

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

EVRA 203 microgramas/24 horas + 33,9 microgramas/24 horas sistema transdérmico.

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada sistema transdérmico de 20 cm<sup>2</sup> contém 6 mg de norelgestromina (NGMN) e 600 microgramas de etinilestradiol (EE).

Cada sistema transdérmico liberta uma média de 203 microgramas de NGMN e 33,9 microgramas de EE, em 24 horas. A exposição ao medicamento é caracterizada de forma mais apropriada pelo perfil farmacocinético (ver secção 5.2).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Sistema transdérmico.

Sistema transdérmico fino, tipo matriz, que consiste em três camadas.

A parte exterior da camada de suporte é bege e tem “EVRA” impresso a quente.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Contraceção feminina.

EVRA destina-se a mulheres em idade fértil. A segurança e eficácia foram estabelecidas em mulheres entre os 18 e os 45 anos de idade.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

Para atingir eficácia contraceptiva máxima, EVRA deve ser utilizado exatamente como indicado e as doentes têm de ser aconselhadas a utilizar exatamente como prescrito. Para as instruções de iniciação consulte abaixo “Como iniciar EVRA”.

Deve utilizar-se apenas um sistema transdérmico de cada vez.

Cada sistema transdérmico usado é removido e imediatamente substituído por um novo no mesmo dia da semana (Dia de Mudança), ao Dia 8 e Dia 15 do ciclo. As mudanças do sistema transdérmico podem ocorrer a qualquer hora durante o Dia de Mudança estabelecido. A quarta semana corresponde ao período de privação, tendo início no Dia 22.

Um novo ciclo contraceptivo tem início no dia a seguir à semana correspondente ao período de privação; o sistema transdérmico EVRA seguinte deve ser aplicado mesmo que não tenha ocorrido hemorragia de privação ou se a hemorragia de privação ainda não tiver parado.

Em circunstância alguma deverá ocorrer um período de privação superior a 7 dias, entre ciclos de dosagem. A mulher poderá não estar protegida contra uma gravidez se houver um período de privação superior a 7 dias. Nessas circunstâncias, deverá utilizar-se um contraceptivo não hormonal,

concomitantemente, durante 7 dias. O risco de ovulação aumenta em cada dia para além do período recomendado sem contraceptivos. A possibilidade de ocorrência de gravidez deverá ser considerada se tiverem ocorrido relações sexuais durante semelhante período de privação prolongado.

#### *Populações especiais*

##### *Peso corporal igual ou superior a 90kg*

A eficácia contraceptiva pode ser menor em mulheres com um peso igual ou superior a 90 kg.

##### *Compromisso renal*

EVRA não foi estudado em mulheres com compromisso renal. Não é necessário qualquer ajuste de dose, no entanto, e uma vez que a literatura sugere que a fração de etinilestradiol não ligada é superior, EVRA deve ser utilizado sob vigilância, nesta população.

##### *Compromisso hepático*

EVRA não foi estudado em mulheres com compromisso hepático. EVRA é contraindicado em mulheres com compromisso hepático (ver secção 4.3).

##### *Mulheres pós-menopáusicas*

EVRA não é indicado em mulheres pós-menopáusicas e não se destina a utilização como terapêutica hormonal de substituição.

##### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de EVRA em adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existe utilização relevante de EVRA em crianças e adolescentes pré-menarca.

#### Modo de administração

EVRA deve ser aplicado em pele limpa, seca, sem pêlos, saudável e intacta, na nádega, no abdómen, na região externa do braço ou na parte superior do tronco, num local onde não seja friccionado por roupa apertada. O EVRA não deve ser aplicado na mama ou em pele vermelha, irritada ou esfolada. Cada sistema transdérmico de libertação de EVRA consecutivo deve ser aplicado num sítio diferente da pele para ajudar a evitar potencial irritação, embora possam ser mantidos na mesma zona anatómica.

O sistema transdérmico deve ser pressionado com firmeza até os bordos aderirem bem.

Para evitar interferências com as propriedades adesivas de EVRA, não se deve aplicar maquilhagem, cremes, loções, pós ou outros produtos tópicos na área da pele sobre a qual o sistema transdérmico EVRA se encontra aplicado ou irá ser aplicado brevemente.

Recomenda-se que as utilizadoras verifiquem visualmente o seu sistema transdérmico diariamente para se certificarem que mantém uma adesão adequada.

O sistema transdérmico EVRA não deve ser cortado, danificado ou alterado de nenhuma forma uma vez que pode comprometer a efetividade contraceptiva.

Os sistemas transdérmicos usados devem ser deitados fora cuidadosamente de acordo com as instruções na secção 6.6.

#### Como iniciar EVRA

### *Sem que tenha havido utilização de contraceção hormonal no ciclo precedente*

A contraceção com EVRA começa no primeiro dia da menstruação. Um único sistema transdérmico é aplicado e usado durante uma semana completa (7 dias). O dia em que é aplicado o primeiro sistema transdérmico (Dia 1/Dia de iniciação) determina os dias de mudança subsequentes. O Dia de Mudança do sistema transdérmico será nesse dia, todas as semanas (Dias 8, 15, 22 do ciclo e Dia 1 do ciclo seguinte). Na quarta semana não há aplicação do sistema transdérmico, e inicia-se no Dia 22.

Se a terapêutica do ciclo 1 tiver início após o primeiro dia do ciclo menstrual, deverá utilizar-se um contraceptivo não hormonal, concomitantemente, durante os 7 primeiros dias consecutivos do primeiro ciclo de tratamento, apenas.

### *Ao substituir um sistema contraceptivo oral combinado*

O tratamento com EVRA deve começar no primeiro dia de hemorragia de privação. Se não houver hemorragia de privação num período de 5 dias após o último comprimido ativo (contendo hormona), a gravidez tem de ser excluída antes de se iniciar tratamento com EVRA. Se a terapêutica tiver início após o primeiro dia de hemorragia de privação, deverá utilizar-se um contraceptivo não hormonal, concomitantemente, durante 7 dias.

Se decorrerem mais de 7 dias após a administração do último comprimido ativo de contraceptivo oral, a mulher pode ter ovulado e deve, portanto, ser aconselhada a consultar um médico antes de iniciar o tratamento com EVRA. Se tiverem ocorrido relações sexuais durante o mesmo período de privação prolongado, a possibilidade de gravidez deve ser considerada.

### *Ao mudar de um método contendo apenas progesterona*

A mulher pode substituir a pílula progestagénica em qualquer dia (um implante no dia da sua remoção, um injetável na altura em que estaria prevista a injeção seguinte), mas é necessário utilizar um método contraceptivo de barreira de apoio durante os primeiros 7 dias.

### *Após uma interrupção voluntária da gravidez ou aborto*

EVRA pode ser iniciado imediatamente após uma interrupção voluntária da gravidez ou aborto que tenha ocorrido antes das 20 semanas de gestação. Não é necessário utilizar um método contraceptivo adicional se EVRA for iniciado imediatamente. Terá de estar avisada que a ovulação pode ocorrer num período de 10 dias após uma interrupção voluntária da gravidez ou aborto.

Após uma interrupção voluntária da gravidez ou aborto que tenha ocorrido às 20 semanas de gestação ou após este período de tempo, EVRA pode ser iniciado no Dia 21 após o aborto ou no primeiro dia da primeira menstruação espontânea, conforme aquele que surgir primeiro. A incidência de ovulação no Dia 21 após o aborto (às 20 semanas de gestação) é desconhecida.

### *Após o parto*

As utilizadoras que decidirem não amamentar devem iniciar a terapia contraceptiva com EVRA não antes das 4 semanas após o nascimento da criança. Ao iniciar mais tarde, a mulher deve ser aconselhada a utilizar adicionalmente um método de barreira durante os primeiros 7 dias. Contudo, no caso de já terem ocorrido relações sexuais, a gravidez deve ser excluída antes do início efetivo de EVRA ou a mulher terá de esperar pelo seu primeiro período menstrual.

Para as mulheres a amamentarem, ver secção 4.6.

### O que fazer se o sistema transdérmico se descolar totalmente ou parcialmente

Se o sistema transdérmico EVRA se descolar parcial ou completamente e assim permanecer, a libertação de medicamento será insuficiente.

Se o EVRA permanecer, mesmo que apenas, parcialmente descolado:

- durante menos de um dia (até 24 horas): deverá ser reaplicado no mesmo local ou substituído imediatamente por um novo sistema transdérmico EVRA. Não é necessário nenhum contraceptivo adicional. O sistema transdérmico EVRA seguinte deve ser aplicado no habitual “Dia de Mudança”.
- durante mais de um dia (24 horas ou mais) ou quando a utilizadora não se apercebeu em que altura é que o sistema transdérmico se descolou ou se soltou: a utilizadora poderá não estar protegida da gravidez. A utilizadora deve parar o ciclo contraceptivo corrente e iniciar um novo ciclo imediatamente, por aplicação de um novo sistema transdérmico EVRA. Existe agora um novo “Dia 1” e um novo “Dia de Mudança”. Deverá utilizar-se um contraceptivo não hormonal, concomitantemente, durante os 7 primeiros dias do novo ciclo, apenas.

Não se deve reaplicar um sistema transdérmico se este já não aderir; deve-se aplicar imediatamente um novo sistema transdérmico. Não se devem utilizar adesivos suplementares ou ligaduras para segurar o sistema transdérmico EVRA no seu lugar.

#### Desvios ao regime de dose recomendado

*No início de qualquer ciclo do sistema transdérmico (Semana 1/Dia 1):*

A utilizadora poderá não estar protegida de uma gravidez. A utilizadora deve aplicar o primeiro sistema transdérmico do novo ciclo assim que se lembrar. Existe agora um novo “Dia de Mudança” e um novo “Dia 1”. É necessário utilizar-se um contraceptivo não hormonal, concomitantemente, durante os primeiros 7 dias do novo ciclo. Se tiverem ocorrido relações sexuais durante semelhante período de privação prolongado, deve considerar-se a possibilidade de gravidez.

*No meio do ciclo (Semana 2/Dia 8 ou Semana 3/Dia 15):*

- durante um ou dois dias (até 48 horas): A utilizadora deve aplicar um novo sistema transdérmico EVRA, imediatamente. O sistema transdérmico EVRA seguinte deve ser aplicado no “Dia de Mudança” habitual. Se durante os 7 dias que precederam o primeiro dia sem aplicação do sistema transdérmico, este foi utilizado de forma correta, não é necessária a utilização de qualquer contraceptivo adicional.
- durante mais de dois dias (48 horas ou mais): A utilizadora pode não estar protegida de uma gravidez. A utilizadora deve parar o ciclo contraceptivo corrente e iniciar um novo ciclo de quatro semanas, imediatamente, por aplicação de um novo sistema transdérmico EVRA. Existe agora um novo “Dia 1” e um novo “Dia de Mudança”. É necessário utilizar-se um contraceptivo não hormonal, concomitantemente, durante os primeiros 7 dias do novo ciclo.
- no fim do ciclo (Semana 4/Dia 22): Se o sistema transdérmico EVRA não for removido no início da Semana 4 (Dia 22), deve ser removido o mais cedo possível. O ciclo seguinte deve ter início no “Dia de Mudança” habitual, que é o dia a seguir ao Dia 28. Não é necessária a utilização de qualquer contraceptivo adicional.

