

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

1.- EVRA

Sistema terapéutico transdérmico

2.- COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

EVRA es un parche transdérmico que contiene 6 mg de norelgestromin (NGMN) y 600 microgramos de etinil estradiol (EE).

Cada parche transdérmico EVRA tiene un área de superficie de contacto de 20 cm² y está diseñado para proveer liberación continua de NGMN y EE al torrente sanguíneo durante siete días de uso (Ver 5.2 Propiedades Farmacocinéticas).

Ver lista de excipientes bajo la sección 6.1

3.- FORMA FARMACEUTICA

Sistema terapéutico transdérmico.

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

La capa de soporte está compuesta por una película flexible de color beige. Proporciona un soporte estructural y protege de las condiciones externas a la capa adhesiva media.

La capa media contiene componentes inactivos y los componentes activos norelgestromin y EE.

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

4.- DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Anticoncepción femenina

4.2 Posología y Modo de Administración

4.2.1 Modo de Administración

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

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

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

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

4.2.2 Posología

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

Debe usarse solo un parche por vez.

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

Cada parche se aplica y se usa durante una semana completa (7 días).

Cada parche utilizado se remueve y se reemplaza de inmediato con uno nuevo el mismo día de la semana (Día de Cambio) el Día 8 y el Día 15 del ciclo. El cambio del parche puede hacerse en cualquier momento del Día de Cambio programado.

La cuarta semana es libre de parche y comienza el Día 22.

El nuevo ciclo anticonceptivo comienza al día siguiente luego de la semana libre de parche; el siguiente parche EVRA debe aplicarse aunque no haya habido menstruación o aunque la hemorragia no haya desaparecido aún.

Bajo ninguna circunstancia debe haber un intervalo de más de 7 días libre de parche entre los ciclos de dosificación. Si existen más de 7 días libres de parche, la usuaria puede no estar protegida contra el embarazo, por lo que se debe usar un anticonceptivo no hormonal de manera concurrente durante 7 días. Al igual que ocurre con los anticonceptivos orales, el riesgo de ovulación aumenta cada día que pase del período de descanso recomendado. Si ha mantenido relaciones sexuales durante este período prolongado sin parche, debe tener en cuenta la posibilidad de embarazo.

Si el Ciclo 1 de la terapia se inicia después del Día 1 del ciclo menstrual, se debe usar un anticonceptivo no hormonal de manera concurrente sólo durante los primeros 7 días consecutivos del primer ciclo de tratamiento.

Si el parche EVRA se despegaba en los bordes o se desprende completamente y permanece despegado, se produce una administración insuficiente de la droga.

Si EVRA permanece inclusive parcialmente despegado:

- **durante menos de un día** (hasta 24 horas): debe volverse a poner en el mismo sitio o cambiarse de inmediato por un nuevo parche EVRA. No es necesario tomar

otras medidas anticonceptivas. El siguiente parche EVRA debe ponerse el “Día de Cambio” habitual.

- **durante más de un día (24 horas o más) o si la usuaria no está segura de cuánto tiempo ha estado despegado el parche o desprendido:** ella puede no estar protegida contra el embarazo. Debe detener el ciclo anticonceptivo actual y comenzar un nuevo ciclo inmediatamente mediante la aplicación de un nuevo parche EVRA. Ahora existe un nuevo “Día 1” y un nuevo “Día de Cambio”. Se debe usar un anticonceptivo no hormonal de manera concurrente sólo durante los primeros 7 días del nuevo ciclo.

No se debe re-aplicar un parche si ya no es más adherente, si se adhirió contra sí mismo o contra otra superficie, si tiene otro material adherido en él, o si se afloja o se cae con anterioridad. Si un parche no puede volverse a aplicar, se debe aplicar un nuevo parche inmediatamente. No deben utilizarse adhesivos o envolturas complementarias para mantener el parche EVRA en su sitio.

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

- **al comienzo de cualquier ciclo de parches (Semana 1/ Día 1):** La usuaria puede no estar protegida contra el embarazo. Deberá colocarse el primer parche del nuevo ciclo en cuanto se acuerde. A partir de ahora habrá un nuevo “Día de Cambio” y un nuevo “Día 1”. Deberá usar al mismo tiempo otro método anticonceptivo no hormonal durante los primeros 7 días del nuevo ciclo. Si ha mantenido relaciones sexuales durante este período prolongado sin parche, debe tener en cuenta la posibilidad de embarazo.

- **en el medio del ciclo (Semana Dos/ Día 8 o Semana Tres/ Día 15):**

durante uno o dos días (hasta 48 horas): la usuaria debe aplicar un nuevo parche EVRA inmediatamente. El próximo parche EVRA debe aplicarse en el “Día de Cambio” habitual. No se necesita un anticonceptivo adicional.

durante más de dos días (48 horas o más): la usuaria puede no estar protegida contra el embarazo. Debe interrumpir el ciclo anticonceptivo actual e iniciar un nuevo ciclo de cuatro semanas inmediatamente, colocando un nuevo parche EVRA. Ahora existe un nuevo “Día 1” y un nuevo “Día de Cambio”. Se debe usar un anticonceptivo no hormonal de manera concurrente durante los primeros 7 días del nuevo ciclo.

- **al final del ciclo (Semana Cuatro/ Día 22):** si no se ha quitado el parche EVRA al comienzo de la Semana 4 (Día 22), debe quitárselo lo antes posible. El siguiente ciclo debe comenzar el “Día de Cambio” habitual, que es al día siguiente del Día 28. No es necesario tomar otras medidas anticonceptivas.

4.2.3 Modificación del día de cambio

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

4.2.4 Cambio desde un Anticonceptivo Oral

El tratamiento con EVRA debe comenzar el primer día de la hemorragia por privación. Si no tuviera dicha hemorragia dentro de los 5 días de la última píldora activa (que contiene hormonas), debe excluirse la posibilidad de embarazo antes de iniciar el tratamiento con EVRA. Si la terapia comienza después del primer día de la hemorragia por privación, se debe usar un anticonceptivo no hormonal concurrentemente durante 7 días.

Si transcurren más de 7 días después de tomar la última píldora anticonceptiva oral activa, la paciente puede haber ovulado. Se la debe instruir para que consulte al médico antes de iniciar el tratamiento con EVRA. Si ha mantenido relaciones sexuales durante este período prolongado sin píldora, debe tener en cuenta la posibilidad de embarazo.

4.2.5 Uso después de dar a luz

Las usuarias que decidan no amamantar deben comenzar la terapia anticonceptiva con EVRA no antes de las 4 semanas después de dar a luz. (Ver las secciones 4.6 “Embarazo y Lactancia” y 4.4.4 “Trastorno Tromboembólico y Otros Trastornos Vasculares.”)

4.2.6 Uso después de un aborto o aborto espontáneo

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

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

4.2.7 Hemorragia intermenstrual o manchado

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

La incidencia de hemorragia intermenstrual y manchado con EVRA es estadística y clínicamente comparable con la observada con los anticonceptivos orales que contienen 20 – 40 mcg de EE.

