

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EVRA-pleister voor transdermaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Pleister voor transdermaal gebruik.

EVRA is een dunne, matrixachtige pleister voor transdermaal gebruik bestaande uit drie lagen.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Anticonceptie bij vrouwen

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Er mag slechts één pleister tegelijk worden gedragen.

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

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

Onder geen enkele voorwaarde mag er tussen doseringcyclussen een pleistervrije periode van meer dan 7 dagen zijn. Als er langer dan 7 dagen geen pleister wordt gedragen, is de gebruikster mogelijk niet beschermd tegen zwangerschap. Tegelijkertijd moet dan gedurende 7 dagen een niet-hormonaal anticonceptivum worden gebruikt.

Zoals dat ook geldt voor orale gecombineerde anticonceptiva, neemt de kans op ovulatie toe met elke dag die verstrijkt na de aanbevolen periode waarin geen anticonceptivum wordt gebruikt. Als tijdens een dergelijke verlengde, pleistervrije periode geslachtsgemeenschap heeft plaatsgehad, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat bevruchting is opgetreden.

Wijze van toediening

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

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

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

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

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

Hoe start men met EVRA

Wanneer er gedurende de vorige cyclus geen hormonaal anticonceptivum is gebruikt

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

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

Bij overschakeling van een oraal gecombineerd anticonceptivum

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

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

Bij overschakeling van een methode met uitsluitend progestageen

De vrouw kan op elke dag overschakelen van de minipil (van een implantaat op de dag waarop het wordt verwijderd, van een injecteerbaar middel wanneer de volgende injectie gegeven zou moeten worden), maar gedurende de eerste 7 dagen dient ze een extra anticonceptiemethode te gebruiken.

Na een abortus of miskraam

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

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

Na de bevalling

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

Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

Wat moet u doen wanneer de pleister geheel of gedeeltelijk loslaat

Als de EVRA-pleister geheel of gedeeltelijk loslaat en los blijft, vindt onvoldoende afgifte van het geneesmiddel plaats.

Als een EVRA-pleister zelfs maar gedeeltelijk loslaat

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

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

Wanneer volgende EVRA-pleistervervangdagen worden uitgesteld

Aan het begin van een pleistercyclus (week één/dag 1):

De gebruikster is mogelijk niet beschermd tegen zwangerschap. De gebruikster dient de eerste pleister van de nieuwe cyclus aan te brengen, zodra zij eraan denkt. Er is nu een nieuwe pleister 'vervangdag' en een nieuwe 'dag 1'. Gedurende de eerste 7 dagen van de nieuwe cyclus moet tegelijkertijd een niet-hormonaal anticonceptivum worden gebruikt. Als tijdens een dergelijke verlengde, pleistervrije periode geslachtsgemeenschap heeft plaatsgehad, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat bevruchting heeft plaatsgevonden.

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

- gedurende één of twee dagen (maximaal 48 uur): De gebruikster dient onmiddellijk een nieuwe EVRA-pleister aan te brengen. De volgende EVRA-pleister moet op de gebruikelijke 'vervangdag' worden aangebracht. Wanneer er gedurende de 7 dagen voorafgaand aan de eerste overgeslagen dag van het aanbrengen van de pleister, de pleister correct werd gedragen, hoeft geen extra anticonceptivum te worden gebruikt.
- gedurende meer dan twee dagen (48 uur of langer): De gebruikster is mogelijk niet beschermd tegen zwangerschap. De gebruikster moet stoppen met de huidige anticonceptieve cyclus en onmiddellijk beginnen met een nieuwe cyclus van vier weken door een nieuwe EVRA-pleister aan te brengen. Er is nu een nieuwe 'dag 1' en een nieuwe 'vervangdag'. Gedurende de eerste 7 achtereenvolgende dagen van de nieuwe cyclus moet gelijktijdig een niet-hormonaal anticonceptivum worden gebruikt.
- aan het einde van de cyclus (week vier/dag 22): Als de EVRA-pleister niet aan het begin van week 4 (op dag 22) wordt verwijderd, moet hij zo spoedig mogelijk worden verwijderd. De volgende cyclus dient te beginnen op de gebruikelijke 'vervangdag', d.w.z. de dag na dag 28. Er hoeft geen extra anticonceptivum te worden gebruikt.

Verandering van vervangdag

Om een menstruele periode één cyclus uit te stellen moet de vrouw aan het begin van week 4 (dag 22) weer een pleister aanbrengen en de pleistervrije week dus overslaan. Er kan een doorbraakbloeding of spotting optreden. Na 6 opeenvolgende weken een pleister gedragen te hebben, moet er een pleistervrije periode zijn van 7 dagen. Hierna wordt de normale toepassing van EVRA hervat.

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

In geval van lichte huidirritatie

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

Speciale populaties

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

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

Leverfunctiestoornis: EVRA is niet bestudeerd bij vrouwen met leverfunctiestoornis. EVRA is gecontra-indiceerd bij vrouwen met leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Postmenopauzale vrouwen: EVRA is niet bedoeld voor gebruik als hormoonvervangingstherapie.

Kinderen en adolescenten: omdat er onvoldoende gegevens zijn over de veiligheid en werkzaamheid, wordt EVRA niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

4.3 Contra-indicaties

EVRA mag niet worden gebruikt bij één van de volgende aandoeningen. Wanneer één van deze aandoeningen optreedt tijdens het gebruik van EVRA, dient men onmiddellijk te stoppen met EVRA.

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de hulpstoffen.
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van veneuze trombose, met of zonder de betrokkenheid van longembolie
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van arteriële trombose (b.v. cerebrovasculair accident, myocard-infarct, retinale trombose) of prodromen van trombose (b.v. angina pectoris of transient ischemic attack (TIA))
- Migraine met focaal aura
- De aanwezigheid van ernstige of multipole risicofactor(en) voor het optreden van arteriële trombose:
- Ernstige hypertensie (persisterende waarden ≥ 160 mmHg systolisch of ≥ 100 mmHg diastolisch)
- Diabetes mellitus met vaataandoening
- Familiaire dyslipoproteïnemie
- Mogelijk erfelijke predispositie voor veneuze of arteriële trombose, zoals geactiveerde proteïne- C-(APC-) resistentie, antitrombine-III-deficiëntie, proteïne-C-deficiëntie, proteïne-S-deficiëntie, hyperhomocysteinemie, en antifosfolipide-antilichamen (anticardiolipine-antilichamen, lupus-anticoagulans)
- Bekend of vermoed mammacarcinoom
- Endometriumcarcinoom of andere bekende of vermoede, oestrogeenafhankelijke neoplasie
- Leverfunctiestoornissen samenhangend met een acute of chronische hepatocellulaire aandoening
- Leveradenomen of carcinomen
- Niet-gediagnosticeerde, afwijkende genitale bloedingen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

Wanneer een van de hieronder vermelde condities/risicofactoren aanwezig is, moeten de voordelen van het gebruik van EVRA worden afgewogen tegen de mogelijke risico's voor elke individuele vrouw en deze moeten tevens met de vrouw worden besproken alvorens zij besluit te beginnen met het gebruik van EVRA. In het geval van verslechtering of voor het eerst optreden van een van deze aandoeningen of risicofactoren, moet de vrouw nadrukkelijk worden verteld dat ze contact moet opnemen met haar arts die zal bepalen of er gestopt moet worden met het gebruik ervan.

Trombo-embolische en andere vaataandoeningen

Het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum, waaronder EVRA, brengt een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie) met zich mee, in vergelijking met geen gebruik. Uit epidemiologische studies is gebleken dat de incidentie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij vrouwen zonder andere risicofactoren voor VTE die lage dosissen oestrogenen (<50 microgram ethinylestradiol) gebruiken in gecombineerde anticonceptiva, tussen 20 en 40 gevallen per 100.000 vrouwjaren bedraagt. Deze risicoraming varieert echter volgens de aard van het gebruikte progestageen. Dit is te vergelijken met 5 tot 10 gevallen per 100.000 vrouwjaren voor niet-gebruiksters en 60 gevallen per 100.000 zwangerschappen. VTE is in 1 tot 2% van de gevallen fataal.

Gegevens uit een retrospectieve cohortstudie bij vrouwen in de leeftijd van 15 tot 44 jaar wijzen erop dat de incidentie van VTE bij vrouwen die EVRA gebruiken, verhoogd is in vergelijking met gebruiksters van een levonorgestrelbevattend OC (het zogenaamde 'tweede generatie' OC).