#### Ajuste do Dia de Mudança

De modo a adiar um período menstrual por um ciclo, a mulher tem de aplicar outro sistema transdérmico no início da Semana 4 (Dia 22), não respeitando, assim, o período de privação. Poderão ocorrer hemorragias intra cíclicas ou pequenas perdas de sangue. Após 6 semanas consecutivas de utilização do sistema transdérmico, deverá haver um período de privação de 7 dias. Após isto, pode prosseguir-se com a aplicação regular de EVRA.

Se a utilizadora desejar alterar o Dia de Mudança, o ciclo corrente deve ser completado, procedendo-se à remoção do terceiro sistema transdérmico EVRA no dia correto. Durante a semana correspondente ao período de privação, pode-se seleccionar um novo Dia de Mudança aplicando-se o primeiro sistema transdérmico EVRA do ciclo seguinte na primeira ocorrência do dia desejado. Não devem decorrer, de forma alguma, mais do que 7 dias consecutivos sem a aplicação do sistema transdérmico. Quanto mais curto for o intervalo sem a aplicação do sistema transdérmico, maior é o risco que a utilizadora tem de não ter hemorragia de privação e poderá ter hemorragias intra cíclicas e pequenas perdas de sangue durante o subsequente ciclo de tratamento.

#### Em caso de irritação menor da pele

Se a utilização do sistema transdérmico provocar uma irritação desconfortável pode aplicar-se um novo sistema transdérmico num local novo até ao seguinte Dia de Mudança. Só se deve utilizar apenas um sistema transdérmico de cada vez.

### **4.3. Contraindicações**

EVRA não deve ser utilizado na presença de uma das seguintes disfunções. Se uma destas disfunções ocorrer durante a utilização de EVRA, este tem de ser descontinuado imediatamente:

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- Presença ou história de trombose venosa, com ou sem envolvimento de embolia pulmonar;
- Presença ou história de trombose arterial (e.g. acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio, trombose da retina) ou pródromos de uma trombose (e.g. angina de peito ou ataque isquémico transitório);
- Enxaqueca com aura focal;
- Presença de grave(s) ou múltiplo(s) fator(es) de risco para a ocorrência de trombose arterial;
  - Hipertensão arterial grave (valores persistentes de pressão arterial sistólica iguais ou superiores a 160 mm Hg ou de pressão arterial diastólica iguais ou superiores a 100 mmHg);
  - Diabetes mellitus com envolvimento vascular;
  - Dislipoproteinemia hereditária;
  - Possível predisposição hereditária para trombose venosa ou arterial, como a resistência à proteína C (APC-) ativada, deficiência de antitrombina III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, hiperhomocisteinemia e anticorpos antifosfolipídicos (anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpus);
- Diagnóstico ou suspeita de carcinoma da mama;
- Carcinoma do endométrio ou diagnóstico ou suspeita de outra neoplasia dependente de estrogénios;
- Função hepática anormal relacionada com doença hepatocelular aguda ou crónica;
- Adenomas ou carcinomas hepáticos;
- Hemorragia genital anormal não diagnosticada.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Não existe evidência clínica indicadora de que um sistema transdérmico é, em qualquer aspeto, mais seguro do que os contraceptivos orais combinados.

EVRA está contra indicado durante a gravidez (ver secção 4.6).

Se qualquer uma das condições/fatores de risco mencionados abaixo estiverem presentes, os benefícios de utilização de EVRA devem ser ponderados relativamente aos possíveis riscos para cada mulher e discutidos com a mulher antes de ela decidir começar a utilizar EVRA. No caso de agravamento, exacerbação ou primeiro aparecimento de qualquer uma destas condições ou fatores de risco, deve dizer-se, enfaticamente, à mulher para contactar o seu médico que decidirá se a sua utilização deverá ser descontinuada ou não.

## Tromboembolias e outras disfunções vasculares

A utilização de qualquer contraceptivo hormonal combinado, incluindo EVRA, acarreta um aumento do risco de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda, embolia pulmonar) em comparação com a sua não utilização.

Estudos epidemiológicos demonstraram que a incidência de tromboembolismo venoso (TEV) em mulheres com mais nenhum fator de risco para trombose venosa profunda (TVP) que utilizaram contraceptivos combinados com doses baixas de estrogénios (<50 microgramas de etinilestradiol), variou entre 20 a 40 casos em cada 100 000 mulheres-ano, mas a estimativa de risco varia de acordo com o tipo de progestagénio. Isto compara-se com 5 a 10 casos em cada 100 000 mulheres-ano para não utilizadoras e 60 casos em cada 100 000 mulheres grávidas. O TEV é fatal em 1 %-2 % dos casos.

Dados de estudos epidemiológicos sugerem que a incidência de TVP em mulheres utilizadoras de EVRA aumenta para o dobro quando comparado com a incidência em mulheres utilizadoras de contraceptivos orais contendo levonorgestrel (conhecidos como contraceptivos orais de “segunda geração”).

Estudos epidemiológicos também associaram o uso de contraceptivos orais combinados (COCs) com o aumento do risco para tromboembolismo arterial (enfarte do miocárdio; acidente isquémico transitório, acidente vascular cerebral).

A ocorrência de trombose noutros vasos sanguíneos, e.g. veias e artérias hepática, mesentérica, renal ou da retina, tem sido notificada com extrema raridade, em utilizadoras de COC. Não há consenso quanto ao facto da ocorrência destes episódios estar associada com a utilização de COCs.

Os sintomas de trombose venosa ou arterial podem incluir:

- Dor unilateral e/ou inchaço do membro inferior
- Súbita dor grave no peito com possível irradiação para o membro superior esquerdo
- Opressão súbita; início súbito de tosse sem uma causa evidente
- Qualquer cefaleia invulgar, grave, prolongada
- Súbita perda de visão parcial ou completa
- Diplopia
- Discurso pouco claro ou afasia
- Vertigens; colapso com ou sem convulsão focal
- Fraqueza ou parestesia muito marcada que afeta subitamente um lado ou uma parte do corpo
- Distúrbios motores
- Dor abdominal aguda.

*O risco de tromboembolismo venoso em utilizadoras de contraceptivos combinados aumenta com:*

- O avançar da idade
- Uma história familiar positiva (i.e. tromboembolismo venoso num irmão ou parente numa idade relativamente precoce). No caso de suspeita de uma predisposição, a mulher deve ser encaminhada para um especialista para ser aconselhada antes de decidir acerca da utilização de qualquer contraceptivo hormonal
- A imobilização prolongada, uma cirurgia importante dos membros inferiores, ou um traumatismo importante. Nestas situações é aconselhável descontinuar a utilização (no caso de cirurgia eletiva, pelo menos com 4 semanas de antecedência) e só deve ser retomada duas semanas após remobilização completa
- Obesidade (índice de massa corporal superior a 30 kg/m<sup>2</sup>)
- Possivelmente também com tromboflebite superficial e veias varicosas. Não existe consenso quanto ao possível papel destas condições na etiologia da trombose venosa.

*O risco de complicações tromboembólicas arteriais em utilizadoras de contraceptivos combinados aumenta com:*

- O avançar da idade
- Tabagismo (mulheres com mais de 35 anos de idade devem ser fortemente aconselhadas a não fumar se desejam usar EVRA)
- Dislipoproteinemia
- Obesidade (índice de massa corporal superior a 30 kg/m<sup>2</sup>)
- Hipertensão arterial
- Doença cardíaca valvular
- Fibrilhação auricular
- Uma história familiar positiva (trombose arterial num irmão ou parente numa idade relativamente precoce). No caso de suspeita de uma predisposição, a mulher deve ser encaminhada para um especialista para ser aconselhada antes de decidir acerca da utilização de qualquer contraceptivo hormonal.

Os fatores bioquímicos que possam ser indicativos de uma predisposição hereditária ou adquirida para a trombose venosa ou arterial incluem a resistência à Proteína C Ativada (APC), hiperhomocisteinemia, deficiência em antitrombina III, deficiência em proteína C, deficiência em proteína S, anticorpos antifosfolipídicos (anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpus).

Outras condições médicas que foram associadas com efeitos adversos circulatórios incluíram a diabetes mellitus, lúpus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, doença intestinal inflamatória crónica (e.g. doença de Crohn ou colite ulcerosa).

O aumento do risco de tromboembolismo no puerpério tem de ser tido em consideração (ver secção 4.6).

Um aumento da frequência ou gravidade das cefaleias (que pode ser prodromico de um episódio vascular cerebral) poderá ser uma razão para a descontinuação imediata de contraceptivos combinados.

Deve avisar-se, enfaticamente, as mulheres que utilizam contraceptivos combinados para contactarem com o seu médico em caso de possíveis sintomas de trombose. Em caso de suspeita ou confirmação de trombose, deve descontinuar-se a utilização de contraceptivos hormonais. Deve iniciar-se contraceção adequada dada a teratogenicidade da terapia anticoagulante (cumarina).

### Tumores

Foi reportado, em alguns estudos epidemiológicos, um aumento do risco de cancro do colo do útero em utilizadoras de COCs durante períodos prolongados, mas continua a haver controvérsia no que respeita à extensão de atribuição destas revelações aos efeitos de confundimento relacionados com o comportamento sexual e outros fatores como o papiloma vírus humano (HPV).

Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos reportou haver um risco ligeiramente aumentado (RR = 1,24) de diagnóstico de cancro da mama em mulheres correntemente a utilizar COCs. O risco excessivo desaparece gradualmente durante o curso dos 10 anos após a cessação de utilização do COC. Como o cancro da mama é raro em mulheres com menos de 40 anos de idade, o excesso de número de diagnósticos de cancros da mama em utilizadoras correntes e recentes de COC é pequeno em relação ao risco global de cancro da mama. Os cancros da mama diagnosticados em utilizadoras crónicas tendem a ser clinicamente menos avançados do que os cancros diagnosticados nas mulheres que nunca foram utilizadoras. O padrão de risco aumentado observado pode ser devido a um diagnóstico mais precoce de cancro da mama em utilizadoras de COC, aos efeitos biológicos dos COCs ou a uma combinação de ambos.

