



## Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego na temat przezskórnej antykoncepcji hormonalnej

---

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w składzie:

- **Romuald Dębski** (Warszawa)
- **Agata Karowicz-Bilińska** (Łódź)
- **Jan Kotarski** (Lublin)
- **Rafał Kurzawa** (Szczecin)
- **Ewa Nowak-Markwitz** (Poznań)
- **Leszek Pawelczyk** (Poznań)
- **Tomasz Paszkowski** (Lublin)
- **Ryszard Poręba** (Tychy)
- **Marek Spaczyński** (Poznań)

na posiedzeniu dnia 17 grudnia 2009 r. szczegółowo przeanalizował dostępną literaturę przedmiotu poświęconą przezskórnej antykoncepcji hormonalnej.

Stanowisko przedstawia stan wiedzy na w/w temat na dzień przeprowadzenia analizy. Zespół ekspertów zastrzega sobie prawo do aktualizacji niniejszego stanowiska w przypadku pojawienia się nowych istotnych doniesień naukowych.

Transdermalny system antykoncepcyjny jest jedną z metod kontroli płodności przy użyciu hormonów steroidowych. Jest to stosunkowo nowa metoda – plaster antykoncepcyjny złożony z 6mg norelgestrominu oraz 0,75mg etynyloestradiolu (Ortho EVRA™) uzyskał zezwolenie urzędu kontroli leków i żywności (FDA) oraz został wprowadzony do sprzedaży w Stanach Zjednoczonych pod koniec 2001 roku.

Na Polskim rynku transdermalny system antykoncepcyjny dostępny jest od 2004 r. Obecnie jedynym preparatem zarejestrowanym w Europie, w tym także w Polsce jest preparat Evra™. Zawiera on o 25% mniejszą dawkę etynyloestradiolu (0,60mg) w porównaniu z systemem przezskórnym występującym na rynku amerykańskim, natomiast dawka norelgestrominu jest taka sama (6mg).

Stanowisko Zespołu Ekspertów PTG na temat przeskórnej antykoncepcji hormonalnej.

## Budowa i mechanizm działania

Plaster antykoncepcyjny jest plastrem typu matrycowego składający się z trzech warstw. Najbardziej zewnętrzna, zbudowana z elastycznej błony poliesterowej, zapewnia wodoodporność plastra. Pod nią znajduje się kluczowa warstwa zawierająca hormony oraz rodzaj kleju zapewniającego adhezję całego systemu. Trzecia powłoka natomiast stanowi ochronę dla warstwy uwalniającej substancje czynne i jest usuwana tuż przed aplikacją. Działanie systemu transdermalnego polega na ciągłym uwalnianiu do organizmu hormonów z plastra przyklepionego bezpośrednio na skórę. Plaster antykoncepcyjny jest to kolejny środek z grupy dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej o nowatorskim sposobie aplikacji hormonów.

Mechanizm działania plastra, podobnie jak w przypadku antykoncepcji doustnej, oparty jest na zapobieganiu owulacji, powodowaniu zmian w składzie śluzu szyjkowego utrudniając tym samym prawidłową migrację plemników oraz powodowaniu zmian w błonie śluzowej macicy.