En el caso de que no se produjera hemorragia por privación (hemorragia que debe ocurrir en la semana libre de parche), se debe continuar el tratamiento en el siguiente Día de Cambio programado. Si EVRA se ha utilizado correctamente, la ausencia de la hemorragia por privación no es necesariamente un indicador de embarazo. Sin embargo, se debe descartar la posibilidad de embarazo si la ausencia de la hemorragia por privación ocurre en 2 ciclos consecutivos.

4.2.8 En caso de vómitos o diarrea

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

4.2.9 En caso de irritación de la piel

Si el uso del parche produce una irritación molesta, se puede aplicar un nuevo parche en un sitio diferente hasta el próximo Día de Cambio. Sólo se debe usar un parche por vez.

4.2.10 Adhesión del Parche Evra

La adhesión del parche se evaluó de manera indirecta mediante los porcentajes de reemplazo para el desprendimiento completo y parcial del parche. La experiencia con más de 70.000 parches EVRA utilizados para la anticoncepción durante los ciclos 6-13 mostró que el 4,7% de los parches fue reemplazado debido a que se desprendieron (1,8%) o fueron parcialmente despegados (2,9%). De manera similar, en un pequeño estudio de uso de parches bajo condiciones de ejercicio físico y temperatura y humedad variables, menos del 2% de los parches se reemplazaron debido al desprendimiento completo o parcial.

4.2.11 Pruebas de laboratorio

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

- Aumento de protrombina y factores VII, VIII, IX y X; disminución de antitrombina III; disminución de la proteína S; aumento de agregación plaquetaria inducida por norepinefrina (noradrenalina).
- Aumento de la globulina de unión de las tiroideas (TBG) que lleva a un aumento de la hormona tiroidea total circulante, según se mide mediante el yodo unido a la proteína (PIB), T4 por columna o por radioinmunoensayo. La captación de resina T3 libre disminuye, reflejando un aumento de la TBG, la concentración de T4 libre es inalterada.
- Otras proteínas de unión pueden ser elevadas en suero.
- Las globulinas unidas a las hormonas sexuales (SHBG) están aumentadas y producen niveles elevados de esteroides sexuales endógenos circulantes totales. No obstante, los niveles libres o biológicamente activos de esteroides sexuales disminuyen o permanecen sin cambios.

- La lipoproteína de alta densidad (C-HDL), el colesterol total (C-Total), la lipoproteína de baja densidad (C-LDL) y los triglicéridos pueden aumentar ligeramente con EVRA, mientras que la relación C-LDL/ C-HDL puede permanecer sin cambios.
- La tolerancia a la glucosa puede disminuir.
- Los niveles de folato séricos pueden ser disminuidos mediante la terapia anticonceptiva hormonal. Esto puede ser de importancia clínica si una mujer queda embarazada poco después de discontinuar los anticonceptivos hormonales. En la actualidad a todas las mujeres se les recomienda tomar un suplemento de ácido fólico antes de la concepción.

4.2.12 Poblaciones Especiales

Insuficiencia Renal – EVRA no ha sido estudiado en mujeres con insuficiencia renal. No es necesario un ajuste de la dosis, pero como la literatura sugiere que la fracción no unida del EE es más alta, EVRA debe usarse bajo supervisión en esta población.

Insuficiencia Hepática – EVRA está contraindicado en esta población.

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

Uso Pediátrico – La seguridad y eficacia de EVRA se han establecido en mujeres desde los 18 años de edad. Se espera que la seguridad y la eficacia sean las mismas para las adolescentes postpubertales y se recomienda la misma dosis en estos sujetos. No está indicado el uso de EVRA antes de la menarca.

4.3. Contraindicaciones

EVRA no debe utilizarse en mujeres que actualmente tienen las siguientes condiciones:

- Tromboflebitis, trastornos tromboembólicos
- Antecedentes de tromboflebitis venosa profunda o trastornos tromboembólicos
- Enfermedad cerebrovascular o de las arterias coronarias
- Enfermedad cardíaca valvular con complicaciones
- Hipertensión severa (valores persistentes de $\geq 160+/100+$ mmHg)
- Diabetes con complicación vascular
- Migraña con aura focal
- Conocimiento o sospecha de carcinoma de mama
 - Carcinoma del endometrio o conocimiento o sospecha de otra neoplasia dependiente de estrógeno.
- Hemorragia genital anormal no diagnosticada
- Ictericia colestática de embarazo o ictericia con uso anticonceptivo hormonal anterior
- Enfermedad hepatocelular aguda o crónica con función hepática anormal
- Adenomas o carcinomas hepáticos
- Conocimiento o sospecha de embarazo

- Hipersensibilidad a cualquier componente de este producto

4.4. Advertencias y Precauciones especiales para su uso

4.4.1. Tabaquismo y edad

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

4.4.2. Peso corporal ≥ 90 kg

Los análisis de datos de fase III sugieren que EVRA puede ser menos efectivo en usuarias con un peso corporal ≥ 90 kg que en aquellas con pesos corporales más bajos. Por debajo de los 90 kg no hubo asociación entre el peso corporal y el embarazo (Ver 5.1.1 Estudios Clínicos).

4.4.3. General

En caso de hemorragia vaginal no diagnosticada, persistente o recurrente anormal, se deben llevar a cabo medidas adecuadas para excluir la posibilidad de malignidad.

Cuando EVRA se utilizó correctamente en los ensayos clínicos, la posibilidad de quedar embarazada fue menor al 1% en el primer año de uso. La posibilidad de quedar embarazada aumenta con los errores de dosificación.

4.4.4. Condiciones Pre-existentes

Cuando se evalúan los riesgos/ beneficios del uso de un anticonceptivo hormonal, el médico debe estar familiarizado con las siguientes condiciones que pueden aumentar el riesgo de complicaciones asociadas con el uso de un anticonceptivo hormonal:

- Condiciones que pueden aumentar el riesgo de desarrollar complicaciones tromboembólicas venosas, por ejemplo, una inmovilización prolongada, una cirugía mayor o una cirugía en la pierna, obesidad o antecedentes familiares de enfermedad tromboembólica o un yeso en una pierna.
- Factores de riesgo para la enfermedad arterial, por ejemplo tabaquismo, hiperlipidemia, hipertensión (¹⁴⁰⁻¹⁵⁹/₉₀₋₉₉) u obesidad
- Migraña severa sin aura
- Diabetes mellitus
- Depresión severa o antecedentes de dicha condición
- Presencia o antecedentes de colelitiasis
- Ictericia Idiopática Crónica
- Antecedentes familiares de ictericia colestática (por ejemplo, Rotor, Síndrome de Dubin-Johnson)

4.4.5. Trastornos Tromboembólicos y otros Trastornos Vasculares

Se demostró claramente un riesgo aumentado de enfermedad tromboembólica y trombótica, que podría causar la incapacidad permanente o la muerte, asociada con el uso de anticonceptivos hormonales. Los estudios de control del caso han hallado que el riesgo

relativo de las usuarias comparado con el de las no usuarias es 3 para el primer episodio de trombosis venosa superficial, 4 a 11 para trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, y 1,5 a 6 para mujeres con condiciones de predisposición a la enfermedad tromboembólica venosa. Los estudios han mostrado que el riesgo relativo es algo menor, aproximadamente 3 para los casos nuevos y 4,5 para los casos nuevos que requieren hospitalización. El riesgo de enfermedad tromboembólica asociado con los anticonceptivos hormonales no se encuentra relacionado con la duración del uso y desaparece después de que se interrumpe el uso del anticonceptivo hormonal.