Em casos raros, foram reportados nas utilizadoras de COCs tumores hepáticos benignos, e ainda mais raramente, tumores hepáticos malignos. Em casos isolados, estes tumores levaram a hemorragias intra-abdominais com risco de morte. Portanto, o tumor hepático deve ser tido em consideração no diagnóstico diferencial quando ocorrem grave dor abdominal superior, aumento do fígado ou sinais de hemorragia intra-abdominal em mulheres a utilizar EVRA.

## Outras condições

- A eficácia contraceptiva pode ser inferior em mulheres com 90 kg de peso ou mais (ver secções 4.2 e 5.1).
- Mulheres com hipertrigliceridemia ou história familiar do referido, podem constituir um aumento do risco de pancreatite ao utilizar contraceptivos hormonais combinados.
- Embora tenham sido notificados pequenos aumentos da pressão arterial em muitas mulheres a utilizar contraceptivos hormonais, os aumentos clinicamente relevantes são raros. Não foi estabelecida uma relação definitiva entre a utilização de contraceptivos hormonais e a hipertensão clínica. Se, durante a utilização de contraceptivos hormonais combinados em hipertensão pré-existente, os valores de pressão arterial constantemente elevados ou um aumento significativo da pressão arterial não respondem adequadamente ao tratamento anti-hipertensor, o tratamento com o contraceptivo hormonal combinado deve ser interrompido. A utilização do contraceptivo hormonal combinado pode ser retomada no caso de serem alcançados os valores normais de pressão arterial com terapia anti-hipertensora.
- As seguintes condições foram notificadas como tendo ocorrido ou deteriorarem, tanto com a gravidez como com a utilização de COC, mas a evidência de uma associação com a utilização de COC não é conclusiva: icterícia e/ou prurido relacionado com colestase; colecistopatia incluindo colecistite e litíase biliar; porfiria, lúpus eritematoso sistêmico; síndrome hemolítico urémico; coréia de Sydenham; herpes gestacional; perda de audição relacionada com otosclerose.
- Os distúrbios agudos ou crônicos da função hepática poderão exigir a descontinuação dos contraceptivos hormonais combinados até os marcadores da função hepática voltarem ao normal. A recorrência de prurido relacionado com a colestase, que ocorreu durante uma gravidez anterior ou anterior utilização de esteróides sexuais, exige a descontinuação dos contraceptivos hormonais combinados.
- Embora os contraceptivos hormonais combinados possam ter um efeito sobre a resistência à insulina periférica e tolerância à glucose, não existe evidência de necessidade de alterar o regime terapêutico nas diabéticas durante a utilização de contraceptivos hormonais combinados. Contudo, as mulheres diabéticas devem ser cuidadosamente observadas na fase inicial de utilização de EVRA.
- Foram notificadas a deterioração da depressão endógena, da epilepsia, da doença de Crohn e da colite ulcerosa durante a utilização de COC.
- Poderão ocorrer cloasmas ocasionalmente com a utilização de contraceção hormonal, especialmente, em utilizadoras com uma história de cloasma gravídico. As utilizadoras com uma tendência para o cloasma devem evitar a exposição ao sol ou radiação ultravioleta durante a utilização de EVRA. Os cloasmas muitas vezes não são totalmente reversíveis.

## *Exame/Consulta Médica*

Antes da iniciação ou reinstituição de EVRA, deve obter-se a história médica completa (incluindo a história familiar) e a gravidez deve ser excluída. Deve medir-se a tensão arterial e deve efetuar-se um exame físico orientado de acordo com as contra-indicações (ver secção 4.3) e advertências (ver secção 4.4). A mulher também deve ser instruída a ler atentamente o folheto utilizado e a aderir aos conselhos dados.

A frequência e natureza dos exames subsequentes devem basear-se em diretrizes estabelecidas e devem ser adaptadas à mulher individual com base na impressão clínica.

As mulheres devem ser avisadas de que os contraceptivos orais não protegem contra as infeções por VIH (SIDA) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

## Irregularidades hemorrágicas

Com todos os contraceptivos hormonais combinados podem ocorrer perdas de sangue irregulares (pequenas perdas de sangue ou hemorragias intracíclicas), especialmente durante os meses iniciais de utilização. Por esta razão, uma opinião médica sobre perdas de sangue irregulares só será útil após um

período de adaptação de, aproximadamente, três ciclos. Se as hemorragias intracíclicas persistirem ou se ocorrerem hemorragias intracíclicas após ciclos anteriormente regulares, tendo EVRA sido utilizado de acordo com o regime recomendado, deve considerar-se uma causa que não EVRA. As causas não hormonais devem ser tidas em consideração e, se necessário, devem tomar-se medidas diagnósticas adequadas para excluir a doença orgânica ou a gravidez. Isto poderá incluir curetagem. Em algumas mulheres poderá não ocorrer hemorragia de privação durante o período de privação do sistema transdérmico. Se EVRA tiver sido utilizado de acordo com as instruções descritas na secção 4.2, é pouco provável que a mulher esteja grávida. Contudo, se EVRA não foi utilizado de acordo com estas instruções antes da primeira não ocorrência de hemorragia de privação ou na ausência de duas hemorragias de privação, a gravidez tem de ser excluída antes de se continuar com a utilização de EVRA.

Algumas utilizadoras poderão ter amenorreia ou oligomenorreia depois de descontinuarem a contraceção hormonal, especialmente quando semelhante condição era pré-existente.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Nota: A informação da prescrição da medicação concomitante deve ser consultada para identificar potenciais interações.

##### Influência de outros medicamentos sobre EVRA

As interações entre contraceptivos orais e outros medicamentos podem conduzir a hemorragias intracíclicas e/ou falência do contraceptivo. As seguintes interações foram relatadas na literatura.

##### *Metabolismo hepático*

Podem ocorrer interações medicamentosas com medicamentos que induzem a atividade das enzimas hepáticas, o que pode resultar num aumento da depuração das hormonas sexuais (por exemplo: fenobarbital, primidona, rifampicina, rifabutina, bosentano, (fos)aprepitant, alguns anti-epiléticos (por exemplo: carbamazepina, acetato de eslicarbazepina, felbamato, oxcarbazepina, fenitoína, rufinamida, topiramato) e alguns medicamentos para a infeção pelo VIH (nelfinavir, ritonavir, nevirapina, efavirenz e possivelmente também, griseofulvina e preparações à base de plantas contendo hipericão (*Hypericum perforatum*). A indução enzimática máxima é, geralmente, observada em 10 dias, mas pode ser mantida durante pelo menos 4 semanas após cessação da terapia.

As preparações à base de plantas contendo hipericão (*Hypericum perforatum*) não devem ser utilizadas durante a utilização de EVRA.

##### *Interferência com a circulação enterohepática*

Também têm sido relatadas falências contraceptivas com antibióticos, como as penicilinas e as tetraciclina. O mecanismo deste efeito não foi elucidado. Num estudo farmacocinético de interação, a administração oral de hidrocloreto de tetraciclina, 500 mg quatro vezes por dia, durante 3 dias antes e 7 dias durante a utilização de EVRA, não afetou de forma significativa a farmacocinética da norelgestromina ou do EE.

##### Gestão da terapêutica concomitante

As mulheres em tratamento de curto prazo com qualquer das classes terapêuticas ou substâncias ativas individuais supracitadas que induzem as enzimas hepáticas (exceto a rifampicina), devem utilizar, temporariamente, um método de barreira para além de EVRA, durante o período da administração concomitante e durante 7 dias após a sua descontinuação. As mulheres em tratamento com rifampicina

devem utilizar um método de barreira, para além de EVRA, durante o período da administração da rifampicina e durante 28 dias após a sua descontinuação.

No caso das mulheres em terapêutica prolongada com qualquer uma das classes terapêuticas supracitadas, é recomendada a utilização de outro método de contraceção não hormonal fiável.

As mulheres em tratamento com antibióticos (exceto a rifampicina, ver acima) devem utilizar o método de barreira até 7 dias após a descontinuação.

Se a administração concomitante de medicamentos se prolongar para além do final do período de utilização correspondente a uma semana, deve aplicar-se o próximo sistema transdérmico, sem o habitual intervalo livre de sistema transdérmico.

#### *Inibição do metabolismo do etinilestradiol*

Etoricoxib tem demonstrado aumentar os níveis de etinilestradiol plasmáticos (50 a 60%) quando tomado concomitantemente com um contraceptivo hormonal trifásico. Pensa-se que o etoricoxib aumenta os níveis de etinilestradiol uma vez que inibe a atividade da sulfotransferase e consequentemente inibindo o metabolismo de etinilestradiol.

#### Influência de EVRA sobre outros medicamentos

Os contraceptivos hormonais podem afetar o metabolismo de certas substâncias ativas. Assim, a concentração plasmática e a concentração nos tecidos pode aumentar (por exemplo, ciclosporina). Pode ser necessário o ajuste da dose do medicamento concomitante.

Lamotrigina: contraceptivos hormonais combinados quando coadministrados com lamotrigina, demonstraram diminuir significativamente as concentrações plasmáticas de lamotrigina, provavelmente devido a indução da glicuronidação da lamotrigina. Isto pode reduzir o controlo das convulsões; portanto, pode ser necessário ajustes na dose de lamotrigina.

#### Testes laboratoriais

A utilização de esteróides contraceptivos pode influenciar o resultado de certos testes laboratoriais, incluindo os parâmetros bioquímicos referentes ao fígado, à tiróide, à função suprarrenal e renal, os níveis plasmáticos de proteínas (de transporte), por exemplo globulina de ligação aos corticosteróides, e as frações lipídicas/lipoproteicas, os parâmetros referentes ao metabolismo dos hidratos de carbono, e os parâmetros referentes à coagulação e fibrinólise. As alterações, geralmente, permanecem dentro dos valores laboratoriais de referência.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

EVRA é contra-indicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Estudos epidemiológicos não indicam risco aumentado de defeitos congénitos em crianças filhas de mulheres que utilizaram contraceptivos orais combinados antes da gravidez. A maioria dos estudos recentes também não indica um efeito teratogénico quando os contraceptivos orais combinados são utilizados inadvertidamente durante o início da gravidez.

Os dados limitados sobre os resultados de exposições durante a gravidez em mulheres a usar EVRA não permitem concluir acerca da sua segurança durante a gravidez.

Os estudos em animais demonstraram efeitos indesejáveis durante a gravidez e amamentação (ver secção 5.3). Com base nestes dados em animais, os efeitos indesejáveis devidos à ação hormonal dos

compostos ativos não pode ser excluída. No entanto, a experiência generalizada com contraceptivos orais combinados durante a gravidez, não fornecem evidência relativa a um atual efeito indesejável em humanos.

Se ocorrer gravidez durante a administração de EVRA, a utilização de EVRA deve ser suspensa imediatamente.