## Skuteczność i *compliance*

Jednym z najważniejszych parametrów charakteryzujących metodę antykoncepcji jest jej skuteczność określana wskaźnikiem Pearl'a. Z definicji, jest to liczba niepożądanych ciąż wśród 100 kobiet stosujących daną metodę antykoncepcyjną przez rok. Przy bezbłędnym stosowaniu tej metody wskaźnik Pearl'a dla doustnej hormonalnej antykoncepcji jest bardzo niski i wynosi około 0,3. Praktycznie jednak przy uwzględnieniu błędów kobiety osiągnąć on może nawet wartość 6,0, co odzwierciedla uzależnienie realnej skuteczności antykoncepcji doustnej od tego czy pacjentka przyjmuje tabletki ściśle według zaleceń. Przeprowadzono badania wskazujące, iż 10-30% kobiet zapomina o wzięciu do 3 tabletek w jednym cyklu. Oczywiście jest, że ryzyko zajścia w ciążę rośnie wraz z liczbą popełnianych błędów, czyli z niewłaściwym stosowaniem danej metody. Trzeba zaznaczyć, że zgodność przyjmowania leków przez chorego z przepisaniem schematem terapeutycznym, jest jednym z najważniejszych elementów efektywności leczenia. W piśmiennictwie anglojęzycznym opisuje się to terminem *compliance* lub *adherence*. W znaczeniu praktycznym przekłada się to na dwa aspekty: akceptację (*acceptability*) i kontynuację (*continuance*) przez pacjenta zaleconego przez lekarza sposobu leczenia. W ostatnim czasie opublikowano wyniki szeregu badań, mających na celu ocenę *compliance* wśród pacjentek stosujących różne metody antykoncepcji. W grupie 3319 kobiet stosujących dwuskładnikową antykoncepcję hormonalną w formie doustnej lub przeskórnej, procent pacjentek nie popełniających błędów podczas terapii, wśród stosujących plastry był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu do kobiet stosujących preparaty doustne (88,7% vs 79,2%). Odsetek kobiet nie popełniających błędów podczas terapii przeskórnej niezależnie od grupy wiekowej, stale utrzymywał się na wysokim poziomie (około 89,6-91,8%), w odróżnieniu od kobiet stosujących antykoncepcję doustną, w której to grupie bezbłędne stosowanie tabletki było zależne od wieku pacjentki i miało miejsce znamienne rzadziej w grupie kobiet młodszych (67,7% w wieku 18-20 lat; do  $\geq 80\%$  w wieku  $\geq 30$  lat).

W piśmiennictwie przedmiotu znajdują się również doniesienia wskazujące na to, że w przypadku antykoncepcji transdermalnej w każdej grupie wiekowej, ilość zaistniałych ciąż w trakcie stosowania tej metody jest nieco niższa niż wśród kobiet stosujących tabletki. Wynika to niewątpliwie z mniejszego ryzyka błędów pacjentki przy aplikacji plastra raz w tygodniu w porównaniu z codziennym przyjmowaniem tabletek.

Z uwagi na farmakokinetykę pozostającą w związku z drogą podania, systemy transdermalne mają wiele zalet. Naklejony na skórę plaster pozwala na utrzymanie stężenia hormonów w surowicy na pożądanej wartości od drugiego dnia po jego przyklejeniu, aż do siedmiu dni jego pozostawiania na skórze. Kiedy plaster zostaje zdjęty po 7 dniach, stężenie hormonów spada do wartości śladowych dopiero w 10 dniu od dnia aplikacji. Taki profil zmian stężeń zastosowanych w plastrze substancji czynnych zasadniczo różni się od codziennych szczytów i spadków stężeń hormonów w surowicy pacjentek przyjmujących preparaty doustne, kiedy to stężenie hormonów spada szybko po zaprzestaniu stosowania co w przypadku błędu (zapomnienia przyjęcia kolejnej tabletki) może prowadzić do niepożądanego ciąży. Taka sytuacja jest zdecydowanie mniej prawdopodobna u kobiet stosujących antykoncepcję transdermalną, ponieważ nawet jeśli pacjentka zapomni wymienić plaster, stężenie terapeutyczne utrzymuje się jeszcze przez kolejne dni na skutek uwalniania leku z niewymienionego plastra. To daje dwa dni tzw. względnego bezpieczeństwa w porównaniu z 12 godzinami przy stosowaniu tabletek.

Właściwe przyleganie plastra jest warunkiem skuteczności tej formy antykoncepcji, właściwej kontroli cyklu oraz zadowolenia pacjentki. W badaniach przeprowadzonych na dużej grupie kobiet stosujących transdermalne systemy antykoncepcyjne w zróżnicowanych warunkach (pobyty w saunie, opalanie, intensywne ćwiczenia fizyczne, ciepłe i zimne kąpiele itp.) jedynie 4,7% plastrów musiało zostać zmienione ze względu na ich całkowite (2,9%) lub częściowe (1,8%) odklejenie. Nie zaobserwowano różnic w odsetku plastrów, które uległy odklejeniu w zależności od strefy klimatycznej czy stylu życia pacjentek. Jednak, w celu zapewnienia odpowiedniej skuteczności działania tego systemu, konieczne jest ściśle stosowanie się do zasad ich użytkowania zawartych w ulotce załączonej do leku, szczególnie w odniesieniu do naklejania plastra na czystą i suchą skórę.