De incidentie was 1,4 maal (95% BI 0,9-2,3) verhoogd bij vrouwen met of zonder andere risicofactoren voor VTE en 1,5 maal (95% BI 0,8-2,7) verhoogd bij vrouwen zonder andere risicofactoren voor VTE.

In epidemiologische studies werd het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva (COC's) ook in verband gebracht met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct, TIA, beroerte).

Bij COC-gebruiksters werd in uitzonderlijk zeldzame gevallen trombose in andere bloedvaten gemeld, b.v. in hepatische, mesenterische, renale, cerebrale of retinale aderen of arteria. Er is geen consensus of het optreden van deze gevallen verband houdt met het gebruik van COC's.

Symptomen van veneuze of arteriële trombose zijn:

- Unilaterale pijn in het been, en/of zwelling
- Plotselinge ernstige pijn in de borst met mogelijke uitstraling naar de linkerarm
- Plotselinge benauwdheid, een plotselinge hoestbui, zonder duidelijke oorzaak
- Elke ongewone, zware, langdurige hoofdpijn
- Plotseling gedeeltelijk of geheel verlies van zicht
- Diplopie
- Onduidelijk praten of afasie
- Duizeligheid; instorten met of zonder focale convulsie
- Zwakte of zeer duidelijke gevoelloosheid die plotseling de ene helft van het lichaam treft
- Motorische stoornissen
- Acute buikpijn

Het risico van veneuze trombo-embolie bij gebruiksters van gecombineerde anticonceptiva neemt toe met:

- Ouder worden
- Een positieve familiale anamnese (b.v. het voorkomen van een veneuze trombo-embolie bij een broer, zus of ouder op relatief jonge leeftijd). Bij het vermoeden van een erfelijke aanleg dient de vrouw te worden verwezen naar een specialist voor advies alvorens een beslissing te nemen over het gebruik van een hormonaal anticonceptivum
- Langdurige immobilisatie, majeure orthopedische heilkundige ingreep, of ernstig trauma. In deze situaties is het raadzaam te stoppen met het gebruik (in geval van electieve chirurgie tenminste 4 weken van te voren) en pas twee weken na volledige hermobilisatie weer te beginnen.
- Obesitas (body-mass index boven 30 kg/m²)
- Mogelijk ook met oppervlakkige tromboflebitis en spataderen. Er is geen consensus over de mogelijke rol van deze condities bij de etiologie van veneuze trombose.

Het risico van arteriële trombo-embolische complicaties bij gebruiksters van gecombineerde anticonceptiva neemt toe met:

- Ouder worden;
- Roken (met zwaarder roken en ouder worden neemt het risico verder toe, vooral bij vrouwen die ouder zijn dan 35);
- Dyslipoproteinemie
- Obesitas (body-mass index boven 30 kg/m²)
- Hypertensie;
- Valvulaire hartziekte;
- Atriale fibrillatie;
- Een positieve familiale anamnese (het voorkomen van arteriële trombose bij een broer, zus of ouder op relatief jonge leeftijd). Bij het vermoeden van een erfelijke aanleg dient de vrouw te worden verwezen naar een specialist voor advies alvorens te starten met een hormonaal anticonceptivum.

Biochemische factoren die indicatief kunnen zijn voor erfelijke of verkregen aanleg voor veneuze of arteriële trombose zijn onder meer geactiveerde proteïne-C (APC)-resistentie, hyperhomocysteinemie, antitrombine-III-deficiëntie, proteïne-C-deficiëntie, proteïne-S-deficiëntie, antifosfolipide-antilichamen (anticardiolipine-antilichamen, lupus-anticoagulans).

Andere medische condities, die in verband zijn gebracht met circulatoire bijwerkingen, omvatten diabetes mellitus, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (b.v. de ziekte van Crohn of ulceratieve colitis).

Het verhoogde risico van trombo-embolie in het puerperium moet overwogen worden (zie rubriek 4.6).

Indien de frequentie of de ernst van de hoofdpijnklachten stijgt (dit kan immers een voorbode zijn van een herseninfarct) kan dit een reden zijn om onmiddellijk te stoppen met het gebruik van gecombineerde anticonceptiva.

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

Tumoren

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

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

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

Andere omstandigheden

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

Medisch onderzoek/consult

Voorafgaand aan het begin of hernieuwd gebruik van EVRA dient een volledige medische anamnese (inclusief familiale anamnese) te worden uitgevoerd en dient zwangerschap te worden uitgesloten. Een bloeddrukmeting en een lichamelijk onderzoek moeten worden uitgevoerd op basis van de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Men dient de vrouw ook te vertellen de bijsluiter zorgvuldig te lezen en zich aan het gegeven advies te houden.

De frequentie en aard van volgende onderzoeken dient te worden gebaseerd op vaste richtlijnen en vervolgens individueel aangepast op basis van een klinische beoordeling.

Men dient vrouwen te waarschuwen dat hormonale anticonceptiva geen bescherming bieden tegen HIV-infecties (AIDS) en andere seksueel overdraagbare ziektes.

Onregelmatige bloedingen

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

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

Preparaten op kruidenbasis die Sint-Janskruid bevatten (*Hypericum perforatum*) mogen niet worden gebruikt tijdens het gebruik van EVRA (zie rubriek 4.5)

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Invloed van andere geneesmiddelen op EVRA

Geneesmiddeleninteracties die leiden tot een verhoogde klaring van geslachtshormonen kunnen leiden tot doorbraakbloeding en falen van hormonale anticonceptie. Dit is vastgesteld met hydantoïnen, barbituraten, primidon, carbamazepine en rifampicine; mogelijk ook met bosentan, oxcarbazepine, topiramaat, felbamaat, ritonavir, griseofulvine, modafinil en fenylbutazon. Het mechanisme van deze interacties schijnt te zijn gebaseerd op de leverenzyminducerende eigenschappen van deze geneesmiddelen. Maximale enzyminductie treedt over het algemeen pas na 2-3 weken op, maar kan minstens 4 weken aanhouden na beëindiging van de therapie.

Het kruidensupplement, Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) mag niet gelijktijdig met EVRA worden gebruikt daar dit mogelijk kan leiden tot een verlies van anticonceptieve werkzaamheid. Er zijn doorbraakbloeding en ongewenste zwangerschappen gemeld. Dit is het gevolg van inductie van metaboliserende enzymen door het Sint-Janskruid. Het inducerende effect kan minstens 2 weken na beëindiging van de behandeling met het Sint-Janskruid aanhouden.

Falen van het anticonceptivum is ook gemeld met antibiotica, zoals ampicilline en tetracycline. Het mechanisme van dit effect is niet duidelijk. Tijdens een farmacokinetisch interactie-onderzoek had orale toediening van tetracyclinehydrochloride, 500 mg vier maal per dag gedurende 3 dagen vóór en 7 dagen tijdens het dragen van een EVRA-pleister geen significante invloed op de farmacokinetiek van norelgestromin of EE.

Vrouwen die worden behandeld met één van deze geneesmiddelen dienen naast EVRA tijdelijk een barrièremethode te gebruiken of een andere anticonceptiemethode te kiezen. Met microsomaal enzyminducerende geneesmiddelen dient de barrièremethode te worden aangewend gedurende de periode van gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen en gedurende 28 dagen na het stoppen hiermee. Vrouwen die worden behandeld met antibiotica (behalve tetracycline) dienen tot 7 dagen na het stoppen de barrièremethode te gebruiken. Wanneer gelijktijdige geneesmiddeltoediening langer duurt dan de pleisterbehandeling van 3 weken, dient men onmiddellijk te starten met een nieuwe behandeling zonder de gebruikelijke pleistervrije periode.

Voor vrouwen die langdurig worden behandeld met leverenzyminducerende middelen dient men een andere anticonceptiemethode te overwegen.

Invloed van EVRA op andere geneesmiddelen

Progestagenen en oestrogenen remmen een verscheidenheid aan P450-enzymen (b.v. CYP 3A4, CYP 2C19) in humane levermicrosomen. Onder de aanbevolen dosering zijn de *in-vivo* concentraties van norelgestromin en zijn metabolieten, zelfs in geval van piekserumspiegels, echter relatief laag in vergelijking met de inhibitieconstante (K_i), hetgeen wijst op een laag potentieel voor klinische interactie. Desondanks wordt artsen geadviseerd om de productinformatie te raadplegen voor aanbevelingen met betrekking tot het gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen, vooral voor stoffen die een smalle therapeutische index hebben en worden gemetaboliseerd door deze enzymen (b.v. cyclosporine).