#### Amamentação

A amamentação pode ser influenciada pelos contraceptivos hormonais combinados, já que poderão reduzir a quantidade e alterar a composição do leite materno. Assim, a utilização de EVRA não é recomendada até que a mãe a amamentar tenha completado o desmame do seu bebê.

#### Fertilidade

As mulheres podem verificar um atraso na concepção após a descontinuação de EVRA.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de EVRA sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### **Resumo do perfil de segurança**

As reações adversas mais frequentes notificadas durante os ensaios clínicos com EVRA foram cefaleias, náuseas, hipersensibilidade mamária, ocorrendo, aproximadamente, em 21,0%; 16,6% e 15,9% dos doentes, respetivamente. As reações adversas que podem ocorrer no início do tratamento, mas que diminuem após os primeiros três ciclos incluem, *spotting*, hipersensibilidade mamária e náuseas.

#### Tabela de reações adversas

A segurança foi avaliada em 3322 mulheres sexualmente ativas que participaram nos ensaios clínicos de Fase III desenhados para avaliar a eficácia contraceptiva. As mulheres receberam seis ou treze ciclos de contraceção (EVRA ou contraceptivo oral comparador), tomaram pelo menos uma dose do medicamento em estudo e forneceram dados de segurança. A Tabela 1, abaixo, reflete as reações adversas notificadas em ensaios clínicos e após a comercialização. Convenção MedDRA sobre frequência: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Frequência de reações adversas					
Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	
Infeções e infestações		Infeção fúngica (vulvo)vaginal, candidíase vaginal,		Erupção cutânea com pústulas*, pústulas no local de administração	

Tabela 1: Frequência de reações adversas					
Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)				Neoplasia hepática*†, cancro da mama*†, carcinoma do colo do útero*†, adenoma hepático*†, leiomioma uterino, fibroadenoma da mama	
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade		
Doenças do metabolismo e da nutrição			Hipercolesterolemia, retenção de fluidos, aumento do apetite	Hiperglicémia*, resistência à insulina*	
Perturbações do foro psiquiátrico		Distúrbios do humor, afetivos e de ansiedade	Insónias, diminuição da libido	Raiva*, frustração*, aumento da libido	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Enxaqueca, Tonturas		Acidente vascular cerebral**†, hemorragia cerebral*†, alterações do paladar*	
Afeções oculares				Intolerância a lentes de contacto*	
Cardiopatias				Enfarte (agudo) do miocárdio*†	
Vasculopatias			Hipertensão	Crise hipertensiva*, trombose arterial**†, trombose venosa**†, trombose*†	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				Trombose (da artéria) pulmonar*†, embolia pulmonar†	
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Dor abdominal, vômitos, diarreia, distensão abdominal		Colite*	
Afeções hepatobiliares				Colecistite, colelitíase†, lesão hepática*, icterícia colestática*†, colestase*†	

<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>		Acne, erupção cutânea, prurido, irritação cutânea	Alopécia, dermatite alérgica, eczema, reação de fotossensibilidade, dermatite de contacto, urticária eritema	Angioedema*, eritema (nodoso multiforme,)* cloasma†, erupção cutânea exfoliativa*, prurido generalizado, erupção cutânea (eritematosa, pruriginosa), dermatite seborreica*	
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>		Espasmo muscular			
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	Tensão mamária	Dismenorreia, sangramento vaginal e distúrbios menstruais**† espasmo uterino, afeções mamárias, corrimento vaginal	Galactorreia, síndrome pré-menstrual; secura vulvovaginal	Displasia cervical*, supressão da lactação*, corrimento genital	
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>		Mal-estar, cansaço, reações no local de administração (eritema, irritação, prurido, erupção cutânea)	Edema generalizado, edema periférico, reações no local de administração**	Edema da face*, edema que mantém por algum tempo a indenzão produzida por pressão* inchaço, reações no local de administração* (por ex. abscesso, erosão), edema localizado*	
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>		Aumento de peso	Aumento da pressão arterial, distúrbios lipídicos**	Diminuição da concentração sérica de glucose*†, concentração sérica de glucose anormal*†	

\*Dados pós-comercialização.

\*\*Inclui reações adversas notificadas em ensaios clínicos e após a comercialização.

† Ver secção 4.4.

## 4.9 Sobredosagem

Não foram reportados efeitos nefastos graves após ingestão acidental de grandes doses de contraceptivos orais. A sobredosagem pode causar náuseas e vômitos. Poderão ocorrer hemorragias vaginais nas mulheres. Em caso de suspeita de sobredosagem, deverão remover-se todos os sistemas transdérmicos contraceptivos e administrar-se tratamento sintomático.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Hormonas sexuais e moduladores do sistema genital, progestagénios e estrogénios, em combinação de dose fixa , código ATC: G03AA13.

### Mecanismo de ação

EVRA atua através do mecanismo de supressão da gonadotrofina pelas ações estrogénicas e progestagénicas do etinilestradiol e norelgestromina. O principal mecanismo de ação é a inibição da ovulação, mas as alterações do muco do colo do útero, e do endométrio também podem contribuir para a eficácia do produto.

### Eficácia e segurança clínicas

#### **Índices de Pearl (ver tabela):**

Grupo em estudo	CONT-002 EVRA	CONT-003 EVRA	CONT-003 COC*	CONT-004 EVRA	CONT-004 COC**	Todos os indivíduos que receberam EVRA
Nº de ciclos	10743	5831	4592	5095	4005	21669
Índices de Pearl globais (95% IC)	0,73 (0,15; 1,31)	0,89 (0,02; 1,76)	0,57 (0; 1,35)	1,28 (0,16; 2,39)	2,27 (0,59; 3,96)	0,90 (0,44; 1,35)
Índices de Pearl – falência do método (95% IC)	0,61 (0,0; 1,14)	0,67 (0; 1,42)	0,28 (0; 0,84)	1,02 (0,02; 2,02)	1,30 (0,03; 2,57)	0,72 (0,31; 1,13)

\*: DSG 150 µg + 20 µg EE

\*\* : 50 µg LNG +30 µg EE durante os dias 1-6, 75 µg LNG + 40 µg EE durante os dias 7-11, 125 µg LNG + 30 µg EE durante os dias 12-21

Realizaram-se análises exploratórias para determinar se, nos estudos de fase III (n = 3319), as características da população, em termos de idade, raça e peso, estariam relacionadas com a gravidez. As análises não indicaram qualquer associação da idade e raça com a gravidez. No que respeita ao peso, 5 das 15 gravidezes reportadas com EVRA ocorreram em mulheres cujo peso no início do estudo era igual ou superior a 90 kg, o que correspondia a < 3% da população em estudo. Abaixo dos 90 kg não houve qualquer associação entre peso corporal e gravidez. Embora apenas 10 – 20% da variabilidade dos dados farmacocinéticos possam ser explicados pelo peso (ver secção 5.2), a maior proporção de gravidezes em mulheres com 90 kg ou mais, foi estatisticamente significativa e indica que EVRA é menos eficaz nestas mulheres.

Com a utilização de doses mais elevadas de COCs (50 microgramas de etinilestradiol) o risco de cancro do endométrio e do ovário é reduzido. Se isto também se aplica ou não aos contraceptivos hormonais combinados em doses mais baixas, permanece ainda por confirmar.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Após aplicação de EVRA, os níveis de norelgestromina e de etinilestradiol no soro, atingem um planalto às 48 horas. As concentrações de estado estacionário para o norelgestromina e EE durante uma semana de utilização do sistema transdérmico são de, aproximadamente, 0,8 ng/ml e 50 pg/ml, respetivamente. Em estudos de doses múltiplas, verificou-se que as concentrações plasmáticas e a AUC para o norelgestromina e EE aumentaram apenas ligeiramente com o tempo, na Semana 1 do ciclo 1.

Estudou-se a absorção de norelgestromina e de etinilestradiol após a aplicação de EVRA nas condições encontradas num ginásio (sauna, hidromassagem, tapete rolante e outros exercícios de aeróbica) e num banho de água fria. Os resultados indicaram que no caso de norelgestromina não

houve efeitos significativos em termos de tratamento sobre a  $C_{ss}$  ou sobre a AUC, em comparação com a utilização normal. Quanto ao EE, observaram-se ligeiros aumentos devido ao tapete rolante e outros exercícios de aeróbica, contudo, os valores de  $C_{ss}$  após estes tratamentos situavam-se no intervalo de referência. Não houve um efeito significativo da água fria sobre estes parâmetros.

Os resultados de um estudo com EVRA de utilização prolongada de um único sistema transdérmico contraceptivo, durante 7 dias e 10 dias, indicaram que as  $C_{ss}$  alvo de norelgestromina e do etinilestradiol se mantiveram durante um período prolongado de 3 dias de utilização de EVRA (10 dias). Estas descobertas sugerem que a eficácia clínica se manteria mesmo havendo falha de uma mudança programada durante 2 dias inteiros.

### Distribuição

Norelgestromina e norgestrel (um metabolito sérico de norelgestromina) estão fortemente ligados (> 97%) às proteínas séricas. Norelgestromina está ligado à albumina e não à SHBG, enquanto o norgestrel está principalmente ligado à SHBG, o que limita a sua atividade biológica. O etinilestradiol está extensamente ligado à albumina sérica.

### Biotransformação

Ocorre o metabolismo hepático de norelgestromina e os metabolitos incluem o norgestrel, que se encontra extensamente ligado à SHBG e vários metabolitos hidroxilados e conjugados. O etinilestradiol é também metabolizado dando origem a vários produtos hidroxilados e aos seus conjugados glucuronídeos e sulfatados.

### Eliminação

Após remoção de um sistema transdérmico, as semividas de eliminação médias de norelgestromina e do etinilestradiol foram de, aproximadamente, 28 horas e 17 horas, respetivamente. Os metabolitos de norelgestromina e do etinilestradiol são eliminados pelas vias renal e fecal.

### Contraceptivo transdérmico versus contraceptivos orais

Os perfis farmacocinéticos do sistema contraceptivo transdérmico e o dos contraceptivos orais hormonais combinados são diferentes, pelo que se recomenda precaução, ao efetuar uma comparação direta destes parâmetros farmacocinéticos.

Num estudo que compara EVRA com um contraceptivo oral contendo norgestimato (fármaco precursor de norelgestromina) 250 µg/etinilestradiol 35 µg, os valores da  $C_{max}$  foram duas vezes superiores para o NGMN e EE em mulheres a quem foram administrados contraceptivos orais em comparação com EVRA, enquanto a exposição global (AUC e  $C_{ss}$ ) foi comparável naquelas que utilizaram EVRA. A variabilidade interindividual (%CV) para os parâmetros farmacocinéticos, após a libertação a partir de EVRA é maior relativamente à variabilidade determinada a partir de contraceptivos orais.