Stosunkowo częstym problemem, który obniża skuteczność antykoncepcyjną doustnych metod hormonalnych, są wymioty lub/i biegunka. W przypadku metody przeskórnej to ryzyko nie występuje, ponieważ w odniesieniu do systemów transdermalnych droga podania substancji czynnych omija układ pokarmowy. Ominięcie tzw. „pierwszego przejścia wątrobowego” daje także inne korzyści np. w zakresie wpływu na biodostępność wolnych androgenów.

Zbiorcza analiza danych klinicznych dowodzi, że wiek, rasa oraz masa ciała poniżej 90 kg nie mają wpływu na skuteczność antykoncepcyjną systemów transdermalnych. Trzeba pamiętać, że skuteczność ta jest obniżona u kobiet o masie ciała równej i większej niż 90kg, dlatego w tych przypadkach zaleca się stosowanie innej niż plastry metody antykoncepcyjnej.

Stanowisko Zespołu Ekspertów PTG na temat przeskórnej antykoncepcji hormonalnej.

## Działania niepożądane

Działania niepożądane związane ze stosowaniem przeskórnych systemów antykoncepcyjnych właściwie nie różnią się od objawów występujących w związku ze stosowaniem preparatów doustnych. Należą do nich przede wszystkim bóle piersi, bóle głowy, nudności oraz spadek popędu seksualnego. Metaanaliza badań klinicznych porównująca systemy przeskórnej antykoncepcji, krążki dopochwowe oraz doustne środki antykoncepcyjne przeprowadzona zgodnie z metodyką przyjętą przez *Cochrane Collaboration* (dostępna w *Cochrane Library*) wykazała, że w przypadkach wystąpienia u pacjentek stosujących system przeskórny bólów piersi, bolesnych miesiączek, nudności, wymiotów lub plamienia w środku cyklu, objawy te na ogół nie są silnie wyrażone, ustępują zwykle samoistnie u większości kobiet po 2-3 cyklach i rzadko wpływają na pozytywne odczucia pacjentek odnośnie komfortu stosowania tej metody antykoncepcji. Spośród wymienionych wyżej objawów niepożądanych najlepiej udokumentowana różnica między plasterem a tabletką dotyczy bólów piersi w pierwszych cyklach po wdrożeniu antykoncepcji hormonalnej, które znamienne częściej występują u pacjentek stosujących plaster. Warto podkreślić, że wyniki tych analiz porównawczych dotyczyły plastra o wyższej zawartości etynyloestradiolu aniżeli produkt obecny na rynku polskim.

Sporadycznie objawem niepożądanym stosowania plastra antykoncepcyjnego mogą być miejscowe zmiany uczuleniowe na skórze. Mają one zwykle charakter łagodny do umiarkowanego, nie są groźne i rzadko są powodem rezygnacji z dalszego stosowania plastra – jedynie 2,6% kobiet przerywa stosowanie plastrów z tego powodu.

Kolejnym istotnym problemem często rozpatrywanym jako działanie uboczne antykoncepcji hormonalnej jest wzrost masy ciała. Obawa o zmianę sylwetki może być powodem nie podjęcia hormonalnej antykoncepcji przez kobietę bądź też wczesnej rezygnacji z jej kontynuowania. Zbiorcza analiza danych z 3 badań klinicznych pokazuje, że u jedynie 2,2% kobiet stosujących transdermalne systemy antykoncepcyjne przez okres 13 miesięcy zaobserwowano wzrost masy ciała >10%, natomiast u 1,4% miał miejsce spadek masy ciała >10%. W innym badaniu porównującym plastry antykoncepcyjne oraz tabletki zawierające 50/75/15 µg lewonorgestrelu oraz 30/40/30 µg EE, w obu grupach średni przyrost masy ciała wynosił 0,41 kg w czasie 13 miesięcy, natomiast liczba pacjentek u których zaobserwowano spadek bądź przyrost masy ciała w granicach 5% wyjściowej masy ciała była porównywalna. Uaktualniony w 2008 r. przez *Cochrane Collaboration* przegląd systematyczny nie wykazał związku pomiędzy stosowaniem przeskórnej ani doustnej antykoncepcji hormonalnej a wzrostem masy ciała.