Als hormonale combinatieanticonceptiva tegelijk worden toegediend met lamotrigine is aangetoond dat er significante dalingen optreden van de lamotrigine-plasmaconcentraties, als gevolg van de inductie van glucuronidatie van lamotrigine. Dit kan de aanvalscntrole verminderen; daarom kan het nodig zijn de dosering van lamotrigine aan te passen.

Laboratoriumtests

Bepaalde endocriene en leverfunctietests en bloedcomponenten kunnen worden beïnvloed door hormonale anticonceptiva:

- Verhoogde protrombine en factoren VII, VIII, IX en X; verlaagde anti-trombine III; verlaagd proteïne S; verhoogde norepinefrine (noradrenaline)-geïndiceerde bloedplaatjesaggregatie.
- Verhoogde thyroxinebindende globuline (TBG) leidend tot verhoogd circulerend totaal schildklierhormoon, gemeten met PBI (aan eiwit gebonden jodium), T4 door kolom- of radio-immuno-assay. Vrije T3-harsopname, wat de verhoogde TBG weergeeft, is verlaagd; vrije T4-concentratie is onveranderd.

Andere bindende proteïnen in het serum zijn mogelijk verhoogd.

Geslachtshormoon-bindende globulinen (SHBG) zijn toegenomen en leiden tot verhoogde spiegels van totale circulerende endogene geslachtssteroïden. De vrije of biologisch actieve geslachtssteroïdenspiegels dalen of blijven gelijk.

Lipoproteïne met hoge dichtheid (HDL-C), totaal cholesterol (Totaal-C), lipoproteïne met lage dichtheid (LDL-C) en triglyceriden kunnen allemaal iets toenemen met EVRA, terwijl de LDL-C/HDL-C ratio onveranderd blijven.

De glucosetolerantie kan verlaagd zijn.

Serumfolaatconcentraties kunnen verlaagd zijn door hormonale anticonceptietherapie. Dit kan van klinisch belang zijn wanneer een vrouw kort na het stoppen met hormonale anticonceptiva zwanger raakt. Alle vrouwen worden nu geadviseerd aanvullend foliumzuur in te nemen indien ze wensen zwanger te worden.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

EVRA is niet geïndiceerd voor gebruik tijdens de zwangerschap.

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

Er zijn voor EVRA geen klinische gegevens beschikbaar over blootgestelde zwangerschappen die conclusies mogelijk maken over de veiligheid ervan tijdens de zwangerschap.

Studies bij dieren hebben reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Op basis van beschikbare gegevens kan een mogelijk risico op het vertonen van mannelijke trekken als gevolg van een te sterke hormonale activiteit niet worden uitgesloten.

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

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

4.8.1 Gegevens uit klinische studies

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

Raming van de frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); onbekend (kan op grond van de beschikbare gegevens niet geraamd worden).

Systeem/ Orgaanklasse	Bijwerkingen in klinische studies				
	Frequentie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen		Schimmelinfectie (alleen vaginaal), vaginale candidose, vulvovaginale schimmelinfectie			
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Vochtretentie, hypercholesterolemie		
Psychische stoornissen		Depressie, veranderde stemming, stemmingswisselingen	Emotionele labiliteit, angst, slapeloosheid, verminderd libido	Huilen, toegenomen libido, huilerigheid	Agressie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid, migraine			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen				Longembolie	

Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid	Opgezette buik, buikpijn, lage buikpijn, hoge buikpijn, braken, diarree			
Lever- en galaandoeningen				Cholecystitis	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Acne, pruritus, huidirritatie	Contactdermatitis, erytheem	Chloasma	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spierspasmen			
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Gevoeligheid van de borsten	Borstongemakken, borstvergroting, borstpijn, dysmenorroe, menorrhagie, metrorragie, baarmoeder-spasme, vaginale afscheiding	Borstaandoeningen, borstcongestie, borstzwelling, fibrocystische borstaandoeningen, galactorroe, premenstrueel syndroom, vaginale hemorragie, vulvovaginale droogte	Genitale afscheiding, menstruele aandoeningen, onregelmatige menstruatie	Polymenorrhoe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Toedieningsplaatserytheem, toedieningsplaatsirritatie, toedieningsplaatspruritus, toedieningsplaatsuitslag, toedieningsplaatsreactie, vermoeidheid, malaise	Toedieningsplaatsdermatitis, toedieningsplaatsverkleuring, toedieningsplaatsovergevoeligheid, toedieningsplaatspijn, toedieningsplaatspapels, toedieningsplaatsblaasjes, veralgemeend oedeem	Toedieningsplaatsurticaria, zwelling	Toedieningsplaatsoedeem
Onderzoeken		Gewichtstoename	Verhoogde bloeddruk, hypertriglyceridemie	Verhoogd cholesterol in het bloed	

4.8.2 Postmarketinggegevens

Bijkomende bijwerkingen die voor het eerst tijdens de postmarketingervaringen met EVRA werden vastgesteld, zijn de volgende:

Infecties en parasitaire aandoeningen

Pustulae op de toedieningsplaats, pustulaire uitslag

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Borstkanker, borstkanker stadium IV, cervixcarcinoom, fibroadenoom van de borst, leveradenoom, hepatische neoplasmata, baarmoederleiomyoom

Immuunsysteem-aandoeningen

Overgevoeligheid

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperglykemie, insulineresistentie
Psychische aandoeningen	Woede, emotionele stoornissen, frustratie
Zenuwstelselaandoeningen	Trombose in de arteria basilaris, hersenstaminfarct, occlusie van de arteria carotis, embolie in de arteria cerebri, occlusie van de arteria cerebri, trombose van de arteria cerebri, hersenbloeding, herseninfarct, hersentrombose, trombose van de vena cerebri, cerebrovasculair accident, embolische beroerte, intracraniale bloeding, hemorragische beroerte, intracraniale trombose van de veneuze sinus, ischemisch herseninfarct, ischemische beroerte, lacunair infarct, migraine met aura, subarachnoïdale bloeding, trombose van de bovenste sinus sagittalis, trombo-embolische beroerte, trombotische beroerte, TIA, trombose van de sinus transversus
Oogaandoeningen	Intolerantie voor contactlenzen
Hartaandoeningen	Acuut myocardinfarct, myocardinfarct
Bloedvataandoeningen	Arteriële trombose, arteriële trombose in de ledematen, trombose van vena axillaris, syndroom van Budd-Chiari, trombose van arteria coronaria, diepe veneuze trombose, embolie, trombose van vena hepatica, hypertensie, hypertensieve crisis, trombose van arteria iliaca, intracardiale thrombus, trombose van vena jugularis, trombose van vena mesenterica, veneuze trombose in bekken, perifere embolie, trombose van vena porta, renale embolie, trombose van vena renalis, occlusie van arteria retinalis, vasculaire trombose van retina, occlusie van vena retinalis, trombose van vena splenica, oppervlakkige thromboflebitis, thromboflebitis, trombose, trombose van vena cava, veneuze trombose, veneuze trombose in de ledematen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Trombose van de arteria pulmonaris, longtrombose
Maagdarmstelselaandoeningen	Colitis
Lever- en galaandoeningen	Cholelithiase, cholestase, leverletsel, cholestatische icterus
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia, angio-oedeem, allergische dermatitis, eczeem, erythema multiforme, erythema nodosum, exfoliatieve uitslag, lichtgevoeligheidsreactie, veralgemeende pruritus, uitslag, erythemateuze uitslag, jeukende uitslag, seborreïsche dermatitis, huidreactie, urticaria
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Amenorroe, massa in de borst, baarmoederhalsdysplasie, hypomenorroe, menometrorragie, oligomenorroe, onderdrukte lactatie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Toedieningsplaatsabces, toedieningsplaatsanesthesie, toedieningsplaatsatrofie, toedieningsplaatsbloeding, toedieningsplaatshematoom, toedieningsplaatsverbranding, toedieningsplaatsafscheiding, toedieningsplaatsongemak, toedieningsplaatsdroogte, toedieningsplaatseczeem, toedieningsplaatserosie, toedieningsplaats-excoriatie, toedieningsplaatsexfoliatie, toedieningsplaatsinduratie, toedieningsplaatsinfectie, toedieningsplaatsontsteking, massa op de toedieningsplaats, nodulus op de toedieningsplaats, toedieningsplaatsgeur, toedieningsplaatsparesthesie, lichtgevoeligheidsreactie op de toedieningsplaats, korstvorming op de toedieningsplaats, litteken op de toedieningsplaats, zwelling van de toedieningsplaats, ulcus op de toedieningsplaats, warmte op de toedieningsplaats, gezichtsoedeem, geïrriteerdheid, gelokaliseerd oedeem, perifere oedeem, pittingoedeem
Onderzoeken	Abnormale cholesterolemie, abnormale glykemie, gedaalde glykemie, stijging van lowdensitylipoproteïnen
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Contactlenzencomplicatie

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: norelgestromin en oestrogeen; ATC-code: G03AA13.