Los resultados de varios estudios epidemiológicos evaluando el riesgo de tromboembolismo venoso (VTE) en mujeres que usaron ORTOEVRA comparados con aquellas que usaron anticonceptivos orales que contenían 30-35 mcg de etinilestradiol y ya sea levonorgestrel o norgestimato informaron razón de probabilidades variando desde 0,9 (no aumento del riesgo) a 2,4 (aproximadamente el doble de riesgo)

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

Una extensión de 17 meses del segundo estudio confirmó los hallazgos iniciales de no riesgo aumentado de VTE para usuarias actuales de ORTOEVRA vs anticonceptivos orales conteniendo norgestimato (razón de probabilidades 1,1 (IC del 95% 0,6-2,1). En otro estudio epidemiológico utilizando la misma base de datos y diseño de estudio, el riesgo de VTE en usuarias de ORTOEVRA comparadas con usuarias de anticonceptivos orales conteniendo levonorgestrel y 30 mcg de etinilestradiol fue evaluado en mujeres entre 15 a 44 años de edad. La razón de probabilidades para VTE entre usuarias de ORTOEVRA comparada con usuarias de anticonceptivos orales conteniendo levonorgestrel fue 2,0 (IC del 95% 0,9-4,1).

Como con cualquier anticonceptivo hormonal combinado, el médico clínico debe estar alerta a las primeras manifestaciones de trastornos tromboembólicos (tromboflebitis, VTE incluyendo embolia pulmonar, trastornos cerebrovasculares, y trombosis retinal). Si se presentara alguno de las manifestaciones arriba mencionadas o se sospechara de las mismas, se debe discontinuar EVRA de inmediato.

Se ha informado un aumento de 2 a 4 veces en el riesgo relativo de las complicaciones tromboembólicas post-quirúrgicas con el uso de anticonceptivos hormonales. El riesgo relativo de trombosis venosa en usuarias que poseen condiciones de predisposición es dos veces el de aquellas sin tal condición médica. Si fuera factible, los anticonceptivos

hormonales deben discontinuarse por lo menos 4 semanas antes y durante 2 semanas después de la cirugía programada de un tipo asociado con un aumento en el riesgo de la tromboembolia y durante y después de una prolongada inmovilización.

Ya que el período inmediato de postparto o post aborto está también asociado con un riesgo aumentado de tromboembolismo, anticonceptivos hormonales deben ser comenzados según se describe en secciones 4.2.5 Uso después de dar a luz y 4.2.6 Uso después de aborto o aborto espontáneo.

El riesgo relativo de trombosis arterial (por ejemplo, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio) aumenta por la presencia de otros factores de predisposición, como ser el tabaquismo, la hipertensión, la hipercolesterolemia, la obesidad, la diabetes, antecedentes de toxemia preecláptica y edad avanzada. Los anticonceptivos hormonales se han asociado con estas complicaciones vasculares serias. El riesgo de sufrir una enfermedad vascular puede ser menos severo con formulaciones anticonceptivas hormonales que contengan dosis menores de estrógeno y progestágeno, aunque esto aún no se ha establecido de manera concluyente.

El riesgo de sufrir efectos colaterales cardiovasculares serios aumenta con la edad y con el tabaquismo, y se desataca en fumadoras de más de 35 años de edad. Se debe instar a las usuarias de anticonceptivos hormonales a no fumar.

Debido a la sintomatología imprecisa de muchos eventos tromboembólicos venosos, los anticonceptivos hormonales deben ser discontinuados en casos de sospecha de trombosis mientras se efectúan intervenciones diagnósticas.

Han existido informes clínicos de trombosis retinal asociada con el uso de anticonceptivos hormonales. Deben discontinuarse los anticonceptivos hormonales si existe una pérdida parcial o completa de la visión sin explicación; inicio de proptosis o diplopia, papiledema; o lesiones vasculares retinianas. Se deben tomar de inmediato medidas de diagnóstico y terapéuticas adecuadas.

4.4.6. Hipertensión

Se ha informado un aumento en la presión sanguínea en algunas usuarias que toman anticonceptivos hormonales. Los estudios indican que este aumento es más probable en usuarias de más edad de anticonceptivos hormonales y con una duración prolongada de uso. Para muchas usuarias, la presión sanguínea elevada se normalizará después de dejar de utilizar los anticonceptivos hormonales. No existe diferencia en la ocurrencia de la hipertensión entre las usuarias anteriores y las que nunca los usaron. En tres ensayos sobre anticoncepción con EVRA (n = 1530, 819 y 748, respectivamente) los cambios promedio desde la admisión en la presión sanguínea sistólica y diastólica fueron de menos de 1 mm mercurio.

Las usuarias con hipertensión deben tener su condición controlada antes de que pueda iniciarse una terapia con anticonceptivos hormonales. La terapia con anticonceptivos

hormonales debe discontinuarse si se produce un significativo aumento de la presión sanguínea ($\geq 160/100$).

4.4.7. Neoplasia Hepática

Los adenomas hepáticos benignos están asociados con el uso de anticonceptivos hormonales de combinación. Los cálculos indirectos han estimado que el riesgo atribuible se encuentra dentro del rango de 3,3 casos/ 100.000 para las usuarias, un riesgo que aumenta después de 4 años de uso o más, en especial con anticonceptivos hormonales que contienen 50 microgramos o más de estrógeno. La ruptura de los adenomas hepáticos benignos puede causar la muerte a través de una hemorragia intraabdominal.

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

4.4.8. Carcinoma de Órganos Reproductores y Mamas

La mayoría de los estudios sugiere que el uso de anticonceptivos hormonales no está asociado con el desarrollo del cáncer de mamas. Algunos estudios han informado un mayor riesgo relativo de desarrollar cáncer de mamas, en particular a una edad temprana. Se ha informado que este mayor riesgo relativo está relacionado con la duración del uso, antes del primer período del embarazo.

Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos informa que las usuarias que actualmente usan anticonceptivos hormonales combinados o los han usado en los últimos 10 años tienen un riesgo ligeramente mayor de desarrollar cáncer de mamas, aunque estos tienden a ser más localizados que en aquellas mujeres que nunca usaron anticonceptivos hormonales combinados. No es posible inferir a partir de estos datos si los patrones de riesgo observados se deben a un diagnóstico más temprano de cáncer de mama en quienes han sido usuarias siempre, a los efectos biológicos de los anticonceptivos hormonales o a una combinación de ambos factores. Este meta-análisis también sugiere que la edad a la que las usuarias discontinúan el uso de anticonceptivos hormonales combinados es un factor de riesgo importante para el cáncer de mamas; cuanto más tarde se deja de usarlos, más casos de cáncer de mamas se diagnostican. La duración del uso se consideró menos importante.

El posible aumento del riesgo de contraer cáncer de mamas debe discutirse con las usuarias y evaluarse respecto de los beneficios de los anticonceptivos hormonales combinados, teniendo en cuenta la evidencia de que ofrecen una protección sustancial contra el riesgo de desarrollar cáncer de ovario y endometrio.

Algunos estudios sugieren que el uso de anticonceptivos hormonales ha estado asociado con un aumento en el riesgo de la neoplasia intraepitelial cervical en algunas poblaciones de mujeres. No obstante, todavía existe una controversia acerca de hasta qué grado pueden ser tales hallazgos debido a las diferencias en el comportamiento sexual y otros factores.

4.4.9. Efectos Metabólicos

Los anticonceptivos hormonales pueden causar una disminución de la tolerancia a la glucosa. Se ha demostrado que este efecto está directamente relacionado con la dosis de estrógeno. Los progestágenos aumentan la secreción de insulina y crean resistencia a ella. Este efecto varía con los diferentes agentes progestacionales. Sin embargo, en la mujer no diabética, los anticonceptivos hormonales parecen no producir efecto alguno sobre la glucosa en sangre en ayunas. Debido a estos efectos demostrados, las usuarias prediabéticas y diabéticas en particular deben ser controladas cuidadosamente mientras utilizan anticonceptivos hormonales.

Una pequeña proporción de mujeres tendrá hipertrigliceridemia persistente mientras tomen anticonceptivos hormonales. Se han informado cambios en los niveles de triglicéridos séricos y de lipoproteína en usuarias de anticonceptivos hormonales.

4.4.10. Dolor de cabeza

Al igual que con todos los anticonceptivos hormonales, los siguientes eventos requieren la discontinuación de EVRA y una evaluación de la causa: inicio o exacerbación de migrañas con o sin aura focal, o desarrollo de dolores de cabeza con un nuevo patrón que es recurrente, persistente o severo.

4.4.11. Irregularidades del Ciclo

La hemorragia intermenstrual, el manchado (*spotting*) y/o la amenorrea algunas veces se encuentran en mujeres que usan anticonceptivos hormonales, en especial durante los primeros 3 meses de uso. Las causas no hormonales deben considerarse y, de ser necesario, se deben tomar las medidas de diagnóstico adecuadas para excluir una enfermedad orgánica o embarazo.

Algunas mujeres pueden experimentar amenorrea u oligomenorrea después de la discontinuación del uso de anticonceptivos hormonales, en especial cuando tal condición fue preexistente.

4.4.12. Cloasma

Ocasionalmente puede producirse cloasma con el uso de anticonceptivos hormonales, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravidarum. Las usuarias con tendencia a tener cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras usan EVRA. Con frecuencia el cloasma no se revierte por completo.

4.4.13. Anticonceptivos transdérmicos vs orales

Los médicos que prescriben deben tener en cuenta las diferencias en los perfiles farmacocinéticos (PK) de los anticonceptivos hormonales transdérmicos y orales combinados y deben tener precaución cuando realizan una comparación directa entre estos parámetros. En general, los parches transdérmicos están diseñados para mantener una administración estable de EE y NGMN durante un periodo de siete días mientras que los anticonceptivos orales se administran diariamente y producen máximas y mínimas diarias. La variabilidad entre los sujetos (%CV) para los parámetros PK luego de la administración del parche es mayor con relación a la variabilidad determinada del

anticonceptivo oral. Se desconoce la relevancia clínica de las diferencias en los perfiles PK entre la administración transdérmica y oral. (Ver 5.2 Propiedades Farmacocinéticas, Anticonceptivos transdérmicos versus orales.)

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El metabolismo de los anticonceptivos hormonales puede ser influenciado por diversas drogas. Tienen potencial importancia clínica las drogas que causan la inducción de enzimas que son responsables de la degradación de estrógenos y progestinas, y las drogas que interrumpen la recirculación entero-hepática del estrógeno (por ejemplo, determinados antibióticos).

El mecanismo propuesto de interacción de antibióticos es diferente del de las drogas que inducen las enzimas hepáticas. La literatura sugiere posibles interacciones con el uso concomitante de los anticonceptivos hormonales y ampicilina o tetraciclina. En un estudio farmacocinético sobre interacción medicamentosa, la administración oral de tetraciclina HCl, 500 mg una vez al día durante 3 días antes y 7 días después durante el uso de EVRA no afectó significativamente la farmacocinética del norelgestromin ni del EE.

El principal blanco para los inductores enzimáticos es la estrógeno-2-hidroxilasa microsómica hepática (citocromo P450 3A4). Se ha documentado una menor eficacia anticonceptiva con el uso concomitante de anticonceptivos hormonales y rifampicina. La literatura informa que los anticonceptivos hormonales interactúan con algunos agentes anti-retrovirales, modafinil, topiramato, barbitúricos, griseofulvina, fenilbutazona, fenitoína sódica, carbamazepina y bosentan. Las interacciones con medicamentos que aumentan el *clearance* de hormonas sexuales puede causar hemorragias intermenstruales y embarazo. No se ha establecido la eficacia de EVRA en mujeres que están recibiendo un tratamiento prolongado con un agente inductor de enzimas hepáticas. Por lo tanto, en usuarias que estén tomando drogas inductoras de enzimas hepáticas, debe considerarse esta información cuando se elige un método anticonceptivo.

Se ha descubierto que algunos inhibidores de proteasa y algunos agentes anti-retrovirales aumentan (por ejemplo, Indinavir) o disminuyen (por ejemplo, Ritonavir) los niveles circulantes de anticonceptivos hormonales combinados.

Se ha sugerido una posible interacción entre los anticonceptivos hormonales y el suplemento herbario de San Juan en base a algunos informes de usuarias de anticonceptivos orales que experimentaron hemorragias intermenstruales poco después de comenzar con la hierba de San Juan. Se ha informado embarazos en pacientes que usan anticonceptivos hormonales combinados, quienes también usaron alguna forma de la hierba de San Juan

Los progestágenos y estrógenos inhiben una variedad de enzimas P450 (por ejemplo, CYP 3A4, CYP 2C19) en los microsomas hepáticos humanos. Sin embargo, conforme al régimen de dosificación recomendado, las concentraciones *in vivo* de norelgestromin y sus metabolitos, incluso en los niveles séricos más elevados, son relativamente bajas

comparadas con la constante inhibitoria (K_i), lo que indica un bajo potencial de interacción clínica. No obstante, se aconseja a los médicos remitirse a la información sobre prescripción de drogas co-administradas para las recomendaciones con respecto al manejo de la terapia concomitante, en especial para drogas con un reducido índice terapéutico metabolizado por estas enzimas (por ejemplo, ciclosporina).

