovježba, ne bi trebale imati utjecaja na dobro djelovanje naljepka.
- Naljepak je napravljen tako da ostane na mjestu za vrijeme tih aktivnosti.
- Unatoč tome, trebali biste provjeriti da se naljepak nije odlijepio nakon tih aktivnosti.

Ako trebate staviti naljepak na novi dio tijela na dan koji Vam inače nije “dan izmjene naljepka”

Ako naljepak prouzroči nadražnost ili Vam izaziva nelagodu kod nošenja:

- Možete ga skinuti i zamijeniti novim naljepkom koji ćete staviti na drugi dio tijela i nositi do sljedećeg “dana izmjene naljepka”.
- Istodobno nosite samo jedan naljepak.

Ako Vam je teško zapamtiti da se naljepak treba promijeniti

- Razgovarajte o tome sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom. Oni Vam mogu savjetovati kako da lakše mijenjate naljepak ili porazgovarati s Vama o potrebi primjene druge metode kontracepcije.

Ako naljepak prestane čvrsto prijanjati uz kožu, odigne se na rubovima ili otpadne

Ako je proteklo manje od jednog dana (do 24 sata):

- Odmah ga pokušajte ponovno zalijepiti ili stavite novi naljepak.
- Dodatna kontracepcija nije potrebna.
- “Dan izmjene naljepka” treba ostati isti.
- Nemojte pokušavati ponovno zalijepiti naljepak ako:
 - više nije ljepljiv
 - se zalijepio sam za sebe ili drugu površinu
 - se za njega zalijepio neki drugi materijal
 - je po drugi put otpao ili prestao čvrsto prijanjati uz kožu.
- Nemojte koristiti samoljepive trake ili zavoje kako biste zadržali naljepak na mjestu.
- Ako se naljepak ne može ponovno zalijepiti, odmah stavite novi.

Ako je proteklo više od jednog dana (24 sata ili više) ili ako niste sigurni koliko je vremena proteklo:

- Odmah započnite novi četverotjedni ciklus primjenom novog naljepka.
- Taj dan je novi 1. dan a ujedno i novi “dan izmjene naljepka”.
- Morate koristiti nehormonsku kontracepciju kao dodatnu metodu za vrijeme prvog tjedna novog ciklusa.

Ako se ne pridržavate ovih uputa, možete ostati trudni.

Ako zaboravite promijeniti naljepak

Na početku svakog ciklusa nošenja naljepka (1. tjedan (1. dan)):

Ako zaboravite staviti naljepak, možete biti izloženi visokom riziku neželjene trudnoće.

- Tjedan dana morate koristiti nehormonsku kontracepciju kao dodatnu metodu zaštite.
- Stavite prvi naljepak kojim započinjete novi ciklus čim se sjetite.
- To će biti novi “dan izmjene naljepka” i novi 1. dan.

U sredini ciklusa nošenja naljepka (2. ili 3. tjedan):

Ako zaboravite promijeniti naljepak jedan ili dva dana (do 48 sati):

- Morate staviti novi naljepak čim se sjetite.
- Stavite sljedeći naljepak na uobičajeni “dan izmjene naljepka”.

Nije potrebno koristiti dodatnu kontracepciju.

Više od 2 dana (48 sati ili više):

- Ako zaboravite promijeniti naljepak više od 2 dana, možete ostati trudni.
- Morate započeti novi četverotjedni ciklus čim se sjetite, tako što ćete staviti novi naljepak.
- Sada imate različit “dan promjene naljepka” i novi 1. dan.
- Za vrijeme prvog tjedna novog ciklusa morate koristiti dodatnu kontracepciju.

Na kraju ciklusa nošenja naljepka (4. tjedan):

Ako zaboravite ukloniti naljepak:

- Uklonite ga čim se sjetite.
- Započnite sljedeći ciklus na uobičajeni “dan izmjene naljepka”, tj. prvi dan nakon 28. dana.

Nije potrebno koristiti dodatnu metodu kontracepcije.

Ako Vam uz EVRU izostaje menstruacija ili imate nepravilna krvarenja

Ovaj lijek može prouzročiti neočekivano vaginalno krvarenje ili točkasto krvarenje u tjednima kada nosite naljepak.