### Efeitos da idade, peso corporal e área de superfície corporal

Os efeitos da idade, peso corporal e área de superfície corporal, sobre a farmacocinética de norelgestromina e do etinilestradiol, foram avaliados em 230 mulheres saudáveis, com base em nove estudos de farmacocinética consistindo de uma única aplicação de 7 dias, de EVRA. Tanto para o norelgestromina como para o EE, o aumento de idade, peso corporal e área de superfície corporal estiveram associados a ligeiras diminuições dos valores da  $C_{ss}$  e da AUC. No entanto, apenas uma pequena fração (10-20%) da variabilidade global da farmacocinética de norelgestromina e do EE, após a aplicação de EVRA, poderá estar associada com qualquer um ou com todos os parâmetros demográficos acima mencionados.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico. No que respeita à toxicidade reprodutiva, o norelgestromina revelou toxicidade fetal em coelhos, mas a margem de segurança para este efeito foi suficientemente elevada. Os dados de toxicidade reprodutiva da combinação norelgestromina com etinilestradiol não estão disponíveis. Os dados relativos à combinação norgestimato (pró-fármaco de norelgestromina) com etinilestradiol indicam, no caso dos animais fêmea, uma diminuição da fertilidade e eficácia de implantação (rato), um aumento da reabsorção fetal (rato, coelho) e, com dosagens elevadas, uma diminuição da viabilidade e fertilidade das crias fêmeas (rato). Não se conhece a relevância destes dados, em termos de exposição humana, pois os efeitos podem ser encarados como estando relacionados com ações farmacodinâmicas ou específicas de espécies, bem conhecidas.

Os estudos realizados para examinar os efeitos dérmicos de EVRA indicam que este sistema não apresenta potencial para provocar sensibilização e resulta em apenas ligeira irritação quando aplicado à pele do coelho.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Camada de suporte

camada externa, pigmentada, de polietileno de baixa densidade, camada interna de poliéster.

#### Camada intermédia

adesivo em poli-isobutileno/polibuteno, crospovidona, tecido de poliéster não tecido, lactato de lauril.

#### Terceira camada

película de terftalato de polietileno (PET), revestimento em polidimetilsiloxano.

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar na embalagem de origem de forma a proteger da luz e da humidade.

Não refrigerar ou congelar.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

#### Material primário de embalagem

Uma saqueta é composta por quatro camadas: uma película de polietileno de baixa densidade (camada mais interna), uma folha de alumínio, uma película de polietileno de baixa densidade e uma camada externa de papel branco-pálido.

## Material secundário de embalagem

As saquetas são embaladas em caixas de cartão.

Cada caixa contém 3, 9 ou 18 sistemas transdérmicos EVRA em saquetas individuais revestidas com alumínio.

As saquetas são embaladas em conjuntos de 3 com fita plástica transparente e perfurada e embaladas em embalagem de cartão.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

O sistema transdérmico deve ser aplicado imediatamente após remoção da saqueta de proteção.

Para evitar interferências com as propriedades adesivas de EVRA, não devem ser aplicados quaisquer cremes, loções ou pós na área da pele sobre a qual se irá aplicar o sistema transdérmico EVRA.

Depois de usado, o sistema transdérmico ainda contém quantidades consideráveis das substâncias ativas. Os ingredientes ativos remanescentes do sistema transdérmico podem ter efeitos nocivos ao atingirem o meio aquático. Deste modo, o sistema transdérmico usado deve ser cuidadosamente eliminado. O rótulo exterior da saqueta para destruição deve ser aberto. O sistema transdérmico usado deve ser colocado na abertura da saqueta para destruição, de modo que a face adesiva cubra a área sombreada. O rótulo da saqueta para destruição deve então ser fechado, selando o sistema transdérmico usado. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Os sistemas transdérmicos usados não devem ser deitados para a sanita nem serem colocados em sistemas líquidos de eliminação.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV  
Turnhoutseweg, 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 22 de agosto de 2002  
Data da última renovação: 22 de agosto de 2012

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento, no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

O ciclo do RPS do medicamento deverá seguir um ciclo trienal até decisão contrária, por parte do CHMP.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **EMBALAGEM EXTERIOR**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

EVRA 203 microgramas/24 horas + 33,9 microgramas/24 horas sistema transdérmico  
norelgestromina/etinilestradiol

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 sistema de 20 cm<sup>2</sup> contém: 6 mg de norelgestromina e 600 microgramas de etinilestradiol.

1 sistema libreta: 230 microgramas de norelgestromina e 33,9 microgramas de etinilestradiol em 24 horas.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Camada de suporte: camada externa, pigmentada, de polietileno de baixa densidade, camada interna de poliéster. Camada intermédia: adesivo em poli-isobutileno/polibuteno, crospovidona, lactato de lauril, tecido de poliéster não tecido. Terceira camada: película de terftalato de polietileno (PET), revestimento em polidimetilsiloxano.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

3 sistemas transdérmicos  
9 sistemas transdérmicos  
18 sistemas transdérmicos

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via transdérmica.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

#### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade.  
Não refrigerar ou congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Não elimine os sistemas usados ou por utilizar na sanita. Ver o folheto informativo para obter as instruções de eliminação.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Janssen-Cilag International N.V.  
Turhoutseweg, 30  
B-2340 Beerse, Bélgica

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/02/223/001: 3 sistemas transdérmicos  
EU/1/02/223/002: 9 sistemas transdérmicos  
EU/1/02/223/003: 18 sistemas transdérmicos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

EVRA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA SAQUETA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

EVRA 203 microgramas/24 horas + 33,9 microgramas/24 horas sistema transdérmico  
norelgestromina/etinilestradiol

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso transdérmico.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

Contém um sistema transdérmico.

**6. OUTRAS**

### **Autocolantes auxiliares de memória**

Utilize estes autocolantes no seu calendário para a ajudar a lembrar o dia em que deve mudar o seu sistema

<b>Primeiro Sistema (Semana 1)</b>	<b>Segundo Sistema (Semana 2)</b>	<b>Terceiro Sistema (Semana 3)</b>	<i>Ciclo Corrente</i> <b>Retirar o Sistema</b> <b>Obter novo sistema</b>	<i>Ciclo Seguinte</i> <b>Primeiro Sistema</b>
------------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------	--	--

### **Rótulo de eliminação do sistema**

#### **RÓTULO DE ELIMINAÇÃO DO SISTEMA**

Para destruir os sistemas usados:

1. Coloque o sistema usado de modo que o lado do adesivo cubra a área sombreada
2. Retire o rótulo de papel
3. Feche o rótulo adesivo e sele
4. Elimine com o lixo sólido

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### EVRA 203 microgramas/24 horas + 33,9 microgramas/24 horas sistema transdérmico norelgestromina/etinilestradiol

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é EVRA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar EVRA
3. Como utilizar EVRA
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar EVRA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Evra e para que é utilizado**

EVRA contém dois tipos de hormonas sexuais:

- um progestagénio chamado norelgestromina e um estrogénio chamado etinilestradiol.
- Uma vez que contém dois tipos de hormonas, EVRA é designado por “contracetivo hormonal combinado”.
- É usado para prevenir a gravidez.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Evra**

##### **Não utilize EVRA:**

- se tem alergia à norelgestromina, etinilestradiol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se alguma vez teve coágulos de sangue (trombose) nas pernas (trombose venosa profunda), nos pulmões (embolia pulmonar), ou em qualquer outra parte do seu corpo
- se alguma vez teve um ataque cardíaco ou um tipo de dor no peito designado por “angina”
- se tiver tido um acidente vascular cerebral ou sinais de que possa vir a ter um acidente vascular cerebral, incluindo um acidente vascular ligeiro e transitório, sem qualquer sequela posterior
- se tiver dores de cabeça fortes com sintomas neurológicos, tais como alterações da visão ou formigueiro em alguma parte do corpo (enxaqueca com aura focal)
- se tiver tensão arterial elevada (160/100 mmHg ou superior)
- se tiver diabetes associada a lesão dos vasos sanguíneos
- se tiver uma doença na sua família que afete os níveis de gorduras no sangue (designada por “deslipoproteinémia”);
- se tiver uma doença na sua família que afete a coagulação do seu sangue (tais como “deficiência de proteína C” ou “deficiência de proteína S”);
- se alguma vez lhe disseram que pode ter cancro da mama ou cancro do colo do útero, do útero, ou da vagina
- se alguma vez teve tumores no fígado ou uma doença do fígado que fez com que o seu fígado deixasse de funcionar bem
- se tiver hemorragia vaginal inexplicada.

**Não utilize este medicamento se alguma das situações mencionadas se aplicar a si. Se não tem a certeza, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.**

### **Advertências e precauções**

Antes de utilizar este medicamento terá de consultar o seu médico para que este lhe faça um exame médico completo.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar EVRA se tiver alguma das seguintes situações, ou se estas se desenvolverem ou piorarem durante a utilização de EVRA;

- Pensa que pode estar grávida
- Tiver dores de cabeça que pioram ou que aparecem mais frequentemente
- O seu peso for igual ou superior a 90 kg
- Tem, ou algum familiar seu tem, níveis elevados de gorduras (colesterol ou triglicéridos) no sangue
- Tem tensão arterial elevada ou a sua tensão arterial aumentou
- Tem doença da vesícula biliar incluindo cálculos biliares ou inflamação da vesícula biliar
- Tem uma doença do sangue chamada porfíria
- Tem uma doença do sistema imunitário conhecida por LES (lúpus eritematoso sistémico)
- Tem uma doença do sangue que causa lesões no rim, conhecida por SHU (síndrome hemolítico urémico)
- Tem um problema do sistema nervoso, envolvendo movimentos rápidos involuntários do corpo, designado “coréia de Sydenham”
- Teve erupção na pele com bolhas durante a gravidez (designada de herpes gestacional)
- Tem perda de audição
- Tem diabetes
- Tem depressão
- Tem epilepsia ou qualquer outro problema que possa causar ataques (convulsões)
- Tem problemas do fígado incluindo amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos (icterícia)
- Tem uma doença intestinal inflamatória (doença de Crohn ou colite ulcerosa)
- Tem ou teve “manchas de gravidez na pele”. Estas manchas são amarelo-acastanhadas, especialmente da face (designadas cloasma). Estas manchas podem não desaparecer totalmente, mesmo depois de parar de utilizar EVRA. Proteja a sua pele do sol e da radiação ultravioleta. Isto pode ajudar a prevenir o aparecimento destas manchas ou o seu agravamento.
- Tem problemas dos rins.

Se não tem a certeza que alguma destas situações se aplica a si, fale com o seu médico ou com o seu farmacêutico antes de utilizar EVRA.