Se aconseja a los médicos remitirse a la información sobre prescripción para las recomendaciones con respecto al manejo de la terapia concomitante.

4.6. Embarazo y Lactancia

Embarazo

EVRA está contraindicado para utilizar durante el embarazo.

Los estudios epidemiológicos no revelaron mayor riesgo de defectos del nacimiento en niños nacidos de mujeres que han utilizado anticonceptivos hormonales antes del embarazo. La mayoría de los estudios recientes no indican un efecto teratogénico, en especial en lo que respecta a anomalías cardíacas y defectos de reducción en miembros, cuando los anticonceptivos hormonales se toman inadvertidamente durante la primera etapa del embarazo.

Lactancia

Una pequeña cantidad de esteroides anticonceptivos y/o sus metabolitos pueden excretarse con la leche. Se han identificado pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos hormonales combinados en la leche materna y se han informado pocos efectos adversos en niños, incluyendo ictericia y agrandamiento de mamas. Además, los anticonceptivos hormonales combinados administrados en el período post-parto pueden interferir con la lactancia disminuyendo la cantidad y calidad de la leche materna. De ser posible, debe advertirse a la madre que no utilice EVRA u otros anticonceptivos hormonales combinados sino que use otras formas anticonceptivas hasta que la madre haya dejado de amamantar a su hijo.

4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias

Se desconocen

4.8. Reacciones adversas

4.8.1 Datos de Ensayos Clínicos

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

Las reacciones adversas más comunes de la droga informadas durante los ensayos clínicos fueron síntomas mamarios, dolor de cabeza, trastorno en el lugar de la aplicación

y náuseas. Los eventos más comunes que condujeron a la discontinuación fueron reacción en el lugar de la aplicación, síntomas mamarios (incluyendo molestias mamarias, ingurgitación mamaria y dolor mamario en mujeres), náuseas, dolor de cabeza y labilidad emocional.

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

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

Sistema/ Clase Orgánica	ORTHO EVRA (n=3322) %	Mercilon³ (n=641) %	Triphasil⁴ (n=602) %
Reacción adversa			
Investigaciones			
Aumento de peso	2,7%	1,4%	3,0%
Trastornos del sistema nervioso	21,0%	23,7%	22,1%
Dolor de cabeza	3,3%	1,6%	4,5%
Mareos	2,7%	3,4%	2,5%
Migraña			
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	16,6%	5,9%	17,9%
Dolor abdominal ⁵	8,1%	9,7%	7,1%
Vómitos	5,1%	2,7%	4,3%
Diarrea	4,2%	4,5%	3,7%
Distensión abdominal	1,7%	0,6%	2,7%
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo			
Acné	2,9%	3,6%	3,7%
Prurito	2,5%	0,8%	0,2%
Irritación de la piel	1,1%	0,2%	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			
Espasmos musculares	2,1%	1,1%	2,5%
Infecciones e infestaciones			
Infección de levadura vaginal ⁶	3,9%	3,9%	5,3%
Trastornos generales y condiciones relacionadas con el lugar de administración		No se aplica	No se aplica
Trastorno en el lugar de la aplicación ⁷	17,1%	1,6%	3,2%
Cansancio	2,6%	0,8%	0,3%
Malestar	1,1%		
Trastornos mamarios y del sistema reproductor			
Síntomas mamarios ⁸	22,4%	9,0%	6,1%
Dismenorrea	7,8%	3,9%	7,3%
Sangrado vaginal y trastornos menstruales ⁹	6,4%	5,0%	3,7%
Espasmo uterino	1,9%	0,5%	2,2%
Secreción vaginal	1,9%	1,9%	0,7%
Trastornos psiquiátricos			
Trastornos del humor, afecto y ansiedad ¹⁰	6,3%	5,1%	6,0%

-
1. Los ensayos incluidos son NRGEEP-CONT-002, NRGEEP-CONT-003 y NRGEEP-CONT-004 (grupo de análisis principal de seguridad usado para el resumen de seguridad integrado).
 2. Trece pacientes (8 ORTHO EVRA, 2 Mercilon y 3 Triphasil) no registraron las fechas de inicio de la medicación de estudio en la base de datos. Estas 13 pacientes (8 de las cuales tuvieron al menos un evento adverso) se excluyeron ya que no se pudo determinar si sus eventos adversos fueron emergentes del tratamiento o no.
 3. Los nombres comerciales para los productos que contienen 150 microgramos de desogestrel y 20 microgramos de EE.
 4. Los nombres comerciales para los productos que contienen 50 microgramos de levonorgestrel y 30 microgramos de EE (Días 1-6), 75 microgramos de levonorgestrel y 25 microgramos de EE (Días 1-11) y 125 microgramos de levonorgestrel y 30 microgramos de EE (Días 12-21).
 5. El término general “dolor abdominal” está compuesto por los términos preferidos de dolor abdominal, dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior.
 6. El término general “infección de levadura vaginal” está compuesto por los términos preferidos de infección fúngica (sólo vaginal), candidiasis vaginal e infección micótica vulvovaginal.
 7. El término general “trastorno en el lugar de la aplicación” está compuesto por los términos preferidos de dermatitis en el lugar de la aplicación, decoloración en el lugar de la aplicación, eritema en el lugar de la aplicación, hipersensibilidad en el lugar de la aplicación, irritación en el lugar de la aplicación, edema en el lugar de la aplicación, dolor en el lugar de la aplicación, pápulas en el lugar de la aplicación, prurito en el lugar de la aplicación, rash en el lugar de la aplicación, reacción en el lugar de la aplicación, urticaria en el lugar de la aplicación y vesículas en el lugar de la aplicación.
 8. El término general “síntomas mamarios” está compuesto por los términos preferidos de molestias mamarias, trastorno mamario, ingurgitación mamaria, aumento del volumen mamario, dolor mamario, hinchazón mamario, sensibilidad mamaria y enfermedad mamaria fibroquística.
 9. El término general “sangrado vaginal y trastornos menstruales” está compuesto por los términos preferidos de menorragia, trastorno menstrual, menstruación irregular, metrorragia, polimenorrea y hemorragia vaginal.
 10. El término general “trastornos del humor, afecto y ansiedad” está compuesto por los términos preferidos de labilidad afectiva, agresión, ansiedad, llanto, depresión, alteración del humor, cambios del estado de ánimo y tristeza.

Las ADRs adicionales que ocurrieron en <1% de los sujetos tratados con ORTHO EVRA en el conjunto de datos de los ensayos clínicos mencionados anteriormente se enumeran en la Tabla 2.