- Ono uobičajeno prestaje nakon nekoliko prvih ciklusa.
- Pogreške pri upotrebi naljepka također mogu uzrokovati točkasta ili blaga krvarenja.

- Nastavite s upotrebom ovog lijeka, ali ako krvarenje traje više od prva tri ciklusa, razgovarajte o tome sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Ako ne dobijete menstruaciju tijekom tjedna u kojem ne upotrebljavate ovaj lijek (4. tjedan), i dalje trebate staviti novi naljepak na uobičajeni “dan izmjene naljepka”.

- Ako ste ispravno koristili ovaj lijek i nemate menstruaciju, to ne znači nužno da ste trudni.
- Međutim, ako Vam izostanu dvije uzastopne menstruacije, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom, jer postoji mogućnost da ste trudni.

Ako primijenite više EVRE nego što ste trebali (više od jednog EVRA naljepka odjednom)

Uklonite naljepke i odmah se javite svom liječniku.

Istodobno nošenje previše naljepaka, može prouzročiti sljedeće:

- mučninu i povraćanje
- krvarenje iz rodnice.

Ako prestanete primjenjivati EVRU

Možete imati neredovita ili oskudna krvarenja ili menstruacija može potpuno izostati. To se obično događa prva 3 mjeseca, a posebice ako su Vam menstruacije i prije početka korištenja ovog lijeka bile neredovite.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Ako dobijete neku nuspojavu, osobito ako je teška ili uporno traje, ili je došlo do promjene Vašeg zdravstvenog stanja za koje mislite da bi moglo biti posljedica EVRE, molimo obratite se svom liječniku.

Smjesta se obratite liječniku ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma angioedema: oticanje lica, jezika i/ili grla, i/ili otežano gutanje, ili koprivnjaču uz moguće otežano disanje (pogledajte također dio “Upozorenja i mjere opreza”).

Povećan rizik od krvnih ugrušaka u venama [venska tromboembolija (VTE)] ili krvnih ugrušaka u arterijama [arterijska tromboembolija (ATE)] prisutan je kod svih žena koje uzimaju kombiniranu hormonsku kontracepciju. Za dodatne informacije o različitim rizicima zbog uzimanja kombinirane hormonske kontracepcije, molimo pročitajte dio 2 “Što morate znati prije nego počnete primjenjivati EVRU”.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 žena):

- glavobolja
- mučnina
- osjetljivost dojki.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 žena):

- gljivična infekcija rodnice, koja se ponekad zove kandidijaza
- poremećaj raspoloženja poput depresije, promijenjeno raspoloženje ili česte promjene raspoloženja, tjeskoba, plakanje
- omaglica
- migrena
- bol u trbuhu ili nadutost
- povraćanje ili proljev
- akne, kožni osip, svrbež kože ili nadraženoost kože
- mišićni grčevi

- problemi s dojkama poput bolnosti, povećanje dojki ili kvržice na dojkama
- promjene uzorka menstrualnog krvarenja, grčevi maternice, bolne menstruacije, iscjedak iz rodnice
- reakcije na koži na mjestu primjene naljepka, kao što su crvenilo, nadraženost, svrbež ili osip
- osjećaj umora ili opće loše osjećanje
- povećanje tjelesne težine.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 žena):

- alergijske reakcije, koprivnjača
- oticanje zbog zadržavanja vode u tijelu
- visoke razine masnoća u krvi (poput kolesterola ili triglicerida)
- problem sa spavanjem (nesanica)
- smanjeno zanimanje za spolni odnos
- ekcem, crvenilo kože
- abnormalna proizvodnja majčinog mlijeka
- predmenstrualni sindrom
- suhoća rodnice
- ostale reakcije na mjestu primjene naljepka
- otečenost
- visoki krvni tlak ili porast vrijednosti krvnog tlaka
- pojačan apetit
- ispadanje kose
- osjetljivost na sunčevu svjetlost.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 žena):

- štetni krvni ugrušci u veni ili arteriji, na primjer:
 - u nozi ili stopalu (tj. duboka venska tromboza)
 - u plućima (tj. plućna embolija)
 - srčani udar
 - moždani udar
 - mali moždani udari ili kratkotrajni simptomi slični simptomima moždanog udara, što se još zove prolazni ishemijski napadaj (TIA)
 - krvni ugrušci u jetri, želucu/crijevu, bubrezima ili oku.