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

Pearl Indices (zie tabel):

Studiegroep	CONT-002 EVRA	CONT-003 EVRA	CONT-003 COC*	CONT-004 EVRA	CONT-004 COC**	Alle patiënten die EVRA kregen
# cycli	10.743	5831	4592	5095	4005	21.669
Totale (ITT) Pearl- index (95% CI)	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)
Falen van methode Pearl-index – falen van methode (95% CI)	0,61 (0,00, 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 voor dag 1-6, 75 µg LNG + 40 µg EE voor dag 7-11, 125 µg LNG + 30 µg EE voor dag 12-21

Verkennde analyses zijn uitgevoerd om vast te stellen of bij de fase-III-onderzoeken (n=3319) de populatiekenmerken leeftijd, ras en lichaamsgewicht in verband stonden met zwangerschap. Deze analyses wezen niet op een samenhang tussen leeftijd of ras en zwangerschap. Wat lichaamsgewicht betreft traden 5 van de 15 zwangerschappen die bij gebruik van EVRA zijn beschreven, op bij vrouwen met een initieel lichaamsgewicht van 90 kg of meer ; een dergelijk lichaamsgewicht kwam voor bij < 3% van de onderzochte populatie. Onder de 90 kg bestond er geen verband tussen lichaamsgewicht en zwangerschap. Hoewel slechts 10-20% van de variabiliteit van de farmacokinetische gegevens kan worden verklaard op grond van het lichaamsgewicht (zie 'Farmacokinetische gegevens' en 'Speciale populaties'), was het grootste deel van de zwangerschappen bij vrouwen van 90 kg en daarboven statistisch significant, wat erop wijst dat EVRA bij dergelijke vrouwen minder effectief is.

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

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

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

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

De resultaten van een onderzoek naar te lang dragen waarbij een enkele EVRA-pleister gedurende 7 en 10 dagen werd gedragen, wijzen erop dat tijdens de extra 3 dagen van de periode waarin een EVRA-pleister werd gedragen (10 dagen), de nagestreefde C_{SS} -waarden voor norelgestromin en

ethinylestradiol gehandhaafd bleven. Deze bevindingen wijzen erop dat de klinische werkzaamheid gehandhaafd zou blijven, ook al wordt de geplande vervanging 2 volle dagen overgeslagen.

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

Na de verwijdering van een pleister was de eliminatiekinetiek van norelgestromin en ethinylestradiol bij alle onderzoeken consistent met halfwaardetijden van respectievelijk ca. 28 en 17 uur. De metabolieten van norelgestromin en ethinylestradiol worden geëlimineerd via de nieren en feces.

Vergelijking van transdermale en orale anticonceptiva

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

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

Invloed van leeftijd, lichaamsgewicht en lichaamsoppervlak

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er blijkt geen bijzonder risico voor mensen te bestaan, gezien de resultaten van conventionele onderzoeken naar veiligheid, farmacologie, toxiciteit van herhaalde doses, genotoxiciteit en carcinogeniciteit. Met betrekking tot de reproductietoxiciteit heeft norelgestromin foetale toxiciteit aangetoond in konijnen, maar de veiligheidsmarge voor dit effect was hoog genoeg. Gegevens over reproductieve toxiciteit van de combinatie van norelgestromin met ethinylestradiol zijn niet beschikbaar. Gegevens voor combinatie van norgestimaat (voorganger van norelgestromin) met ethinylestradiol geven voor vrouwelijke dieren een vermindering van de vruchtbaarheid en

implantatie-efficiëntie (rat), een verhoging van foetale resorptie (rat, konijn) en, bij hoge doses, een vermindering van de levensvatbaarheid en vruchtbaarheid van vrouwelijke nakomelingen (rat). De relevantie van deze gegevens voor menselijke blootstelling is onbekend, daar deze effecten worden beschouwd als gerelateerd aan bekende farmacodynamische of species-specifieke acties.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Onderste laag:

een gepigmenteerde polyethyleen buitenlaag met lage dichtheid, polyester binnenlaag.

Middelste laag:

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

Derde laag:

polyethyleenteraftalaat (PET)-film,
polydimethylsiloxancoating.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Om te voorkomen dat een EVRA-pleister niet goed blijft plakken, mag geen crème, lotion of poeder op het huidgedeelte worden gebracht waar de EVRA-pleister voor transdermaal gebruik zal worden aangebracht.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de originele verpakking om te beschermen tegen licht en vocht.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Primair verpakkingsmateriaal

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

Secundair verpakkingsmateriaal

Elke doos bevat 3, 9 of 18 EVRA-pleisters voor transdermaal gebruik. Elke pleister zit in een afzonderlijk, met folie gevoerd zakje. Deze zakjes zijn per drie in een doorzichtige, geperforeerde plastic film gewikkeld, verpakt in een kartonnen doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Onmiddellijk aanbrengen na verwijdering van het beschermende zakje. Na gebruik bevat de pleister nog aanzienlijke hoeveelheden van de actieve bestanddelen. Achtergebleven hormonale actieve bestanddelen van de pleister kunnen schadelijk zijn indien ze in het waterig milieu terechtkomen. Daarom moet een gebruikte pleister zorgvuldig worden weggegooid. Het plakfolie aan de buitenkant van het zakje moet worden opengetrokken. De gebruikte pleister moet onder het folie worden geplakt met de klevende zijde op het gekleurde vlak. Daarna moet het plakfolie weer worden dichtgevouwen, over de pleister heen. Alle gebruikte of ongebruikte pleisters moeten volgens lokale vereisten worden weggegooid of worden teruggebracht naar de apotheek. Gebruikte pleisters mogen niet door het toilet worden gespoeld of in een afvalsysteem voor vloeibaar afval (bijv. de gootsteen) worden geplaatst.

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

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL N.V.
Turnhoutseweg, 30
B-2340 Beerse
België

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

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

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 22 augustus 2002
Datum van laatste hernieuwing: 22 augustus 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

BIJLAGE II

- A. HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE
VERVAARDIGINGVERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR
HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE
LEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zal jaarlijks PSURS blijven indienen
tenzij anders gespecificeerd door het CHMP.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS MET 3 PLEISTERS
DOOS MET 9 PLEISTERS
DOOS MET 18 PLEISTERS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EVRA pleister voor transdermaal gebruik

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 pleister van 20 cm² bevat: 6 mg norelgestromin en 600 microgram ethinylestradiol

1 pleister geeft 203 microgram norelgestromin en 33,9 microgram ethinylestradiol per 24 uur vrij

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: polyisobutyleen, polybuteen, lauryllactaat, crospovidon, niet-geweven polyester stof

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

3 pleisters voor transdermaal gebruik
9 pleisters voor transdermaal gebruik
18 pleisters voor transdermaal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Transdermaal gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in originele zakje en doos.
Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Spoel gebruikte of ongebruikte pleisters niet door het toilet. Zie de bijsluiters voor instructies voor weggooien.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Registratiehouder:
Janssen-Cilag International N.V.
Turhoutseweg, 30
B-2340 Beerse, België

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

EU/1/02/223/001: 3 pleisters voor transdermaal gebruik
EU/1/02/223/002: 9 pleisters voor transdermaal gebruik
EU/1/02/223/003: 18 pleisters voor transdermaal gebruik

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

EVRA

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN HET ZAKJE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

EVRA pleister voor transdermaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Transdermaal gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. PARTIJNUMMER

Partij:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Bevat 1 pleister voor transdermaal gebruik

6. OVERIGE

Herinneringsstickers

Plak deze stickers op uw kalender
om u eraan te helpen herinneren
wanneer u een pleister moet vervangen

Eerste pleister (week 1)	Tweede pleister (week 2)	Derde pleister (week 3)	<i>Huidige Cyclus</i> Verwijder pleister Nieuwe pleisters halen	<i>Volgende Cyclus</i> Eerste pleister
---	---	--	--	---

Plakfolie voor het weggooien van een gebruikte pleister

Gebruik dit zakje om een gebruikte pleister weg te gooien:

1. trek het plakfolie bij de pijl los
2. plak de klevende kant van de pleister op het gekleurde vlak
3. vouw het plakfolie weer dicht
4. gooi het zakje bij het klein chemisch afval

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKSTER

EVRA pleister voor transdermaal gebruik Norelgestromin en ethinylestradiol

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is EVRA en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u EVRA gebruikt
3. Risico's van het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel
4. Hoe wordt EVRA gebruikt
5. Mogelijke bijwerkingen
6. Hoe bewaart u EVRA
7. Aanvullende informatie

1. WAT IS EVRA EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

De naam van uw geneesmiddel is EVRA pleister voor transdermaal gebruik (transdermaal betekent 'door de huid heen'). In deze bijsluiter wordt gesproken van 'EVRA'. EVRA wordt gebruikt om zwangerschap te voorkomen.