### **Doenças sexualmente transmissíveis**

Este medicamento não a irá proteger contra a infeção por VIH (SIDA) ou quaisquer outras doenças sexualmente transmitidas. Estas incluem a clamídia, herpes genital, verrugas genitais, gonorreia, hepatite B e sífilis. Utilize sempre preservativos para se proteger destas doenças.

### **Testes médicos**

- Se precisar de fazer análises ao sangue ou urina, informe o seu médico ou o profissional do laboratório de que está a utilizar EVRA, visto que os contraceptivos hormonais podem afetar os resultados de algumas análises.

### **Crianças e adolescentes**

EVRA não foi estudado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. EVRA não deve ser utilizado em crianças e adolescentes que ainda não tiveram a sua primeira menstruação.

### **Outros medicamentos e EVRA**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Certos medicamentos e medicamentos à base de plantas podem evitar que o EVRA funcione bem. Se isso acontecer pode engravidar.

Informe o seu médico se está a tomar:

- Alguns medicamentos anti-retrovirais utilizados no tratamento do VIH (por exemplo: nelfinavir, ritonavir, nevirapina, efavirenz)
- Medicamentos para infeções (como rifampicina, rifabutina e griseofulvina, penicilinas e tetraciclina)
- Medicamentos anticonvulsivantes (como o topiramato, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, primidona, oxcarbazepina, felbamato, acetato de eslicarbazepina, rufinamida são alguns exemplos)
- (fos)aprepitant (um medicamento utilizado no tratamentos das náuseas)
- Bosentano (medicamento para a tensão arterial elevada nas artérias pulmonares)
- Hipericão (um medicamento à base de plantas usado na depressão). O hipericão não deve ser tomado enquanto estiver a utilizar EVRA.

Se está a tomar algum dos medicamentos mencionados, poderá ter que utilizar outro método contraceptivo (tais como preservativo, diafragma ou espumas). O efeito de interferência de alguns destes medicamentos pode durar até 28 dias após ter deixado de os tomar. Fale com o seu médico ou farmacêutico sobre a utilização de outro método contraceptivo se estiver a utilizar EVRA ao mesmo tempo que toma os medicamentos acima indicados.

EVRA pode tornar certos medicamentos menos eficazes, tais como:

- medicamentos contendo ciclosporina
  - lamotrigina (utilizada na epilepsia [podendo aumentar o risco de ataques (convulsões)]).
- O seu médico poderá precisar de ajustar a dose do outro medicamento. Aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar qualquer medicamento.

### **Gravidez e aleitamento**

- Não utilize este medicamento se estiver ou achar que pode estar grávida
  - Pare imediatamente de utilizar este medicamento se ficar grávida
  - Não utilize este medicamento se está a amamentar ou está a planejar amamentar
- Se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Pode conduzir ou utilizar máquinas durante a utilização deste medicamento.

### **Riscos da utilização de contraceptivos orais combinados**

A informação seguinte baseia-se em informação sobre pílulas combinadas. Como o sistema transdérmico EVRA contém hormonas similares àquelas utilizadas nas pílulas combinadas, é provável que tenha os mesmos riscos. Todas as pílulas combinadas têm riscos, que poderão levar a uma incapacidade ou à morte.

Não foi demonstrado que um sistema transdérmico como EVRA é mais seguro que as pílulas combinadas orais.

### **EVRA e coágulos de sangue nas veias e arterias (tromboses)**

A utilização de contraceptivos hormonais combinados, incluindo EVRA, pode aumentar a probabilidade de uma trombose (coágulos de sangue). É possível que o risco de coágulos de sangue nos membros inferiores ou nos pulmões com EVRA seja superior ao observado com pílulas combinadas. Este risco não é afetado pela duração de utilização do medicamento. O nível de risco volta aos valores normais ao fim de alguns meses após deixar de utilizar o medicamento.

Os coágulos de sangue podem bloquear vasos sanguíneos importantes e muito ocasionalmente podem provocar incapacidade permanente ou a morte.

- O coágulo de sangue pode formar-se nas veias profundas de um membro inferior (trombose venosa profunda ou TVP), e deslocar-se para os pulmões. Este facto poderá provocar dor no peito e falta de ar ou desmaio. Esta situação é designada por “embolia pulmonar” ou EP
- Raramente formam-se coágulos de sangue nos vasos sanguíneos do coração (causando ataque cardíaco) ou do cérebro (causando acidente vascular cerebral)
- É extremamente raro formarem-se coágulos noutros locais, tais como no fígado, intestino, rim ou olho. Os coágulos de sangue no olho podem provocar a perda de visão ou visão dupla.

**O risco de aparecerem coágulos de sangue nas veias em utilizadoras de contraceptivos hormonais combinados aumenta:**

- com a idade
- se tem história familiar de coágulos de sangue nas pernas, pulmões (embolia pulmonar), ou outro órgão. O seu médico pode pedir-lhe que se aconselhe com um especialista sobre se pode utilizar EVRA
- se foi submetida ou vai ser submetida a uma intervenção cirúrgica importante, especialmente na anca ou nas pernas, se teve um acidente grave ou se precisar de ficar acamada durante um período prolongado. Informe o seu médico que está a utilizar EVRA, porque pode ser necessário parar de utilizar o sistema transdérmico contraceptivo. Normalmente, não deve utilizar EVRA durante as quatro semanas anteriores a uma cirurgia, nem voltar a utilizar até que tenham passado duas semanas depois de conseguir deambular
- se tem excesso de peso
- se sente que as suas veias estão rígidas ou sensíveis ou se tem veias varicosas.

**O risco de aparecerem coágulos de sangue nas artérias em utilizadoras de contraceptivos hormonais combinados aumenta:**

- com a idade
- se é fumadora. Aconselha-se fortemente que pare de fumar enquanto utilizar EVRA, especialmente se tem mais de 35 anos de idade
- se tem níveis elevados de gordura no sangue (colesterol ou triglicéridos);
- se tem excesso de peso
- se tem tensão arterial elevada
- se tem problemas de coração (problemas com as válvulas do coração ou uma alteração do ritmo cardíaco chamada fibrilhação arterial).
- se tem história familiar de ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral. O seu médico pode pedir-lhe que se aconselhe com um especialista sobre se pode utilizar EVRA.

**Pare imediatamente de tomar EVRA e fale com o seu médico se detetar algum sinal de coágulo de sangue, tal como:**

- dor e/ou inchaço graves numa perna
- dor forte repentina no peito, que se poderá estender-se ao braço esquerdo
- falta de ar repentina
- tosse repentina sem razão aparente
- dores de cabeça graves e prolongadas não habituais
- cegueira parcial ou completa ou visão dupla
- dificuldade em falar ou incapacidade em falar
- tonturas ou sensação de desmaio
- fraqueza, sensação estranha ou dormência num lado ou numa parte do corpo
- dificuldade em andar ou em segurar objetos
- dores de estômago súbitas.

**Contraceptivos hormonais combinados e o cancro  
Cancro do colo do útero**

O cancro do colo do útero foi diagnosticado mais frequentemente em mulheres a utilizar contraceptivos hormonais combinados. Contudo, isto pode estar relacionado com outras causas, incluindo doenças sexualmente transmitidas.

### **Cancro da mama**

O cancro da mama tem sido diagnosticado mais frequentemente em mulheres a utilizar contraceptivos hormonais combinados. Contudo, é possível que a utilização destes contraceptivos hormonais combinados **não seja a causa** para o aumento do número de mulheres com cancro da mama. Isto pode dever-se ao facto de as mulheres a utilizarem contraceptivos hormonais combinados serem observadas mais frequentemente pelo seu médico. Isto pode significar um aumento da probabilidade de ser diagnosticado o cancro da mama. O risco acrescido diminui gradualmente depois de se parar de utilizar o contraceptivo hormonal combinado. Ao fim de 10 anos, o risco é igual ao das pessoas que nunca utilizaram um contraceptivo oral hormonal combinado.

### **Cancro do fígado**

Em casos raros, foram diagnosticados tumores hepáticos não malignos em mulheres a utilizar contraceptivos hormonais combinados. Ainda mais raramente foram diagnosticados tumores hepáticos malignos. Isto pode provocar hemorragia interna que leva a dor grave no abdómen. **Se isto ocorrer, deve contactar o seu médico imediatamente.**

## **3. Como utilizar EVRA**

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico.

- Se não o fizer, o seu risco de engravidar poderá aumentar.
- Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.
- Tenha sempre contraceptivos não hormonais (como os preservativos, a espuma ou a esponja) disponíveis para usar caso ocorra algum erro durante a utilização do sistema.

### **Quantos sistemas transdérmicos deve usar**

- Semana 1, 2 e 3: Aplique um sistema e mantenha-o por exatamente sete dias.
- Semana 4: **Não** aplique um sistema neste dia.

### **Se não utilizou um contraceptivo hormonal nos ciclos anteriores**

- Pode começar este medicamento no primeiro dia do seu próximo período menstrual.
- Se passaram um ou mais dias desde o início do seu período menstrual, fale com o seu médico acerca da utilização temporária de contraceptivos não hormonais.

### **Se mudar de uma pílula contraceptiva oral para EVRA**

Se vai mudar de uma pílula contraceptiva oral para este medicamento:

- Espere até lhe aparecer o seu período menstrual.
- Aplique o seu primeiro sistema durante as primeiras 24 horas do seu período.

Se o sistema for aplicado após o Dia 1 do seu período:

- Deve utilizar um contraceptivo não hormonal até ao Dia 8, quando mudar o seu sistema.

Se não lhe aparecer o seu período dentro de 5 dias após ter tomado a última pílula contraceptiva, consulte o seu médico antes de iniciar este medicamento.

### **Se mudar de uma pílula progestagénica, um implante ou um injetável para EVRA**

- Pode começar este medicamento em qualquer dia após parar de tomar a pílula progestagénica, ou no dia da remoção do implante, ou no momento em que iria receber a injeção seguinte.
- Coloque o sistema no primeiro dia depois de parar de tomar a pílula progestagénica, de remover o implante, ou do momento em que iria receber a injeção seguinte.
- Utilize um contraceptivo não-hormonal até ao Dia 8, quando mudar o seu sistema.

### **Após um aborto espontâneo ou induzido ocorrido *antes* das 20 semanas de gravidez**

Fale com o seu médico.

- Já pode começar a utilizar este medicamento.  
Se começou a tomar este medicamento um dia ou mais após o seu aborto espontâneo ou induzido, fale com o seu médico sobre a utilização temporária de um contraceptivo não hormonal.

### **Após um aborto espontâneo ou induzido ocorrido após as 20 semanas de gravidez**

Fale com o seu médico.

Pode começar este medicamento no Dia 21 após um aborto, ou no primeiro dia da sua próxima menstruação, dependendo do que ocorrer primeiro.