## Profil bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej przede wszystkim w odniesieniu do zmian w układzie sercowo-naczyniowym był przedmiotem licznych badań i opracowań. Wiadomo, że metoda ta powoduje wzrost ryzyka wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej ze względu na prozakrzepowe działanie etynyloestradiolu nasilane w niektórych

preparatach przez działanie progestagenu. Trzeba pamiętać jednak, że siła niekorzystnego wpływu progestagenów znacząco różni się w zależności od preparatu - dezogestrel i gestoden wykazują działanie prozakrzepowe w stopniu większym niż lewonorgestrel bądź też norgestimát (którego wątrobowym metabolitem jest obecny w plastrze – norelgestromin). Spore emocje towarzyszyły w ostatnim czasie dyskusji na temat wpływu drogi podawania antykoncepcji hormonalnej na ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej. Utrwalony w odniesieniu do hormonalnej terapii menopauzalnej pogląd, że omińnięcie przejścia hormonów przez wątrobę skutkuje zmniejszoną indukcją przez estrogeny czynników prokoagulacyjnych, dostarcza argumentu na przewagę przeskórnej drogi podania hormonów. Interpolacja tego poglądu do obszaru antykoncepcji hormonalnej stała się mniej oczywista od kiedy na początku 2008 roku w prasie amerykańskiej pojawiły się doniesienia o podwyższonym ryzyku powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących plaster antykoncepcyjny występujący na tamym rynku pod nazwą Ortho Evra™ w porównaniu z pacjentkami stosującymi antykoncepcję doustną. Dyskusja ta rozpoczęła się od próby interpretacji klinicznej wyników badań nad farmakokinetyką etynyloestradiolu (EE) w zależności od drogi podania. Rezultaty seryjnych pomiarów stężeń EE w surowicy pacjentek posiadających na skórze plaster antykoncepcyjny zawierający 0,75 mg EE oraz 6 mg norelgestrominu w porównaniu z analogicznymi badaniami kobiet stosujących preparaty doustne zawierające 35 µg EE oraz 250 µg norgestimatu wykazały, że całkowite narażenie tkanek na EE jest o 55-60% większe w przypadku plastra niż tabletki. Co ciekawe, to samo badanie wykazało, że maksymalne stężenie EE w surowicy jest w przypadku tabletki z 35 µg EE o 37% wyższe aniżeli po naklejeniu plastra zawierającego 0,75 mg EE. Farmakodynamika progestagenu zawartego w tabletki i plastrze (który jest w istocie identyczny) wykazywała mało nasilone różnice, dlatego problem ewentualnego zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych antykoncepcji transdermalnej rozpatrywany jest w kontekście większej ekspozycji na EE a nie progestagen. Zresztą jak dowodzą niedawno opublikowane wyniki badań Jick i wsp. norgestimát jest progestagenem względnie bezpiecznym dla żył. W rezultacie przeprowadzenia opisanych wyżej badań laboratoryjnych amerykańska firma Ortho McNeil odpowiedzialna za produkt Ortho Evra™ w listopadzie 2005 r. uzupełniła ulotkę załączoną do leku o informację nt. zwiększonej ekspozycji na etynyloestradiol u kobiet stosujących plaster antykoncepcyjny z 0,75 mg EE w porównaniu z użytkowniczkami tabletek zawierających 35 µg EE. Warto jednak przypomnieć, że w badaniach klinicznych poprzedzających wprowadzenie na rynek plastra Ortho Evra™, w grupie 3330 użytkowniczek, leczonych kumulacyjnie przez sumarycznie 1800 lat (22 176 cykli), zanotowano tylko jeden przypadek idiopatycznej żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) oraz jeden przypadek pooperacyjnej ŻChZZ. Z uwagi na małą liczebność badanej populacji niemożliwa była dokładna ocena ryzyka tego rzadkiego działania niepożądanego, jak i wiarygodne, ilościowe porównanie z innymi rodzajami antykoncepcji hormonalnej. Dlatego też aby w sposób jednoznaczny odpowiedzieć na pytanie czy wyniki badań farmakodynamicznych przekładają się na faktycznie zwiększone ryzyko ŻChZZ wśród użytkowniczek plastra antykoncepcyjnego, producent tego leku zlecił przeprowadzenie badań, które zrealizowały niezależnie od siebie dwa zespoły