EVRA bevat twee soorten hormonen:

- norelgestromin
- ethinylestradiol

Omdat EVRA twee hormonen bevat, wordt het een 'gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel' genoemd.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U EVRA GEBRUIKT

Gebruik EVRA niet als

- u allergisch (overgevoelig) bent voor norelgestromin, ethinylestradiol of één van de andere bestanddelen van EVRA (deze staan in rubriek 7)
- u ooit een hartaanval heeft gehad of een soort pijn op de borst die 'angina pectoris' wordt genoemd
- u ooit een beroerte heeft gehad of verschijnselen die kunnen leiden tot een beroerte. Dit omvat onder andere een lichte, tijdelijke verlamming (beroerte), zonder blijvende gevolgen
- u een hoge bloeddruk heeft (160/100 mmHg of hoger)
- u suikerziekte heeft met schade aan de bloedvaten
- u hevige hoofdpijn heeft met symptomen ter hoogte van het zenuwstelsel zoals veranderd zicht of een verdoofd gevoel in een bepaald lichaamsdeel ('migraine met focale aura')
- u ooit een bloedstolsel (trombose) heeft gehad in uw benen (diepe veneuze trombose of DVT), of longen (longembolie) of een ander deel van uw lichaam
- u een aandoening heeft die in de familie voorkomt welke de bloedstolling aantast (met de namen 'proteïne C-deficiëntie' of 'proteïne S-deficiëntie')
- u een zeer hoog vetgehalte in uw bloed heeft (cholesterol of triglyceriden)
- u een aandoening heeft die in de familie voorkomt welke het vetgehalte in uw bloed beïnvloedt (met de naam dyslipoproteïnemie)

- u ooit levergezwollen of andere leverproblemen heeft gehad
- u ooit is verteld dat u borstkanker of kanker aan de baarmoeder, baarmoederhals of vagina zou kunnen hebben
- u onverklaarbare vaginale bloedingen heeft.

Als één van de bovenvermelde situaties op u van toepassing is, gebruik EVRA dan niet. Als u er niet zeker van bent, raadpleeg dan uw arts of apotheker voordat u EVRA gebruikt.

Wees extra voorzichtig met EVRA

Medisch onderzoek

Voordat u EVRA gaat gebruiken, moet u eerst naar uw dokter voor een medisch onderzoek.

Raadpleeg uw arts of apotheker voordat u EVRA gaat gebruiken als u één van de volgende aandoeningen heeft of als ze optreden of erger worden terwijl u EVRA gebruikt:

- U weegt 90 kg of meer
- U, of iemand in uw familie, heeft een hoog vetgehalte in het bloed (triglyceriden of cholesterol)
- U heeft een hoge bloeddruk of uw bloeddruk stijgt
- U heeft een bloedstoornis, genaamd porfyrie
- U heeft een immuunsysteemstoornis, bekend als 'SLE' (systemische lupus erythematosus)
- U heeft een bloedziekte die nierschade veroorzaakt, bekend als 'HUS' (hemolytisch uremisch syndroom)
- U heeft gehoorverlies
- U heeft epilepsie of een andere aandoening die toevallen of stuipen (convulsies) veroorzaakt
- U heeft een zenuwstoornis met plotseling optredende lichaamsbewegingen, genaamd 'chorea van Sydenham'
- U heeft suikerziekte
- U heeft een depressie
- U heeft galstenen
- U heeft leverproblemen waarbij de huid en het oogwit geel worden (geelzucht)
- U heeft een ontstekingsziekte van de darm (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa)
- U had huiduitslag met blaren tijdens de zwangerschap ('zwangerschapsherpes' genaamd)
- U heeft 'zwangerschapsvlekken'. Dit zijn geelbruine vlekken, vooral op uw gezicht ('chloasma' genaamd)
- U denkt dat u zwanger zou kunnen zijn.

Als u er niet zeker van bent of het bovenstaande op u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts of apotheker voordat u EVRA gebruikt.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen, waaronder ook kruidenmiddelen.

Sommige geneesmiddelen en kruidenmiddelen kunnen de juiste werking van EVRA verhinderen. Als dit gebeurt zou u zwanger kunnen worden.

Neem contact op met uw arts als u een van de volgende middelen gebruikt:

- Geneesmiddelen tegen hiv-infectie zoals ritonavir
- Geneesmiddelen tegen infecties zoals ampicilline, rifampicine, griseofulvine en tetracycline
- Geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie zoals topiramaat, barbituraten, fenylobutazon, fenytoïne-natrium, carbamazepine, primidon, hydantoïnen, oxcarbazepine en felbamaat
- Bosentan - gebruikt tegen hoge bloeddruk in de longslagaders (pulmonale arteriële hypertensie)
- Modafinil - gebruikt om de stemming te verbeteren
- Sint-janskruid, een kruidenmiddel gebruikt tegen depressie.

Als u een van deze geneesmiddelen gebruikt, kan het zijn dat u een andere betrouwbare anticonceptiemethode moet toepassen (zoals een condoom, pessarium of zaaddodende pasta). Het

verstorende effect van sommige van deze geneesmiddelen kan aanhouden tot 28 dagen nadat u bent gestopt met het gebruik ervan.

Als u lamotrigine gebruikt, een geneesmiddel voor de behandeling van epilepsie, kan het zijn dat EVRA de werking ervan vermindert of tenietdoet. Dit kan het risico op aanvallen (stuipen) verhogen. Het kan zijn dat uw arts de dosis van lamotrigine bij u moet aanpassen. Vraag uw arts of apotheker om advies, voordat u een geneesmiddel gebruikt.

Gebruik van EVRA met voedsel en drank

Het is niet te verwachten dat voedsel of drank invloed heeft op de werking van EVRA.

Zwangerschap en borstvoeding

- Gebruik EVRA niet als u zwanger bent of denkt dat u zwanger zou kunnen zijn
 - Gebruik EVRA niet als u borstvoeding geeft of van plan bent borstvoeding te gaan geven.
- Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel gebruikt terwijl u zwanger bent of borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U mag tijdens het dragen van een EVRA-pleister een auto besturen en machines bedienen.

Seksueel overdraagbare aandoeningen

EVRA biedt geen bescherming tegen een infectie met hiv (aids) of andere seksueel overdraagbare aandoeningen. Dit zijn onder andere chlamydia, genitale herpes, genitale wratten, gonorrhoe, hepatitis B, syfilis. Gebruik altijd condooms om u tegen deze ziekten te beschermen.

Medisch onderzoek

- Als uw bloed of urine onderzocht moet worden, vertel uw arts of degene die uw bloed afneemt of de urine in ontvangst neemt dat u EVRA gebruikt. Dit omdat EVRA de uitslagen van bepaalde testen kan beïnvloeden.

3. RISICO'S VAN HET GEBRUIK VAN EEN GECOMBINEERD HORMONAAL ANTICONCEPTIEMIDDEL

De onderstaande informatie berust op gegevens over combinatie-anticonceptiepillen (combinatiepillen). Omdat EVRA-pleisters voor transdermaal gebruik dezelfde hormonen bevatten als die gebruikt worden in combinatiepillen, is het waarschijnlijk dat EVRA dezelfde risico's met zich meebrengt. Alle combinatie-anticonceptiemiddelen brengen risico's met zich mee die zouden kunnen leiden tot invaliditeit of overlijden.

Er is niet aangetoond dat een pleister voor transdermaal gebruik zoals EVRA veiliger is dan een combinatie-anticonceptiepil die via de mond wordt ingenomen.

Gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen en bloedstolsels (trombose)

Het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen, waaronder EVRA, verhoogt de kans op het krijgen van een trombose (bloedstolsels). Het is mogelijk dat het risico op bloedstolsels in de benen en/of longen met EVRA hoger is dan het risico met combinatie-anticonceptiepillen. Dit risico verandert niet door de duur van het gebruik. Het risico wordt weer normaal een paar maanden nadat u met het middel bent gestopt.

Bloedstolsels kunnen verstopping veroorzaken in een ader of een slagader, wat zou kunnen leiden tot blijvende invaliditeit of overlijden.

- Bloedstolsels kunnen worden gevormd in een ader in uw been (diep veneuze trombose of DVT) en naar de longen worden vervoerd. Dit kan pijn op de borst veroorzaken en zorgen dat u het benauwd krijgt of flauwvalt. Dit heet een longembolie.
- Zeer zelden kunnen bloedstolsels ontstaan in de bloedvaten van het hart (wat een hartaanval veroorzaakt) of in de hersenen (wat een beroerte veroorzaakt).

- In uiterst zeldzame gevallen kunnen zich bloedstolsels voordoen op andere plaatsen zoals de lever, darm, nier of het oog. Bloedstolsels in het oog kunnen blindheid of dubbel zien veroorzaken.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u mogelijke tekenen van een bloedstolsel opmerkt, zoals:

- pijn en/of zwelling in één van beide benen
- pijn op de borst, die kan uitstralen naar de arm
- plotselinge kortademigheid of een plotse hoestbui
- ongebruikelijke, ernstige of langdurige hoofdpijn
- problemen met zien
- moeite met praten of met duidelijk praten
- duizeligheid of flauwvallen
- zwakte of een verdoofd gevoel aan één helft of één deel van het lichaam
- problemen met lopen of iets vasthouden
- plotseling optredende maagpijn

Als u denkt dat u een van deze verschijnselen heeft, neem dat onmiddellijk contact op met uw arts.

Uw kans om een bloedstolsel te krijgen wordt groter:

- naarmate u ouder wordt
- als bloedstolsels in de bloedvaten (aders of slagaders) in uw familie voorkomen
- als u rookt, vooral wanneer u ouder dan 35 bent
- als u vele dagen in bed blijft
- als u veel te zwaar bent
- als u net een baby, miskraam of abortus heeft gehad
- als u een ernstig letsel heeft opgelopen, in het bijzonder een letsel van een been of heup
- als u een zware operatie heeft of moet ondergaan of langdurig het bed moet houden; normaal mag u gedurende twee weken voor en twee weken na een operatie EVRA niet gebruiken
- als u ooit bloedstolsels heeft gehad
- als u een probleem heeft met de vetten in uw bloed (cholesterol of triglyceriden)
- als u een hoge bloeddruk heeft
- als u hartproblemen heeft (problemen met hartkleppen, afwijkend hartritme).

Gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen en kanker

Borstkanker

Borstkanker blijkt vaker voor te komen bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen gebruiken. Het is echter mogelijk dat het gecombineerde hormonale anticonceptiemiddel niet de **oorzaak** is van het vaker voorkomen van borstkanker. Het kan zijn dat vrouwen die gecombineerde hormonale-anticonceptiemiddelen gebruiken vaker onderzocht worden. Dit zou kunnen betekenen dat er een grotere kans is dat de borstkanker wordt ontdekt. Het verhoogde risico neemt na het stoppen met gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen geleidelijk af. Na 10 jaar is de kans hetzelfde als bij mensen die nooit gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen hebben gebruikt.

Baarmoederhalskanker

Kanker van de baarmoederhals blijkt ook vaker voor te komen bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen gebruiken. Dit kan echter andere oorzaken hebben. Dat zijn onder andere een groter aantal sekspartners en seksueel overdraagbare aandoeningen.

Leverkanker

In zeldzame gevallen zijn bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen gebruiken levergezwollen aangetroffen die geen kanker waren. Nog zeldzamer was de vondst van levergezwollen die wel kanker waren. Deze kunnen inwendige bloedingen veroorzaken die leiden tot ernstige pijn rond de maag. **Treedt dit bij u op, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.**

4. HOE WORDT EVRA GEBRUIKT

Gebruik EVRA altijd precies zoals in deze bijsluiter beschreven staat.

- Als u dat niet doet, verhoogt u de kans op zwangerschap.
- Raadpleeg uw arts of apotheker als u iets niet begrijpt
- Zorg dat u altijd niet-hormonale anticonceptiemiddelen (zoals condoms of zaaddodende schuim of pasta) als reservemiddelen achter de hand heeft voor als u de pleister op een verkeerde manier heeft gebruikt.

Besprek met uw arts of u EVRA kunt gebruiken na de geboorte van een baby of na een abortus of miskraam.

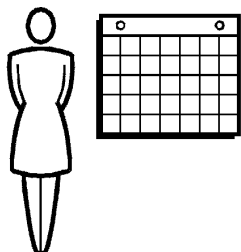
Hoeveel pleister moet u gebruiken

- Week 1, 2 & 3: Plak één pleister op en laat hem precies zeven dagen zitten
- Week 4: Plak deze week **geen** pleister op.

Belangrijke informatie die u moet volgen als u de pleisters gebruikt

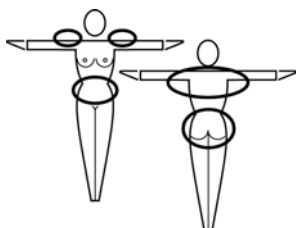
- Vervang EVRA elke week op dezelfde dag. Dit omdat de pleister ontworpen is om gedurende 7 dagen te werken.
- Er mogen niet meer dan 7 pleistervrije dagen achter elkaar zijn.
- U mag maar één pleister tegelijk dragen.
- Breng de pleister niet aan op een huid die rood of geïrriteerd is of waarin een snijwond zit.
- Om hem goed te laten werken moet de pleister stevig aan uw huid hechten.
 - De pleister moet stevig aangedrukt worden tot de randen goed hechten.
 - Doe geen crème, olie, lotion, poeder of make-up op de huid waarop u een pleister wilt aanbrengen of in de buurt van een pleister die u draagt. De pleister zou daardoor los kunnen raken.
- Breng nieuwe pleisters steeds op een andere plaats op uw huid aan. Als u dat niet doet is de kans op irritatie groter.
- Kijk elke dag of de pleister nog goed vastzit.
- Ga door met het gebruiken van de pleisters, ook al heeft u niet vaak gemeenschap.

Hoe moet u de pleister gebruiken:



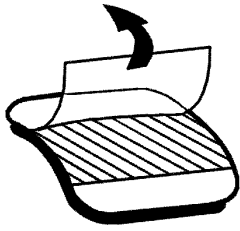
Als u EVRA voor het eerst gaat gebruiken, wacht dan tot de dag waarop uw menstruatie begint.

- Breng de eerste pleister aan gedurende de eerste 24 uur van uw menstruatie.
- Als de pleister na de eerste dag van uw menstruatie wordt opgeplakt, gebruik dan een niet-hormonaal anticonceptiemiddel tot Dag 8, wanneer u uw pleister vervangt.
- **De dag waarop u uw eerste pleister aanbrengt is Dag 1. Uw 'Pleistervervangdag' is elke week op dezelfde dag van de week.**



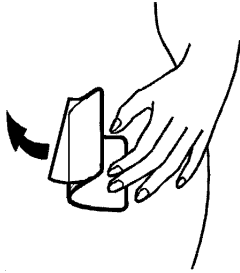
Kies een plaats op uw lichaam om de pleister op aan te brengen.

- Breng uw pleister altijd aan op een schone, droge, onbehaarde huid.
- Plak hem op de bil, buik, de buitenkant van een bovenarm of de bovenkant van de rug, dat zijn plaatsen waarvan hij niet kan worden afgewreven door nauwsluitende kleding.
- **Breng nooit een pleister op uw borsten aan.**



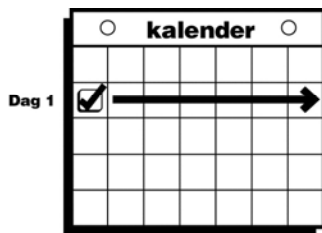
Open met uw vingers het met folie beklede zakje

- Maak het open door het langs de rand open te scheuren (gebruik geen schaar).
- Pak een hoek van de pleister stevig vast en haal hem voorzichtig uit het met folie beklede zakje.
- De pleister heeft een doorzichtige beschermlaag
- **Soms kan een pleister aan de binnenkant van het zakje blijven kleven – pas op dat u niet per ongeluk de doorzichtige laag verwijdert, terwijl u de pleister uit het zakje haalt.**
- Trek vervolgens de helft van de doorzichtige beschermlaag van de pleister af (zie de tekening). Raak het kleverige oppervlak niet aan.