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

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

1. Los ensayos incluidos son NRGEEP-CONT-002, NRGEEP-CONT-003 y NRGEEP-CONT-004 (grupo de análisis principal de seguridad usado para el resumen de seguridad integrado).
2. Trece pacientes (8 ORTHO EVRA, 2 Mercilon y 3 Triphasil) no registraron las fechas de inicio de la medicación de estudio en la base de datos. Estas 13 pacientes (8 de las cuales tuvieron al menos un evento adverso) se excluyeron ya que no se pudo determinar si sus eventos adversos fueron emergentes del tratamiento o no.
3. El término general “trastornos lipídicos” está compuesto por los términos preferidos de aumento del colesterol en la sangre, aumento de los triglicéridos en sangre e hipercolesterolemia.
4. El término general “retención de líquidos” está compuesto por los términos preferidos de retención de líquidos, edema generalizado e hinchazón. El término general “Retención de líquidos” está incluido en los trastornos generales de SOC y condiciones del lugar de administración debido a que dos de los tres términos (edema generalizado e hinchazón) ocurren en ese SOC; el término preferido de retención de líquidos ocurre en el Metabolismo y SOC de trastornos de nutrición.

4.8.2. Datos Posteriores a la Comercialización

Las reacciones adversas adicionales de la droga que se identificaron primero durante la experiencia posterior a la comercialización con ORTHO EVRA/ EVRA se incluyen en la Tabla 3. En esta tabla, las frecuencias se proporcionan en base a los porcentajes de informes espontáneos, de acuerdo con la siguiente convención:

Muy común	$\geq 1/10$
Común	$\geq 1/100$ y $< 1/10$
Poco frecuentes	$\geq 1/1.000$ y $< 1/10$
Poco frecuente	$\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$
Muy poco frecuente	$< 1/10.000$ incluyendo informes aislados

Tabla 3. Reacciones Adversas de la Droga que se Identificaron Durante la Experiencia Posterior a la Comercialización con ORTHO EVRA/EVRA por Categoría de Frecuencia Calculadas a partir de las Tasas de Informes Espontáneos

Investigaciones	
<i>Muy poco frecuentes</i>	Colesterol en sangre anormal, Glucosa en sangre anormal, Disminución de la glucosa en sangre, Aumento de la lipoproteína de baja densidad
Trastornos cardíacos	
<i>Muy poco frecuentes</i>	Infarto de miocardio agudo, Infarto de miocardio
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy poco frecuentes</i>	Accidentes cerebrovasculares ¹ , Hemorragia cerebral, Hemorragia intracraneana, Accidente cerebrovascular hemorrágico, Migraña con aura, Hemorragia subaracnoide
Trastornos oculares	
<i>Muy poco frecuente</i>	Intolerancia a las lentes de contacto
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Muy poco frecuente</i>	Trombosis pulmonar ²
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneo	
<i>Muy poco frecuentes</i>	Alopecia, Angioedema, Dermatitis alérgica, Eczema, Eritema multiforme, Eritema nodoso, Rash exfoliativo, Reacción de fotosensibilidad, Prurito generalizado, Rash, Rash eritematoso, Rash prurítico, Dermatitis seborreica, Reacción en la piel, Urticaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
<i>Muy poco frecuentes</i>	Hiper glucemia, Resistencia a la insulina
Infecciones e infestaciones	
<i>Muy poco frecuente</i>	Rash pustular
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de los procedimientos	
<i>Muy poco frecuente</i>	Complicación de las lentes de contacto
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incl. quistes y pólipos)	
<i>Muy poco frecuentes</i>	Cáncer de mamas, Cáncer de mamas etapa IV, Carcinoma de cuello del útero, Fibroadenoma mamario, Adenoma hepático, Neoplasia hepática, Leiomioma uterino
Trastornos vasculares	
<i>Muy poco frecuentes</i>	Trombosis arterial ³ , Hipertensión, Crisis de Hipertensión, Trombosis ⁴ , Trombosis venosa ⁵
Trastornos generales y condiciones relacionadas con el lugar de la administración	
<i>Poco frecuentes</i>	Reacciones en el lugar de la administración ⁶
<i>Muy poco frecuentes</i>	Edema facial, Irritabilidad, Edema localizado, Edema periférico, Edema con fóvea
Trastornos del sistema inmunológico	
<i>Muy poco frecuente</i>	Hipersensibilidad
Trastornos hepatobiliares	
<i>Muy poco frecuentes</i>	Colelitiasis, Colestasis, Lesión hepática, Ictericia colestática
Trastornos mamarios y del sistema reproductor	
<i>Poco frecuente</i>	Amenorrea
<i>Muy poco frecuentes</i>	Masa en mamas, displasia del cuello uterino, Hipomenorrea, Menometrorragia, Oligomenorrea, Supresión de la lactancia
Trastornos psiquiátricos	

1. El término general “accidente cerebrovascular” está compuesto por los términos preferidos de accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, trombosis venosa intracraneana de seno, infarto cerebral, trombosis cerebral, trombosis venosa cerebral, infarto cerebral isquémico, trombosis del seno sagital superior, accidente cerebrovascular isquémico, trombosis del seno transversal, accidente cerebrovascular trombótico, accidente cerebrovascular tromboembólico, trombosis de la arteria basilar, infarto del tronco cerebral, oclusión de la arteria carótida, embolia de la arteria cerebral, oclusión de la arteria cerebral, trombosis de la arteria cerebral, infarto lacunar y accidente cerebrovascular embólico.
2. El término general “trombosis pulmonar” está compuesto por los términos preferidos de trombosis pulmonar y trombosis de la arteria pulmonar.
3. El término general “trombosis arterial” está compuesto por los términos preferidos de trombosis arterial, trombosis de la arteria basilar, trombosis de la arteria coronaria, trombosis de la arteria iliaca, trombo intracardiaco y oclusión de la arteria de la retina.
4. El término general “trombosis” está compuesto por los términos preferidos de trombosis, trombosis vascular retinal, embolia, síndrome de Budd-Chiari, embolia renal y embolia periférica.
5. El término general “trombosis venosa” está compuesto por los términos preferidos de oclusión de la vena de la retina, trombosis de la vena profunda, trombosis venosa, trombosis venosa pélvica, tromboflebitis, miembro de trombosis venosa, trombosis de la vena yugular, trombosis de la vena axilar, tromboflebitis superficial, trombosis de la vena portal, trombosis de la vena mesentérica, trombosis de la vena cava, trombosis de la vena renal, trombosis de la vena esplénica y trombosis de la vena hepática.
6. El término general “reacciones en el lugar de la administración” está compuesto por los términos preferidos de ardor en el lugar de la aplicación, sequedad en el lugar de la aplicación, cicatriz en el lugar de la aplicación, hematoma en el lugar de la aplicación, reacción fotosensitiva en el lugar de la aplicación, exfoliación en el lugar de la aplicación, hinchazón en el lugar de la aplicación, costra en el lugar de la aplicación, parestesia en el lugar de la aplicación, calor en el lugar de la aplicación, sangrado en el lugar de la aplicación, inflamación en el lugar de la aplicación, pústulas en el lugar de la aplicación (que se desplazan de Infecciones e infestaciones SOC), induración en el lugar de la aplicación, atrofia en el lugar de la aplicación, excoriación en el lugar de la aplicación, molestia en el lugar de la aplicación, anestesia en el lugar de la aplicación, infección en el lugar de la aplicación, ulcera en el lugar de la aplicación, eczema en el lugar de la aplicación, nódulo en el lugar de la aplicación, secreción en el lugar de la aplicación, absceso en el lugar de la aplicación, masa en el lugar de la aplicación, erosión en el lugar de la aplicación y olor en el lugar de la aplicación.