Stanowisko Zespołu Ekspertów PTG na temat przeskórnej antykoncepcji hormonalnej.

badawcze: *Boston Collaborative Drug Surveillance Program* oraz *i3 Ingenix*. Oba zespoły badawcze uzyskały rozbieżne wyniki. Badacze z zespołu bostońskiego wnioskuje, że ryzyko ŻChZZ w przypadku stosowania plastra antykoncepcyjnego z 0,75mg EE jest podobne do ryzyka związanego ze stosowaniem tabletki antykoncepcyjnej zawierającej 35µg EE i norgestimat, natomiast badanie przeprowadzone przez grupę badawczą *i3 Ingenix* wykazało około 2-krotny wzrost ryzyka ŻChZZ u użytkowniczek plastra z 0,75mg EE w porównaniu z kobietami przyjmującymi 35µg tabletki antykoncepcyjne z norgestimatem. Ponieważ niezależne, prawidłowo wykonane metodologicznie badania doprowadziły do przeciwstawnych wniosków, stwierdzono, że jest to wynikiem zmienności międzyosobniczej we wchłanianiu EE z plastra i tabletki.

Nie należy zapominać, że podstawowymi czynnikami ryzyka wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej nie jest stosowanie antykoncepcji hormonalnej ale wiek, brak ruchu, nadciśnienie, otyłość, cukrzyca, przewlekła niewydolność żylna (żylaki), palenie tytoniu i wrodzona oporność na aktywowane białko C (mutacja czynnika V typu Leiden). Ryzyko względne wystąpienia ŻChZZ u kobiet obarczonych w/w czynnikami predysponującymi wzrasta od 2 do 4 razy. Zastosowanie dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej (niezależnie od drogi podania) u pacjentki obciążonej czynnikami ryzyka powinna zawsze poprzedzać uważna ocena relacji korzyści do ryzyka – w takich przypadkach należy rozważyć alternatywne formy antykoncepcji.

Niezwykle istotną kwestią dla lekarzy w Polsce jest to, że preparat będący przedmiotem opisanych wyżej badań, zarówno laboratoryjnych jak i epidemiologicznych różni się od tego, który jest zarejestrowany w Europie, w tym także w Polsce. Plaster antykoncepcyjny występujący na rynku polskim (Evra™) zawiera o 25% mniejszą dawkę etynyloestradolu (0,60mg) w porównaniu z plasterem występującym na rynku amerykańskim. Brak jest badań klinicznych i epidemiologicznych oceniających ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych podczas stosowania takiego plastra antykoncepcyjnego w porównaniu z tabletkami antykoncepcyjnymi. Natomiast wyniki badań farmakodynamicznych wskazują, że całkowite narażenie systemowe na EE w przypadku plastra z 0,60mg EE jest znacząco mniejsze niż w przypadku plastra z 0,75mg EE, natomiast ogólna ekspozycja tkanek na etynyloestradol jest zbliżona do tej charakteryzującej tabletkę z 35µg EE.

## Korzyści poza antykoncepcyjne

Dzięki zastosowanej w plastrze antykoncepcyjnym kompozycji hormonów a szczególnie użyciu jako gestagenu metabolitu norgestimatu, stosowanie tej formy zapobiegania ciąży może nieść ze sobą dodatkowe korzyści. Norgestimat jest progestagenem o silnym potencjale antyandrogennym, który jednocześnie charakteryzuje się śladowym powinowactwem do SHBG. Dzięki takiemu profilowi metabolicznemu tego progestagenu, duża pula SHBG powstałego *de novo* w wątrobie pod wpływem etynyloestradolu może wiązać nadmiar androgenów znajdujących się w krwi krążącej istotnie zmniejszając biodostępność wolnych androgenów w organizmie. Klinicznym tego rezultatem jest zmniejszenie nasilenia zmian łojotokowych w obrębie skóry i jej przydatków.