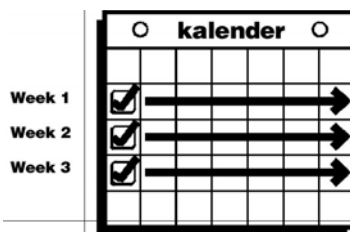
Breng de pleister aan op uw huid

- Verwijder vervolgens de andere helft van de beschermlaag.
- Druk gedurende 10 seconden stevig met uw handpalm op de pleister.
- Zorg ervoor dat de randen goed vastzitten.



Draag de pleister 7 dagen (één week).

- Verwijder de gebruikte pleister op de eerste 'pleistervervangdag', Dag 8.
- Plak onmiddellijk een nieuwe pleister op.

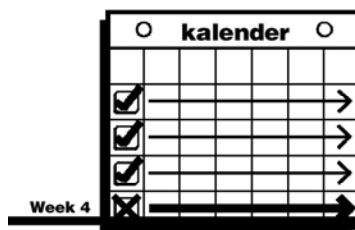


• Op Dag 15 (Week 3) moet u de gebruikte pleister weer verwijderen.

• Plak een nieuwe pleister op.

Nu heeft u in totaal 3 weken een pleister gedragen.

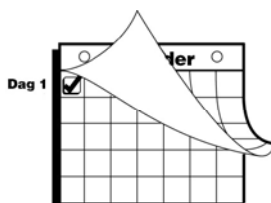
Om irritatie te verhelfen brengt u de nieuwe pleister niet op precies dezelfde plaats op uw huid aan waar de vorige pleister heeft gezeten.



Draag geen pleister in Week 4 (op Dag 22 t/m Dag 28).

• **Tijdens deze periode hoort een bloeding op te treden.**

• Tijdens deze week bent u alleen beschermd tegen zwangerschap als u de volgende pleister op tijd aanbrengt



Voor de volgende cyclus van vier weken

• Breng een nieuwe pleister aan op de gebruikelijke 'pleistervervangdag', de dag na Dag 28

• **Dit moet u doen ongeacht wanneer de bloeding begint of eindigt.**

Als u de 'pleistervervangdag' wilt verschuiven naar een andere dag van de week, bespreek dit dan met uw arts.

Dagelijkse activiteiten terwijl u de pleister draagt

- Normale activiteiten zoals baden, douchen, gebruik van de sauna en sporten mogen geen invloed hebben op de werking van de pleister.
- De pleister is ontworpen om tijdens dergelijke activiteiten op zijn plaats te blijven zitten.
- U dient echter te controleren of de pleister er niet is afgevallen na dit soort activiteiten.

Als u de pleister op een nieuw stukje van uw lichaam moet plakken op een andere dag dan uw 'pleistervervangdag'

Als de pleister irritatie veroorzaakt of last gaat geven:

- kunt u hem verwijderen en vervangen door een nieuwe pleister op een andere plaats tot uw volgende pleistervervangdag.
- Maar u mag maar één pleister tegelijk dragen.

Als u zich moeilijk kunt herinneren wanneer uw pleister vervangen moet worden

- Overleg met uw arts of een andere klinische zorgverlener. Hij of zij kan het vervangen van de pleister wellicht makkelijker voor u maken. Hij of zij kan ook met u overleggen of u beter een andere anticonceptiemethode kunt toepassen.

Als uw pleister loslaat, aan de randen omhoog komt of eraf valt

Binnen één dag (maximaal 24 uur):

- Probeer hem opnieuw op te plakken of breng onmiddellijk een nieuwe pleister aan.
- U heeft dan geen extra anticonceptiemiddel nodig.
- **Uw 'pleistervervangdag' moet gelijk blijven.**
- Probeer een pleister niet opnieuw op te plakken als:
 - hij niet langer kleeft
 - hij aan zichzelf of een ander oppervlak is vastgekleefd
 - er ander materiaal aan is vastgeplakt
 - het de tweede keer is dat hij eerder is losgeraakt of afgevallen.
- Gebruik geen tape of verband om de pleister op zijn plaats te houden.
- Als u de pleister niet opnieuw kunt aanbrengen, breng dan onmiddellijk een nieuwe pleister aan.

Na één dag (24 uur of meer) of als u niet zeker weet hoe lang:

- **Begin onmiddellijk met een nieuwe cyclus van vier weken** door een nieuwe pleister op te plakken.
- U heeft nu een nieuwe Dag 1 en een nieuwe 'pleistervervangdag'.
- U moet gedurende de eerste week van de nieuwe cyclus bovendien voor de zekerheid een extra niet-hormonaal anticonceptiemiddel gebruiken.

Als u deze instructies niet opvolgt, kunt u zwanger raken.

Als u bent vergeten een pleister te vervangen

Aan het begin van een pleistercyclus (Week 1 (Dag 1):

Als u vergeet uw pleister aan te brengen, **loopt u een zeer grote kans zwanger te raken.**

- U moet gedurende één week een extra anticonceptiemiddel gebruiken.
- Breng de eerste pleister van de nieuwe cyclus aan zodra u eraan denkt.
- U heeft nu een nieuwe 'pleistervervangdag' en een nieuwe Dag 1.

In het midden van uw pleistercyclus (Week 2 of Week 3):

Als u gedurende **één of twee dagen** (maximaal 48 uur) bent vergeten een pleister te vervangen:

- U moet een nieuwe pleister aanbrengen zodra u eraan denkt.
- Breng uw volgende pleister aan op uw normale 'pleistervervangdag'.

Er is dan geen extra anticonceptiemiddel nodig.

Gedurende meer dan 2 dagen (48 uur of meer):

- Als u **meer dan 2 dagen** uw pleister vergeet te wisselen, **kunt u zwanger raken.**
- Begin met een nieuwe cyclus van vier weken, zodra u eraan denkt, door een nieuwe pleister aan te brengen.

- U heeft nu een andere ‘pleistervervangdag’ en een nieuwe Dag 1.
- U moet gedurende de eerste week van de nieuwe cyclus een extra anticonceptiemiddel gebruiken.

Aan het einde van uw pleistercyclus (Week 4):

Als u bent vergeten een pleister te verwijderen:

- Verwijder deze zodra u eraan denkt.
- Begin met de volgende cyclus op de gebruikelijke ‘pleistervervangdag’, de dag volgend op Dag 28. Er is dan geen extra anticonceptiemiddel nodig.

Als u overschakelt van een orale anticonceptiepil naar EVRA

Wanneer u overschakelt van een orale anticonceptiepil naar EVRA:

- Wacht tot uw bloeding (‘menstruatie’) is begonnen.
- Breng uw eerste pleister tijdens de eerste 24 uur van uw ‘menstruatie’ aan.

Als de pleister na Dag 1 van uw menstruatie is aangebracht, dient u:

- een niet-hormonaal anticonceptiemiddel te gebruiken tot Dag 8, wanneer u uw pleister vervangt.

Als u geen bloeding heeft gehad binnen 5 dagen na het innemen van de laatste anticonceptiepil, neem dan contact op met uw arts voordat u met EVRA begint.

Als u van de minipil overschakelt op EVRA

- U kunt elke dag na het stoppen met de minipil starten met EVRA.
- Breng de pleister de eerste dag na het stoppen met de minipil aan.
- Gebruik een niet-hormonaal anticonceptiemiddel tot Dag 8, wanneer u uw pleister vervangt.

Als uw bloedverlies wegblijft of onregelmatig is bij gebruik van EVRA

EVRA kan onverwacht bloedverlies of bloeddruppels (‘spotting’) uit de vagina veroorzaken in de weken dat u de pleisters draagt.

- Dit stopt gewoonlijk na de eerste paar cycli.
- Verkeerd gebruik van de pleisters kan ook spotting en licht bloedverlies veroorzaken.
- Ga door met het gebruik van EVRA en als de bloedingen aanhouden na de eerste drie cycli, overleg dan met uw arts of apotheker.

Als u geen bloeding krijgt tijdens de EVRA-vrije week (Week 4), moet u toch een nieuwe pleister opplakken op uw gebruikelijke ‘pleistervervangdag’.

- Als u EVRA correct heeft gebruikt en geen bloedverlies krijgt, betekent dit niet noodzakelijkerwijs dat u in verwachting bent.
- Als u echter twee keer achter elkaar geen bloeding krijgt, neem dan contact op met uw arts of apotheker, omdat u in verwachting kunt zijn.