4.9. Sobredosis

No se han comunicado efectos negativos graves tras la ingesta involuntaria de grandes dosis de anticonceptivos orales. La sobredosis puede causar náuseas y vómitos. En algunas mujeres, puede producirse una hemorragia vaginal. En caso de sospecha de sobredosis, deben retirarse todos los sistemas de anticoncepción transdérmica y aplicarse un tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1. Propiedades Farmacodinámicas

EVRA actúa mediante el mecanismo de supresión de la gonadotropina por las acciones estrogénicas y progestacionales del etinil estradiol y norelgestromin. El principal mecanismo de acción de los anticonceptivos combinados es la inhibición de la ovulación a través de la supresión de los picos de gonadotropinas a mitad del ciclo sumado al espesamiento del moco cervical y alteración de la proliferación endometrial.

Los estudios de unión a la globulina unida a la hormona sexual humana (SHBG) y receptores, como así también los estudios realizados en animales y seres humanos, han mostrado que tanto el norgestimato (NGM) como el norelgestromin, el principal metabolito sérico del norgestimato luego de la administración oral, exhiben una actividad progestacional alta con una androgenicidad intrínseca mínima, que ilustra la acción selectiva de EVRA. El norelgestromin administrado por vía transdérmica, en combinación con el etinil estradiol, no contrarresta los aumentos inducidos por el estrógeno de la SHBG, produciendo niveles menores de testosterona libre en suero en comparación con la admisión.

Los siguientes beneficios para la salud no anticonceptivos relacionados con el uso de anticonceptivos hormonales combinados están respaldados por estudios epidemiológicos en los que se utilizaron grandes cantidades de formulaciones anticonceptivas hormonales que contenían estrógeno con dosis que excedían los 35 microgramos de EE o 50 microgramos de mestranol.

Efectos sobre la menstruación:

- mayor regularidad del ciclo menstrual
- menor pérdida de sangre y menor incidencia de anemia por deficiencia de hierro
- menor incidencia de dismenorrea

Efectos relacionados con la inhibición de la ovulación:

- menor incidencia de quistes ováricos funcionales
- menor incidencia de embarazos ectópicos

Otros efectos:

- menor incidencia de fibroadenomas y enfermedad fibroquística mamaria
- menor incidencia de enfermedad inflamatoria pélvica aguda
- menor incidencia de cáncer de endometrio
- menor incidencia de cáncer de ovario

5.1.1 Estudios Clínicos

En todo el mundo se realizaron tres ensayos de anticonceptivos que involucraron a 4578 mujeres para 31.026 ciclos. En estos ensayos, 3319 mujeres recibieron ORTHO EVRA/EVRA y 1248 mujeres recibieron uno de los dos anticonceptivos orales, uno contenía levonorgestrel/EE o uno que contenía desogestrel/EE. Los resultados de estos ensayos mostraron que la eficacia de ORTHO EVRA/EVRA fue similar a la de los anticonceptivos orales.

Se realizaron análisis exploratorios para determinar si en los estudios Fase III (n=3319) las características de edad y peso de la población estuvieron asociadas con el embarazo. Los análisis no indicaron ninguna asociación de la edad y raza con el embarazo. Con respecto al peso, 5 de los 15 embarazos informados con ORTHO EVRA/EVRA se produjeron entre las mujeres con un peso corporal basal de ≥ 90 kg, lo cual constituyó

<3% de la población de estudio. Por debajo de los 90 kg no hubo asociación entre el peso corporal y el embarazo. Si bien sólo el 10-20% de la variabilidad en los datos farmacocinéticos se puede explicar mediante el peso (ver Propiedades Farmacocinéticas, Poblaciones Especiales), la mayor proporción de embarazos entre las mujeres de, o más de, 90 kg fue estadísticamente significativa y sugiere que ORTHO EVRA/EVRA puede ser menos efectivo para estas mujeres.

Un estudio multicéntrico de selección de la dosis para ORTHO EVRA/EVRA mostró que EVRA inhibió la ovulación de la misma medida que el anticonceptivo oral comparador. El perfil de sangrado de ORTHO EVRA/EVRA en este estudio fue similar al del anticonceptivo oral en todos los ciclos. Además, el cumplimiento de los usuarios con la dosificación de ORTHO EVRA/EVRA fue significativamente mejor que el observado con el anticonceptivo oral.

Entre más de 3.000 mujeres que usaron ORTHO EVRA/EVRA durante hasta 13 ciclos, el cambio medio en el peso corporal desde la admisión hasta el final del tratamiento fue un aumento de 0,3 kg. En un ensayo con control de placebo de 9 ciclos no hubo diferencia entre ORTHO EVRA/EVRA y placebo en el cambio medio del peso corporal desde la admisión hasta el final del tratamiento.

Los estudios farmacocinéticos con ORTHO EVRA/EVRA demostraron una cinética de eliminación consistente con norelgestromin y EE con una vida media de aproximadamente 28 horas y 17 horas, respectivamente. Un ensayo clínico evaluó el regreso de la función del eje hipotálamico-pituitario-ovárico posterior a la terapia y halló que los valores medios de FSH, LH y estradiol, a pesar de que se suprimieron durante la terapia, casi regresaron a los valores basales durante las 6 semanas posteriores a la terapia. Por lo tanto, se anticipa que luego de la discontinuación del tratamiento de ORTHO EVRA/EVRA, el regreso de la fertilidad será rápido aproximándose al observado con los anticonceptivos orales.

5.2. Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Después de la aplicación de EVRA, tanto el norelgestromin como el EE aparecen rápidamente en el suero, alcanzan una meseta en aproximadamente 48 horas y se mantienen en un estado de equilibrio aproximado durante todo el período de uso. Las concentraciones C_{SS} para norelgestromin y EE durante una semana de uso del parche son aproximadamente 0,8 ng/ml y 50 pg/ml, respectivamente, y por lo general son consistentes con todos los estudios y sitios de aplicación.

La absorción de norelgestromin y EE después de la aplicación de EVRA en el abdomen, glúteos, parte externa y superior del brazo y parte superior del torso (excluyendo las

mamas) se evaluó en un estudio de diseño cruzado. Los resultados de este estudio indicaron que C_{SS} y AUC para los glúteos, parte superior del brazo y torso para cada analito fueron equivalentes. Sin embargo, en un estudio farmacocinético separado, de aplicación múltiple, de grupos paralelos, C_{SS} y AUC para los glúteos y el abdomen no fueron estadísticamente diferentes. En un estudio de rango de dosis, EVRA produjo una efectiva supresión de la ovulación cuando se aplicó en el abdomen. Por lo tanto, los cuatro sitios son terapéuticamente equivalentes.