Literatura przedmiotu zawiera prace potwierdzające obiektywną poprawę w zakresie nasilenia zmian trądzikowych u kobiet stosujących plaster antykoncepcyjny zawierający EE i norelgestromin.

## Podsumowanie

- Popelniane często, szczególnie przez młode kobiety, błędy w przyjmowaniu wymagających codziennej aplikacji preparatów do dwuskładnikowej doustnej antykoncepcji hormonalnej stanowią poważny problem ze względu na ich potencjalnie negatywny wpływ na skuteczność tej metody zapobiegania ciąży. W tym kontekście nowoczesne metody parenteralnej antykoncepcji hormonalnej o przedłużonym działaniu stanowią wartościową alternatywę dla doustnej drogi podania hormonów. Do metod takich należy transdermalny system antykoncepcyjny.
- Łatwy schemat stosowania plastrów, nie wymagający od kobiety tak dużej samodyscypliny, jak w przypadku stosowania tabletek, przekłada się na znacznie mniej błędów użytkowniczkich i wysoki stopień akceptacji tej metody antykoncepcji.
- Objawy niepożądane podczas stosowania przeskórnej formy antykoncepcji takie jak: bóle piersi, plamienia w środku cyklu, bolesne miesiączki czy nudności/wymioty mają zwykle charakter łagodny do umiarkowanego, u większości kobiet ustępują samoistnie po 2-3 cyklach stosowania plastrów i rzadko są przyczyną zaprzestania stosowania tej metody.
- Literatura przedmiotu zawiera niejednoznaczne wyniki badań dotyczących ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u kobiet stosujących obecne na rynku amerykańskim plastry Ortho Evra™ zawierające 0,75mg EE. Badań tych nie można odnieść bezpośrednio do obecnego na rynku polskim plastra antykoncepcyjnego, z uwagi na mniejszą o 25% dawkę EE w przypadku preparatu Evra™. Narażenie pacjentki na EE w przypadku plastra z 0,60mg EE jest zbliżone do tego jakie ma miejsce podczas stosowania tabletki z 35µg EE i norgestimatem, jakkolwiek nie przeprowadzono badań klinicznych i epidemiologicznych oceniających ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych wśród użytkowniczek tego plastra.
- Stosowanie plastra antykoncepcyjnego może nieść ze sobą również korzyści poza antykoncepcyjne, spośród których najlepiej udokumentowane jest działanie przeciwtrądzikowe.

**Zespół ekspertów PTG dąży do zapewnienia niezależności i obiektywizmu we wszystkich swoich działaniach edukacyjnych.**

**Celem działań ekspertów PTG, które doprowadziły do powstania niniejszego opracowania nie jest promowanie, popieranie lub zalecanie w szczególności produktów handlowych, usług ani sprzętu medycznego, których opisy znalazły się w artykule.**

**Biorąc pod uwagę powyższe należy stwierdzić, że żaden z członków panelu ekspertów nie zgłasza konfliktu interesów w związku z powstaniem niniejszego opracowania.**