Vjerojatnost da razvijete krvni ugrušak može biti veća ako imate neka druga zdravstvena stanja koja povećavaju taj rizik (pogledajte dio 2 za dodatne informacije o stanjima koja povećavaju rizik od krvnih ugrušaka i simptome krvnog ugruška)
- rak dojke, grlića maternice ili jetre
- problemi na mjestu gdje je naljepak bio na koži, poput kožnog osipa s mjehurićima ili čirevima
- dobroćudni (benigni) tumori dojke ili jetre
- fibroidi u maternici (uterusu)
- ljutnja ili osjećaj frustracije
- povećano zanimanje za spolni odnos
- abnormalan osjet okusa
- problemi s nošenjem kontaktnih leća
- iznenadni nagli porast krvnog tlaka (hipertenzivna kriza)
- upala žučnog mjehura ili debelog crijeva
- abnormalne stanice grlića maternice
- smeđe pjege ili mrlje na licu
- žučni kamenci ili začepljenje žučovoda
- žuta boja kože i bjeloočnica
- abnormalna razina šećera ili inzulina u krvi
- teška alergijska reakcija koja može uključivati oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla, što može uzrokovati otežano gutanje ili disanje
- kožni osip s osjetljivim crvenim kvržicama na potkoljenicama i nogama

- svrbež kože
- ljuskice, perutanje, svrbež i crvenilo kože
- potisnuto lučenje majčinog mlijeka
- iscjedak iz rodnice
- zadržavanje tekućine u nogama
- zadržavanje tekućine
- oticanje ruku, dlanova, nogu ili stopala.

Ako imate problema sa želucem

- povraćanje ili proljev ne bi trebali utjecati na količinu hormona koje dobivate iz EVRE.
- ne morate koristiti dodatnu kontracepciju ako imate problema sa želucem.

Moguće je tijekom prva 3 ciklusa imati točkasta ili blaga krvarenja, osjetljivost dojki ili mučninu. Ti problemi uobičajeno prestaju sami, ali ako ne prestanu, provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati EVRU

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Iskorišteni naljepci i dalje sadrže nešto djelatnih hormona. Kako biste zaštitili okoliš, naljepke treba pažljivo odložiti i zbrinuti. Zbrinjavanje iskorištenog naljepka:

- S vanjske strane vrećice odvojite naljepnicu za odlaganje.
- Stavite iskorišteni naljepak unutar otvorene naljepnice za odlaganje, tako da ljepljiva strana pokrije obojenu površinu.
- Zalijepite naljepnicu kako biste zatvorili iskorišteni naljepak u vrećicu i odložite ju izvan dohvata djece.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što EVRA sadrži

Djelatne tvari su norelgestromin i etinilestradiol. Jedan transdermalni naljepak od 20 cm² sadrži 6 mg norelgestromina i 600 mikrograma etinilestradiola. Djelatne tvari oslobađaju se tijekom 7 dana, a prosječno se oslobađa 203 mikrograma norelgestromina i 34 mikrograma etinilestradiola tijekom 24 sata.

Drugi sastojci su: potporni sloj: vanjski sloj od pigmentiranog polietilena niske gustoće, unutarnji poliesterski sloj; srednji sloj: adheziv od poliizobutilena/polibutena, krospovidon, netkana poliesterska vlakna, laurillaktat; treći sloj: polietilentereftalatni (PET) film, polidimetilsiloksanska ovojnica.

Kako EVRA izgleda i sadržaj pakiranja

EVRA je tanak plastični transdermalni naljepak bež boje s otisnutim nazivom "EVRA". Ljepljiva strana naljepka ostaje pričvršćena za kožu nakon što je uklonjena prozirna, plastična, zaštitna folija.

EVRA je dostupna u sljedećim veličinama pakiranja: kutije s 3, 9 ili 18 naljepaka u pojedinačnim vrećicama obloženima folijom. Po tri vrećice omotane su zajedno perforiranim prozirnim plastičnim filmom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja:
Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Mađarska

Proizvođač:
Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Mađarska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.