La absorción de norelgestromin y EE después de la aplicación de EVRA se estudió conforme a las condiciones halladas en un centro para el cuidado de la salud (sauna, hidromasaje, cinta de caminar y otros ejercicios aeróbicos) y en un baño de agua fría. Los resultados indicaron que para norelgestromin no existieron efectos significativos del tratamiento en C_{SS} o AUC al compararlos con el uso normal. No hubo efecto significativo del agua fría en estos parámetros.

Los resultados de un estudio de EVRA del uso prolongado de un solo parche anticonceptivo durante 7 días y 10 días indicaron que las C_{SS} blanco de norelgestromin y EE se mantuvieron durante 3 días de uso prolongado de EVRA (10 días). Estos descubrimientos sugieren que la eficacia clínica se mantendría incluso si se saltara un cambio programado durante un máximo de 2 días completos.

Distribución

El norelgestromin y norgestrel (un metabolito sérico de norelgestromin) tienen una gran unión (> 97%) a las proteínas séricas. El norelgestromin se une a la albúmina y no a SHBG, mientras que el norgestrel se une principalmente a SHBG, lo que limita su actividad biológica. El etinil estradiol se une en gran medida a la albúmina sérica.

Biotransformación

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

Eliminación

Después del retiro de los parches, la cinética de eliminación del norelgestromin y el EE fueron consistentes en todos los estudios con valores de vida media de aproximadamente 28 horas y 17 horas, respectivamente. Los metabolitos de norelgestromin y EE se eliminan por las vías renal y fecal.

Linealidad/ No-Linealidad

En estudios de dosis múltiples, se halló que C_{SS} y AUC para el norelgestromin y el EE aumentaban ligeramente con el tiempo en comparación con la Semana 1 del Ciclo 1. En un estudio de tres ciclos, estos parámetros farmacocinéticos alcanzaron condiciones

estables durante las tres semanas del Ciclo 3. Estas observaciones indican una cinética lineal del norelgestromin y el EE a partir del uso de EVRA.

Anticonceptivos Transdérmicos versus Orales

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

En un estudio que comparó EVRA con un anticonceptivo oral que contenía NGM 250 µg/EE 35 µg, los valores de la C_{max} fueron de 2 veces mayor para NGMN y EE en pacientes a las que se les administró el anticonceptivo oral en comparación con EVRA, mientras que la exposición total (AUC and C_{ss}) fue comparable en pacientes tratadas con EVRA. La variabilidad intersujeto (%CV) para los parámetros PK después de la liberación de EVRA fue mayor en relación con la variabilidad determinada del anticonceptivo oral.

En un estudio que comparó ORTHO EVRA (un parche transdérmico con un perfil PK similar a EVRA), con un anticonceptivo oral que contenía NGM 250 µg/EE 35 µg, la exposición total para NGMN y EE (AUC y C_{ss}) fue mayor en pacientes tratadas con ORTHO EVRA tanto durante el Ciclo 1 como durante el Ciclo 2 en comparación con la del anticonceptivo oral, mientras que los valores C_{max} fueron más altos en pacientes a las que se les administró el anticonceptivo oral. Bajo condiciones estables, el AUC_{0-168} y C_{ss} para EE fueron aproximadamente 55% y 60% mayor, respectivamente, para el parche transdérmico, y la C_{max} fue alrededor de 35% mayor para el anticonceptivo oral. La variabilidad intersujeto (%CV) para los parámetros PK después de la liberación de ORTHO EVRA fue mayor en relación con la variabilidad determinada del anticonceptivo oral.

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

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

Parámetro	ANTICONCEPTIVO ORAL (% de cambio desde el Día 1 al Día 22)	ORTHO EVRA (% de cambio desde el Día 1 al Día 22)
CBG	157 (33.4)	153 (40.2)
SHBG	200 (43.2)	334 (39.3)
CBG-BC	139 (34.8)	128 (36.3)

A pesar de las diferencias en los perfiles PK de ORTHO EVRA y un anticonceptivo oral (que contiene NGM 250 µg/EE 35 µg), la actividad estrogénica, evaluada por la síntesis de globulina hepática, fue similar cuando se evaluó CBG y CBG-BC y mayor para ORTHO EVRA cuando se evaluó SHBG.

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

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

Los efectos de la edad, el peso corporal, el área de superficie corporal y la raza en la farmacocinética del norelgestromin y el EE se evaluaron en 230 mujeres sanas en nueve estudios farmacocinéticos de aplicaciones únicas de 7 días de ORTHO EVRA. Tanto para norelgestromin como para EE, el aumento de edad, peso corporal y área de superficie corporal se asociaron con disminuciones leves en los valores C_{SS} y AUC. No obstante, sólo una pequeña fracción (10-20%) de la variabilidad general en la farmacocinética de norelgestromin y EE después de la aplicación de ORTHO EVRA puede estar asociada con alguno o todos los parámetros demográficos mencionados. No hubo efectos significativos de raza con respecto a las mujeres de raza Caucásica, Hispánica y Negra.

5.3. Datos Preclínicos de Seguridad

Los datos preclínicos no revelan ningún peligro especial para el ser humano en base a los estudios convencionales de seguridad, farmacología, toxicidad por dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción. Los estudios llevados a cabo para examinar los efectos dérmicos de EVRA indican que este sistema no posee potencial para producir sensibilización y sólo causa una leve irritación cuando se lo aplica a la piel del conejo.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1. Lista de Excipientes

Capa de soporte: capa externa de polietileno pigmentado de baja densidad y una capa interna de poliéster.

Capa media: adhesivo de poliisobutileno/polibuteno, crospovidona, material de poliéster sin tejer y lauril lactato.

Tercera capa: película de tereftalato de polietileno (PET) con un recubrimiento de polidimetilsiloxano

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Vida Útil

Observar fecha de vencimiento impresa en el envase externo

6.4. Precauciones especiales para almacenamiento

Conservar a no más de 25°C.

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

No refrigerar o congelar

Mantener alejado del alcance de los niños.

6.5. Presentación

Envases conteniendo 3 parches en sobres individuales forrados

6.6. Instrucciones de Uso, manipulación y eliminación

Aplicar de inmediato después de retirarlo del envase protector.

Después de la remoción, el parche usado debe doblarse por la mitad, con la cara adhesiva hacia adentro de manera que la membrana de liberación no quede expuesta, antes de desecharlo de manera segura fuera del alcance de los niños.

No se deben arrojar los parches usados por el inodoro.

7.-FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

11 de Septiembre de 2007

BIBLIOGRAFIA:

Información Científica de Evra
Janssen –Cilag, Bélgica

Fecha de aprobación ISP: 23 de Diciembre de 2008