## Stanowisko Zespołu Ekspertów PTG na temat przeskórnej antykoncepcji hormonalnej.

## Piśmiennictwo

1. Abrams LS, Skee D, Natarajan J, Wong FA. Pharmacokinetic overview of Ortho Evra/Evra. *Fertil Steril*. Feb 2002;77(2 Suppl 2):S3-12.
2. Abrams LS, Skee DM, Natarajan J, et al. Pharmacokinetics of norelgestromin and ethinyl estradiol delivered by a contraceptive patch (Ortho Evra/Evra) under conditions of heat, humidity, and exercise. *J Clin Pharmacol*. Dec 2001;41(12):1301-1309.
3. Archer DF, Bigrigg A, Smallwood GH, Shangold GA, Creasy GW, Fisher AC. Assessment of compliance with a weekly contraceptive patch (Ortho Evra/Evra) among North American women. *Fertil Steril*. Feb 2002;77(2 Suppl 2):S27-31.
4. Audet MC, Moreau M, Koltun WD, et al. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive: a randomized controlled trial. *Jama*. May 9 2001;285(18):2347-2354.
5. Caputo R, Barbabeschi M, Lunardon L. A patch-released norelgestromin and ethinyl estradiol association in the treatment of papulo-pustulata inflammatory aecae. *Gital Dermatol Venereola*. 2005; 140: 727-32.
6. Cole JA, Norman H, Doherty M, Walker AM. Venous thromboembolism, myocardial infarction, and stroke among transdermal contraceptive system users. *Obstet Gynecol* 2007; 109:339-46
7. Crosignani PG, Nappi C, Ronsini S, [et al]. Satisfaction and compliance in hormonal contraception: the result of a multicentre clinical study on women's experience with the ethinylestradiol/norelgestromin contraceptive patch in Italy. *BMC Womens Health*. 2009, 30: 9: 18.
8. Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(1):CD003552.
9. Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(2):CD003987.
10. Harel Z, Riggs S, Vaz R, Flanagan P, Dunn K, Harel D. Adolescents' experience with the combined estrogen and progestin transdermal contraceptive method Ortho Evra. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. Apr 2005;18(2):85-90.
11. Heger-Mahn D, Warlimont C, Faustmann T, Gerlinger C, Klipping C. Combined ethinylestradiol/gestodene contraceptive patch: two-center, open-label study of ovulation inhibition, acceptability and safety over two cycles in female volunteers. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. Sep 2004;9(3):173-181
12. Jick SS, Jick H. Cerebral venous sinus thrombosis in users of four hormonal contraceptives: levonorgestrel-containing oral contraceptives, norgestimate-containing oral contraceptives, desogestrel-containing oral contraceptives and the contraceptive patch. *Contraception*. 2006;74:290-292.
13. Jick SS, Kaye JA, Russmann S, et al. Risk of nonfatal venous thromboembolism with oral contraceptives containing norgestimate or desogestrel compared with oral contraceptives containing levonorgestrel. *Contraception*. 2006;73:566-570.
14. Ortho Evra™(norelgestromin/ ethinyl estradiol transdermal system). Product labeling. Raritan (NJ): Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc; 2006
15. Raine TR, Epstein LB, Harper CC, [et al]. Attitudes toward the vaginal ring and transdermal patch among adolescents and young women. *J Adolesc Health*. 2009; 45: 262-7.
16. Sibai BM, Odland V, Meador ML, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW. A comparative and pooled analysis of the safety and tolerability of the contraceptive patch (Ortho Evra/Evra). *Fertil Steril*. Feb 2002;77(2 Suppl 2):S19-26.
17. Smallwood GH, Meador ML, Lenihan JP, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW. Efficacy and safety of a transdermal contraceptive system. *Obstet Gynecol*. Nov 2001;98(5 Pt 1):799-805.
18. Sonnenberg FA, Burkman RT, Speroff L, Westhoff C, Hagerty CG. Cost-effectiveness and contraceptive effectiveness of the transdermal contraceptive patch. *Am J Obstet Gynecol*. Jan 2005;192(1):1-9.
19. Stewart FH, Kaunitz AM, Laguardia KD, Karvois DL, Fisher AC, Friedman AJ. Extended use of transdermal norelgestromin/ethinyl estradiol: a randomized trial. *Obstet Gynecol*. Jun 2005;105(6):1389-1396.
20. Urdl W, Apter D, Alperstein A, et al. Contraceptive efficacy, compliance and beyond: factors related to satisfaction with once-weekly transdermal compared with oral contraception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Aug 1 2005;121(2):202-210.
21. Weisberg F, Bouchard C, Moreau M, et al. Preference for and satisfaction of Canadian women with the transdermal contraceptive patch versus previous contraceptive method: an open-label, multicentre study. *J Obstet Gynaecol Can*. Apr 2005;27(4):350-359.
22. Zacur HA, Hedon B, Mansour D, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW. Integrated summary of Ortho Evra/Evra contraceptive patch adherence in varied climates and conditions. *Fertil Steril*. Feb 2002;77(2 Suppl 2):S32-35.
23. Ziemann M, Guillebaud J, Weisberg E, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW. Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra/Evra transdermal system: the analysis of pooled data. *Fertil Steril*. Feb 2002;77(2 Suppl 2):S13-18.