Wat u moet doen als u meer EVRA-pleister tegelijk draagt

Verwijder de pleisters en neem onmiddellijk contact op met een arts.

Het gebruik van te veel pleisters kan de volgende gevolgen hebben:

- misselijkheid en braken
- onttrekkingsbloeding.

Als u stopt met het gebruik van EVRA

U kunt onregelmatige of hele lichte bloedingen krijgen of de bloedingen kunnen wegblijven. Dit gebeurt meestal in de eerste 3 maanden en vooral als uw menstratiecyclus niet regelmatig was voordat u begon met het gebruik van EVRA. Als u verdere vragen heeft over het gebruik van dit middel stel die dan aan uw arts of apotheker.

5. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan EVRA bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Informeer uw arts als u bijwerkingen opmerkt. Als u denkt dat bij u een ernstige bijwerking optreedt tijdens het gebruik van EVRA, verwijder dan de pleister en bespreek het onmiddellijk met uw arts of apotheker. U dient intussen een andere anticonceptiemethode toe te passen.

Ernstige bijwerkingen die in verband worden gebracht met gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen staan hiervoor beschreven in rubriek 3 ('Risico's van het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel'). Lees deze rubriek voor aanvullende informatie.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (bij meer dan 1 op de 10 vrouwen):

- Hoofdpijn
- Misselijkheid (nausea)
- Gevoelige borsten.

Vaak voorkomende bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 10 vrouwen):

- Vaginale gistinfectie, soms candida genoemd
- Stemmingsproblemen zoals neerslachtigheid, verandering in stemming of stemmingswisselingen
- Duizeligheid
- Migraine
- Maagpijn of opgezwollen gevoel
- Braken of diarree
- Puistjes (acne), jeukende huid of geïrriteerde huid
- Spiertrekkingen
- Pijnlijke of vergrote borsten
- Baarmoederkrampen, pijnlijke of zware 'menstruaties' (onttrekkingsbloedingen), tussentijdse bloedingen of vochtafscheiding uit de vagina
- Problemen waar de pleister op de huid heeft gezeten (zoals roodheid, irritatie, jeuk of uitslag)
- Vermoeidheid of zich niet lekker voelen
- Gewichtstoename.

Soms voorkomende bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 100 vrouwen):

- Zwelling doordat het lichaam vocht vasthoudt
- Hoge vetgehaltenes in het bloed (zoals cholesterol of triglyceriden)
- Onbeheersbare emoties
- Angst
- Slaapproblemen (slapeloosheid)
- Minder belangstelling voor seks
- Huiduitslag, rode huid
- Gezwollen borsten, knobbeltjes in de borsten of ongewone melkafscheiding
- Premenstrueel syndroom
- Bloeding uit de vagina of droge vagina
- Problemen waar de pleister op de huid heeft gezeten (zoals zwelling, verkleurde huid, pijn, vlekjes, blaasjes of een overgevoelige huid)
- Zwelling
- Verhoging van de bloeddruk.

Zelden voorkomende bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 1000 vrouwen):

- Ongewoon huilen
- Toegenomen belangstelling voor seks
- Bloedstolsel in de long
- Ontsteking van de galblaas
- Geelbruine pigmentvlekken in het gezicht
- Onregelmatige bloedingen
- Huiduitslag met galbultjes waar de pleister op de huid heeft gezeten
- Verhoging van cholesterolgehalte.

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 10.000 vrouwen):

- Agressie
- Meer bloedingen dan normaal.

Andere bijwerkingen zijn:

- Andere problemen waar de pleister op de huid heeft gezeten, huidreacties of allergische reacties
- Goedaardige gezwellen (geen kanker) in uw borst of lever
- Borst-, baarmoederhals- of leverkanker
- Bindweefselvorming in de baarmoeder
- Afwijkende gehalten van suiker, cholesterol of insuline in het bloed
- Bloedstolsels, verstopte slagaders, hartaanval of beroerte
- Problemen met het dragen van contactlenzen
- Hoge bloeddruk
- Ontsteking van de dikke darm (colon)
- Galstenen of verstopping van de galafvoergang
- Geel worden van de huid en van het oogwit
- Haaruitval
- Gevoeligheid voor zonlicht
- Minder vaak optredende, lichte of wegblijven van bloedingen
- Woede, prikkelbaar of gefrustreerd gevoel.

Als uw maag in de war is

- De hoeveelheid hormonen die u uit EVRA krijgt worden normaal gesproken niet beïnvloed door overgeven (braken) of diarree.
- U hoeft geen extra anticonceptie toe te passen als uw maag in de war is.

Tijdens de eerste 3 cycli kunt u last hebben van spotting of licht bloedverlies of van gevoelige borsten of van misselijkheid. Het probleem verdwijnt gewoonlijk vanzelf, maar als dat niet het geval is, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

6. HOE BEWAART U EVRA

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Gebruik EVRA niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Gebruikte pleisters bevatten nog steeds wat actieve hormonen. Om het milieu te beschermen, moeten ze zorgvuldig worden weggegooid. Om een gebruikte pleister weg te gooien moet u:

- de weggoosticker op de buitenzijde van het zakje lostrekken
- de gebruikte pleister zodanig op de weggoosticker plaatsen zodat de klevende kant op het donkere vlak zit
- de sticker dichtvouwen zodat de pleister erin zit en weggoaien, buiten het bereik van kinderen.

Gebruikte pleisters dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met pleisters moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

7. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat EVRA

De **werkzame bestanddelen** in EVRA zijn norelgestromin 6 mg en ethinylestradiol 600 microgram. De werkzame bestanddelen worden gedurende 7 dagen afgegeven waarbij elke 24 uur gemiddeld 203 microgram norelgestromin en 34 microgram ethinylestradiol wordt afgegeven.

De **andere bestanddelen** in de pleister zijn polyisobutyleen, polybuteen, crospovidon, niet-geweven polyester stof en lauryllactaat.

Hoe ziet EVRA er uit en wat is de inhoud van de verpakking

EVRA is een dunne, beige pleister voor transdermaal gebruik (afgifte door de huid). Na verwijdering van de doorzichtige, plastic beschermlaag moet de kleverige kant op de huid worden aangebracht. EVRA is verkrijgbaar in dozen met 3, 9 of 18 pleisters. Elke pleister zit in een afzonderlijk met folie bekleed zakje. Deze zakjes zijn per drie in een doorzichtige, geperforeerde plastic film gewikkeld.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, België.

Fabrikant: Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, Beerse B-2340, België.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.
Roderveldlaan 1
B-2600 Berchem
Tél/Tel: + 32 3 280 54 11

Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.
Roderveldlaan 1
B-2600 Berchem
Tél: +32 3 280 54 11

България

Johnson & Johnson d.o.o.
Бизнес Парк София,
Младост 4, сграда 4, етаж 3
София 1715
Тел.: +359 2 489 94 00 (05)

Magyarország

JANSSEN-CILAG Kft.
H-2045 Törökbálint, Tó Park
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

Nederland

JANSSEN-CILAG B.V.
Postbus 90240
NL-5000 LT Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Raiffeisenstr. 8
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137-955- 955

Norge

JANSSEN-CILAG A.S.
Hoffsveien 1 D
N- 0275 Oslo
Tlf: + 47 24 12 65 00

Eesti

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

Ελλάδα

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική
A.E.B.E.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 61 40 061

España

JANSSEN-CILAG, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
Campo de las Naciones
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
Tel: 0800 25 50 75 or
+ 33 1 55 00 44 44

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
7 Ανδροκλέους
CY-1060 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 755 214

Österreich

JANSSEN-CILAG Pharma GmbH.
Pfarrgasse 75
A-1232 Wien
Tel:+43 1 610 300

Polska

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

Portugal

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

România

Johnson & Johnson d.o.o. Rep.Office Janssen-
Cilag
Str. Tipogrfileor nr.11 - 15
013714Bucureşti
Tel: +4 0212071800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000, Ljubljana
Tel. + 386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson&Johnson s.r.o.
Plynárenská 7/B
SK- 824 78 Bratislava 26
tel. +421 233 552 600

Suomi/Finland

JANSSEN-CILAG OY
Metsänneidonkuja/Skogsjungfrugränden 8
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 9 4155 5300

Sverige

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

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
filiāle Latvijā
Matrožu iela 15
Rīga, LV-1048
Tel: + 371 678 93561

United Kingdom

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

Lietuva

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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.