### **Após o parto**

Fale com o seu médico.

Se teve um bebé e não está a amamentar, não deve começar a utilizar este medicamento antes de ter passado 4 semanas após o parto.

Se começar a utilizar depois das 4 semanas após o parto, utilize outro contraceptivo não hormonal em adição a este medicamento durante os primeiros 7 dias.

Se teve relações sexuais desde o parto, espere pela sua primeira menstruação ou fale com o seu médico para se certificar de que não está grávida antes de começar este medicamento.

### **Se estiver a amamentar**

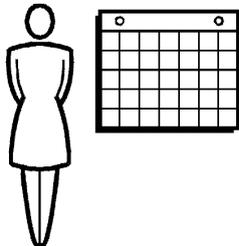
Fale com o seu médico.

- Não utilize este medicamento se está a amamentar ou planeia amamentar (ver secção 2 Gravidez e amamentação).

### **Aspetos importantes a seguir durante a utilização do sistema**

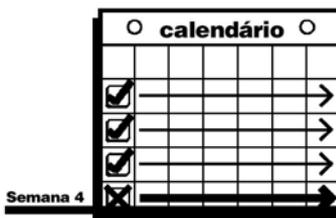
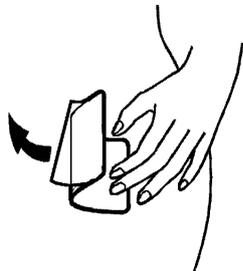
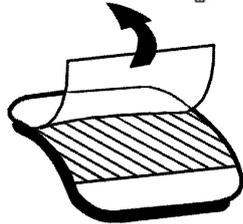
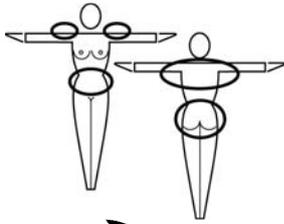
- Mude EVRA no mesmo dia de cada semana, já que foi concebido para funcionar ao longo de 7 dias.
- Nunca deixe de usar um sistema durante mais de 7 dias seguidos.
- Utilize apenas um sistema de cada vez.
  - Não corte ou altere o adesivo de qualquer forma
- Não aplique o sistema em pele vermelha, irritada ou esfolada.
- O sistema tem de aderir firmemente à sua pele de modo a funcionar bem.
- O sistema deve ser firmemente pressionado contra a pele até as extremidades aderirem bem.
- Não utilize cremes, óleos, loções, pó ou maquilhagem na pele sobre a qual irá aplicar um sistema ou próximo de um sistema que já esteja a utilizar. Isto poderá fazer com que o sistema se descole.
- Não aplique um novo sistema na mesma zona da pele onde se encontrava o sistema anterior. Se assim fizer, tem maior probabilidade de provocar irritação.
- Verifique todos os dias que o sistema não se descolou.
- Não deixe de utilizar os sistemas mesmo que não tenha relações sexuais muito frequentemente.

### **Como utilizar o sistema**



Se esta é a primeira vez que está a utilizar EVRA, espere até ao dia em que lhe aparece o período menstrual.

- Aplique o seu primeiro sistema durante as primeiras 24 horas do seu período.
- Se o sistema for aplicado após o Dia 1 do seu período deverá utilizar um método contraceptivo não hormonal até ao Dia 8, quando mudar o seu sistema.
- **O dia em que aplicar o seu primeiro sistema será o Dia 1. O seu ‘Dia de Mudança’ de sistema será neste dia todas as semanas.**



Escolha um local no seu corpo para colocar o sistema.

- Aplique sempre o **sistema** em pele limpa, seca, sem pelos, na nádega, abdômen, parte externa do braço ou parte superior das costas, num local onde não será friccionado pela roupa apertada.
- **Nunca coloque o sistema sobre os seios.**

Utilizando os seus dedos, abra a saqueta em folha de alumínio

- Rasgando-a ao longo da extremidade (não utilize tesoura).
- Segure firmemente num dos cantos do sistema e retire-o, com cuidado, da saqueta em folha de alumínio.
- Existe uma proteção transparente a cobrir o sistema.
- **Por vezes, os sistema podem aderir ao interior da saqueta - tenha cuidado para não remover acidentalmente o revestimento transparente quando retirar o sistema.**
- Depois, e conforme indicado, descole metade do revestimento protetor transparente (ver imagem).

Evite tocar na superfície aderente.

Coloque o sistema sobre a sua pele

- Depois retire a outra metade do revestimento.
- Carregue firmemente para baixo, sobre o sistema, durante 10 segundos, utilizando a palma da mão.
- Certificando-se de que as pontas aderem bem.

Utilize o sistema durante 7 dias (uma semana).

- No primeiro 'Dia de Mudança' de sistema, Dia 8, retire o sistema usado.
- Aplique um sistema novo, imediatamente.

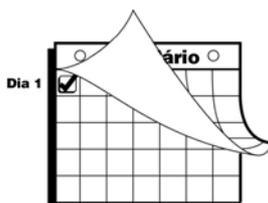
- No Dia 15 (Semana 3) retire o sistema usado.
- Aplique um sistema novo, novamente.

Isto perfaz um total de três semanas com os sistemas.

**Para evitar irritações, não aplique o sistema novo no mesmo local da pele que o sistema anterior.**

Não utilize um sistema na Semana 4 (Dia 22 a Dia 28).

- **O seu período deverá aparecer nesta altura.**
- Durante esta semana só estará protegida da gravidez se aplicar o sistema seguinte no dia certo.



Para o ciclo seguinte de quatro semanas

- Aplique um novo sistema no seu habitual 'Dia de Mudança' de sistema, no dia a seguir ao Dia 28
- Faça isto **independentemente da data em que o seu período comece ou acabe.**

Se quiser alterar o seu "Dia de Mudança" de sistema para um dia da semana diferente, fale com o seu médico.

Irá precisar de completar o seu ciclo atual e remover o terceiro sistema no dia correto. Durante a Semana 4, pode escolher um novo "Dia de Mudança" e aplicar o primeiro sistema nesse dia. Nunca deve passar mais do que 7 dias de seguida sem utilizar um sistema.

Se quiser atrasar o aparecimento do seu período, aplique um sistema no início da Semana 4 (Dia 22), em vez de não utilizar um sistema na Semana 4. Pode ter uma hemorragia ligeira ou repentina. Não utilize mais do que 6 sistemas de seguida (ou seja, durante mais de 6 semanas). Quando tiver utilizado 6 sistemas de seguida (ou seja, durante 6 semanas consecutivas), não coloque um sistema na Semana 7. Depois de 7 dias sem utilizar um sistema, aplique um novo sistema e recomece o ciclo utilizando este dia como o Dia 1. Fale com o seu médico antes de decidir atrasar o seu período.

#### **Atividades quotidianas durante a utilização dos sistemas**

- As atividades normais como tomar banho, tomar duche, fazer sauna e exercício físico não deverão afetar o funcionamento do sistema.
- O sistema foi concebido para permanecer em posição durante este tipo de atividades.
- Contudo, recomenda-se que verifique que o sistema não se descolou depois de participar nestas atividades.

#### **Se tiver de colocar o sistema numa localização nova do seu corpo e num dia diferente do seu "Dia de Mudança"**

Se o sistema que está a utilizar se tornar desconfortável ou provocar irritação

- Pode retirá-lo e substituí-lo por um sistema novo num local diferente do seu corpo até ao seu "Dia de Mudança".
- Só poderá utilizar um sistema de cada vez.

#### **Se tem dificuldade em lembrar-se de mudar o seu sistema EVRA**

- Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ele/ela poderá tornar a mudança do sistema mais fácil para si. Ele/ela poderá dizer-lhe se necessita de utilizar outro método de contraceção.

#### **Se o seu sistema se soltou, descolou nas extremidades ou caiu**

**Durante um período inferior a um dia** (até 24 horas):

- Tente reaplicá-lo ou aplique um sistema novo, imediatamente.
- Não é necessário utilizar contraceção adicional.
- O seu 'Dia de Mudança' de sistema deve permanecer o mesmo.
- Não tente reaplicar um sistema:
  - se este já não colar,
  - se colou a si próprio ou a outra superfície,
  - se tiver outros materiais colados,
  - se é a segunda vez que o sistema se descolou ou caiu.
- Não utilize pensos adesivos suplementares ou ligaduras para segurar o sistema no seu lugar.
- Se não consegue reaplicar o sistema, aplique um sistema novo, imediatamente.

**Durante um período superior a um dia** (24 horas ou mais) ou se não tem a certeza durante quanto tempo:

- Inicie um novo ciclo de quatro semanas, imediatamente, colocando um novo sistema.
- Tem agora um novo Dia 1 e um novo 'Dia de Mudança' de sistema.

- Tem de utilizar contraceção não hormonal como apoio durante a primeira semana do seu novo ciclo.

**Poderá engravidar se não seguir estas instruções.**

### **No caso de se esquecer de mudar o seu sistema transdérmico**

#### **No início de qualquer ciclo de sistema (Semana 1 (Dia 1)):**

No caso de se esquecer de aplicar o seu sistema, poderá correr um risco particularmente elevado de engravidar.

- Tem de utilizar contraceção não hormonal durante uma semana.
- Aplique o primeiro sistema do seu ciclo novo assim que se lembrar.
- Tem agora um novo ‘Dia de Mudança’ de sistema e um novo Dia 1.

#### **No meio do seu ciclo de sistema (Semana 2 ou Semana 3):**

No caso de se esquecer de mudar o seu sistema por um ou dois dias (até 48 horas):

- Aplique um sistema novo assim que se lembrar.
- Aplique o sistema seguinte no seu ‘Dia de Mudança’ habitual.

Não é necessária qualquer contraceção adicional.

#### **No caso de se esquecer de mudar o seu sistema durante mais de 2 dias (48 horas ou mais):**

- Se se esqueceu de mudar o seu sistema durante mais de 2 dias poderá engravidar.
- Inicie um novo ciclo de quatro semanas assim que se lembrar, aplicando um sistema novo.
- Tem agora um ‘Dia de Mudança’ de sistema diferente e um novo Dia 1
- Tem de utilizar contraceção adicional durante a primeira semana do seu ciclo novo.

#### **No final do seu ciclo de sistema (Semana 4):**

No caso de se esquecer de remover o seu sistema:

- Remova-o assim que se lembrar.
- Inicie o seu ciclo seguinte no seu ‘Dia de Mudança’ habitual, no dia a seguir ao Dia 28.

Não é necessária qualquer contraceção adicional.

### **Se tiver ausência ou hemorragias irregulares com EVRA**

Este medicamento poderá provocar hemorragia vaginal ou pequenas perdas de sangue inesperadas, durante as semanas de utilização do sistema transdérmico.

- Isto geralmente pára após os primeiros ciclos.
- Erros na utilização do seu sistema também podem causar pequenas e ligeiras perdas de sangue.
- Continue a utilizar este medicamento e se a hemorragia se mantiver para além dos três primeiros ciclos, consulte o seu médico ou farmacêutico.

Se não tiver o período na semana que não está a utilizar EVRA (Semana 4), deverá continuar a usar o novo sistema no seu “Dia de Mudança” normal.

- Se utilizou este medicamento corretamente e não teve o período não significa necessariamente que esteja grávida.
- Contudo, se não tiver dois períodos seguidos, fale com o seu médico ou farmacêutico uma vez que poderá estar grávida.

### **Se utilizar mais EVRA do que deveria (mais do que um sistema EVRA de cada vez)**

Remova os sistemas e contacte um médico imediatamente.

A utilização de muitos sistemas poderá causar:

- náuseas, vómitos
- hemorragia vaginal.

### **Se parar de utilizar EVRA**

Poderá ter uma menstruação irregular, ligeira ou não ter menstruação. Isto acontece normalmente nos primeiros 3 meses e especialmente se os seus períodos não eram regulares antes de ter começado a utilizar este medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Informe o seu médico se notar quaisquer efeitos indesejáveis. Se pensa que tem um efeito secundário grave ao utilizar EVRA, retire o sistema e fale com o seu médico ou farmacêutico imediatamente. Entretanto, utilize outro método contraceptivo.

Os efeitos secundários graves associados com a utilização de contraceptivos hormonais combinados estão descritos na Secção 2 ("O que precisa de saber antes de utilizar EVRA"). Leia esta secção para obter informação adicional.

**Efeitos secundários muito frequentes ( pode afetar mais que 1 em 10 mulheres):**

- Dores de cabeça
- Náuseas
- Tensão mamária

**Efeitos secundários frequentes (pode afetar mais que 1 em 100 mulheres):**

- Infecção vaginal por fungos, muitas vezes designada por sapinhos
- Distúrbios de humor, tal como depressão ou alterações de humor, ansiedade, choro
- Tonturas
- Enxaqueca
- Dor ou aumento abdominal
- Vômitos ou diarreia
- Acne, erupção na pele, comichão, irritação da pele
- Dores musculares
- Tensão mamária ou aumento
- Alterações no padrão de menstruação, espasmos uterinos, períodos dolorosos, corrimento vaginal
- Reações no local da administração tal como vermelhidão, irritação, comichão ou erupção na pele
- Fadiga
- Mau estar
- Aumento de peso

**Efeitos secundários pouco frequentes (pode afectar mais que 1 em 100 mulheres):**

- Reações alérgicas, urticária
- Inchaço, devido à retenção de líquidos no corpo
- Níveis elevados de gorduras no sangue (como colesterol ou triglicéridos)
- Problemas de sono (insónias)
- Diminuição do desejo sexual
- Eczema, vermelhidão na pele
- Produção anormal de leite
- Síndrome pré-menstrual
- Secura vaginal
- Outros problemas no local da administração
- Inchaço
- Hipertensão ou aumento da tensão arterial
- Aumento do apetite
- Perda de cabelo
- Sensibilidade à luz solar

**Efeitos secundários raros ( pode afectar mais que 1 em 1000 mulheres):**

- Cancro da mama, do colo do útero ou do fígado
- Coágulo de sangue nos pulmões
  - Coágulos de sangue nas artérias ou veias
  - Problemas no local onde foi colocado o adesivo como erupção cutânea com bolhas ou úlceras
- Tumores não malignos (benignos) na mama ou no fígado
- Fibromiomas do útero

- Fúria, frustração
- Aumento do desejo sexual
- Alterações do paladar
- Problemas durante a utilização de lentes de contacto
- Aumento forte e súbito da pressão arterial (crise hipertensiva)
- Bloqueio das artérias, ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral (AVC)
- 
- Inflamação da vesícula biliar ou do cólon
- Células anormais no colo do útero
- Manchas castanhas na face•
- 
- Litíase biliar ou obstrução do canal biliar
- Coloração amarelada da pele e dos olhos
- Níveis anormais de açúcar ou insulina no sangue
- Inchaço da face, boca, garganta, ou língua
- Erupção cutânea com nódulos sensíveis e vermelhos nas canelas e pernas
- Pele pruriginosa
- Pele escamosa, calcificada, pruriginosa e avermelhada
- Lactação suprimida
- Corrimento vaginal
- Retenção de líquidos nas pernas
- Retenção de líquidos
- Inchaço nos braços, mãos, pernas ou pés

#### **Se tem desconforto no estômago**

- A quantidade de hormona que recebe do sistema EVRA não deve ser afetada pelos vômitos ou pela diarreia
- Não precisa de utilizar contraceção adicional se estiver desconforto no estômago.

Poderá ter pequenas perdas de sangue ou hemorragias ligeiras, dor mamária ao toque ou poderá sentir enjoos durante os 3 primeiros ciclos. Geralmente, o problema desaparecerá, mas se não desaparecer, consulte o seu médico ou farmacêutico.

Se tem algum efeito secundário, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Incluindo efeitos secundários não mencionados neste folheto.

## **5. Como conservar EVRA**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

Não refrigerar ou congelar.

Os sistemas usados ainda contêm uma quantidade de hormona. Elimine-os com cuidado de modo a proteger o meio ambiente. Para eliminar o sistema usado deverá:

- Abrir o rótulo exterior da saqueta para destruição.
- Colocar o sistema usado na abertura da saqueta para destruição, de modo que a face adesiva cubra a área sombreada.
- Fechar o rótulo da saqueta para destruição e depois eliminá-lo, fora do alcance das crianças.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

## Qual a composição de EVRA

As substâncias ativas são norelgestromina e etinilestradiol. Cada sistema transdérmico de 20 cm<sup>2</sup> contém 6 mg de norelgestromina e 600 microgramas de etinilestradiol. As substâncias ativas são libertadas ao longo de 7 dias, sendo libertado uma média de 203 microgramas de norelgestromina e 34 microgramas de etinilestradiol em cada 24 horas.

Os outros componentes são: camada de suporte: camada externa, pigmentada, de polietileno de baixa densidade, camada interna de poliéster; camada intermédia: adesivo em poli-isobutileno/polibuteno, crospovidona, tecido de poliéster não tecido, lactato de lauril; terceira camada: película de terftalato de polietileno (PET), revestimento em polidimetilsiloxano.

## Qual o aspeto de EVRA e conteúdo da embalagem

EVRA é um sistema transdérmico em plástico, fino, bege e com a impressão “EVRA”. O lado aderente do sistema fica colado à pele após remoção do revestimento protetor em plástico transparente. EVRA é apresentado nas seguintes dimensões de embalagem: caixas contendo 3, 9 ou 18 sistemas em saquetas individuais, revestidas com folha de alumínio, embaladas em conjuntos de 3 com fita plástica transparente e perfurada.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg, 30, B-2340 Beerse, Bélgica.

Fabricante: Janssen Pharmaceutica N.V., Turhoutseweg, 30, B-2340 Beerse, Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

### **België/Belgique/Belgien**

JANSSEN-CILAG NV/SA  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tel/Tél: + 32 14 64 94 11

### **Luxembourg/Luxemburg**

JANSSEN-CILAG NV/SA  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

### **България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Бизнес Парк София,  
Младост 4, сграда 4, етаж 3  
София 1766  
Тел.: +359 2 489 94 00

### **Magyarország**

JANSSEN-CILAG Kft.  
Tó Park  
H-2045 Törökbálint  
Tel.:+36 23 513-800

### **Česká republika**

JANSSEN-CILAG s.r.o.  
Karla Engliše 3201/6  
CZ-150 00 Praha 5  
Tel: +420 227 012 222

### **Malta**

A.M.Mangion Ltd  
Triq Ġdida fi Triq Valletta  
Luqa LQA 6000  
Malta  
Tel:+356 2397 6000

**Danmark**

JANSSEN-CILAG A/S  
Hammerbakken 19,  
Postboks 149  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

**Deutschland**

JANSSEN-CILAG GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
D-41470 Neuss  
Tel: +49 2137-955-955

**Eesti**

Janssen-Cilag Polska Sp.Zo.o.  
Eesti filiaal  
Lõdõtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: + 372 617 7410

**Ελλάδα**

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Λεωφόρος Ειρήνης 56  
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα  
Τηλ: 0030 210 8090000

**España**

JANSSEN-CILAG, S.A.  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
E-28042 Madrid  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

JANSSEN-CILAG  
1, rue de Camille Desmoulins  
TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux Cedex 9  
Tél: 0800 25 50 75 /+ 33 1 55 00 44 44

**Ireland**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG – UK  
Tel: +44 1 494 567 567

**Island**

JANSSEN-CILAG AB  
c/o Vistor hf.  
Hörgatún 2  
IS-210 Garðabær  
Iceland  
Simi: (+354) 535 7000

**Nederland**

JANSSEN-CILAG B.V.  
Dr. Paul Janssenweg 150  
NL-5026 RH Tilburg  
Tel: +31 13 583 73 73

**Norge**

JANSSEN-CILAG AS  
Drammensveien 288  
NO-0283 Oslo  
Tlf: + 47 24 12 65 00

**Österreich**

JANSSEN-CILAG Pharma GmbH  
Vorgartenstraße 206B  
AT-1020 Wien  
Tel:+43 1 610 300

**Polska**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o., ul.  
Ilzecka 24,  
PL- 02-135 Warszawa  
Tel.: + 48 22 –237 60 00

**Portugal**

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA, LDA  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A  
Queluz de Baixo  
P-2734-503 Barcarena  
Tel: +351 21-4368835

**România**

Johnson & Johnson România  
SRL Str. Tipografilor nr. 11-15  
013714 București  
Tel: +40 21 207 18 00

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000, Ljubljana  
Tel: + 386 1 40118 30

**Slovenská republika**

Janssen, Johnson & Johnson, s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
821 08 Bratislava  
Slovak republic  
Tel. +421 232 408 445

**Italia**

JANSSEN-CILAG SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02/2510.1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226  
Λατσία, 2234 Λευκωσία  
Τελ: 00 357 22 207 700

**Latvija**

Janssen Cila Polska Sp. Z o.o.  
filiale Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel.: +371 678 93561

**Lietuva**

UAB "Johnson & Johnson"  
Geležinio Vilko g. 18A  
LT-08104 Vilnius  
Tel.: +370 5 278 68 88

**Suomi/Finland**

JANSSEN-CILAG OY  
Vaisiantie/Vaisialavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
**Puh/Tel: +358 20 7531 300**

**Sverige**

JANSSEN-CILAG AB  
Box 7073  
S-192 07 Sollentuna  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG – UK  
Tel: +44 1 494 567 567

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.