

BILAG III

REVIDERET PRODUKT RESUMÉ FOR REFERENCE MEDLEMSLANDET

Bemærk: Dette er det SPC, der var bilag til Europa-Kommissionens beslutning vedrørende denne artikel 7(5) arbitreringssag vedrørende Laurina og associerede lægemidler. Teksterne var gyldige på det tidspunkt.

Efter Europa-Kommissionens beslutning vil denne text blive opdateret om nødvendigt af myndighederne i medlemsstaterne. Denne tekst repræsenterer derfor ikke nødvendigvis de gældende tester.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

<Lægemidlets navn>, filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

<Lægemidlets navn> er en trefasisk p-pille hvor:

- hver gul tablet indeholder 0,050 mg desogestrel og 0,035 mg ethinylestradiol;
- hver rød tablet indeholder 0,100 mg desogestrel og 0,030 mg ethinylestradiol;
- hver hvid tablet indeholder 0,150 mg desogestrel og 0,030 mg ethinylestradiol.

Hjælpestoffer: Se afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter

Tabletterne er runde, bikonvekse og 5 mm i diameter. De er på den ene side kodet VR4 (gule tabletter), VR2 (røde tabletter), TR5 (hvide tabletter) og på den anden side Organon og en stjerne.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Svangerskabsforebyggende.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Hvordan indtages <Lægemidlets navn>:

Tabletterne skal tages i den rækkefølge som er angivet på pakken hver dag på ca. samme tidspunkt med væske efter behov. Der tages 1 tablet daglig i 21 fortløbende dage begyndende med de gule tabletter i 7 dage, herefter de røde i 7 dage og til slut de hvide i 7 dage. Hver efterfølgende pakke påbegyndes efter en tabletfri pause på 7 dage; i pausen vil der sædvanligvis indtræde en blødning. Denne blødning starter sædvanligvis på den 2. eller 3. dag efter indtagelse af den sidste tablet, og er muligvis ikke ophørt før der begyndes på den næste pakke.

Hvordan påbegyndes indtagelse af <Lægemidlets navn>:

Ingen forudgående indtagelse af hormonale kontraceptiva (indenfor den sidste måned)

Tabletindtagelsen skal påbegyndes på dag 1 i kvindens naturlige cyklus (dvs. på den første dag kvinden har en menstruationsblødning). Det er tilladt at påbegynde indtagelsen på dag 2-5, men i første cyklus tilrådes det at benytte barrieremetode samtidig i de første 7 dage af tabletindtagelsen.

Ved skift fra en anden p-pille af kombinationstypen

Kvinden bør starte med <Lægemidlets navn> dagen efter, hun tog den sidste aktive tablet i sin tidligere p-pille pakke - men senest på dagen efter den sædvanlige tabletfrie eller placebo-tablet periode med sin tidligere p-pille.

Ved skift fra gestagenpræparater (minipiller, injektion, implantat)

Kvinden kan skifte fra minipiller på hvilken dag, det skal være (ved skift fra implantat på den dag implantatet fjernes; ved skift fra injektion, når næste injektion skulle være givet). I alle disse tilfælde skal kvinden tilrådes at bruge en barrieremetode samtidig i de første 7 dage af tabletindtagelsen.

Efter abort i 1. trimester

Kvinden kan påbegynde tabletindtagelsen straks. Gør hun det, er det ikke nødvendigt at tage yderligere svangerskabsforebyggende forholdsregler.

Efter fødsel eller abort i 2. trimester

For ammende kvinder - se afsnit 4.6.

Kvinden bør tilrådes at starte på dag 21-28 efter fødsel eller abort i 2. trimester. Starter hun senere, bør hun tilrådes at benytte en barrieremetode samtidig i de første 7 dage af tabletindtagelsen. Har hun imidlertid allerede haft samleje, bør graviditet udelukkes, før hun påbegynder tabletindtagelsen, eller hun skal afvente sin første menstruation.

Glemte tabletter:

Hvis brugeren har glemt tabletindtagelse i **mindre end 12 timer**, nedsættes den kontrceptive beskyttelse ikke. Kvinden skal tage tabletten, så snart hun husker det, og de resterende tabletter tages som normalt. Hvis hun har glemt tabletindtagelse i **mere end 12 timer**, kan den kontrceptive beskyttelse være nedsat. Håndtering af glemte tabletter kan styres ved hjælp af følgende to grundlæggende regler.

1. Tabletindtagelse må aldrig udskydes i en periode længere end 7 dage.
2. Der kræves 7 dages uafbrudt tabletindtagelse for at opnå tilstrækkelig suppression af hypothalamus-hypofyse-ovarie-aksen.

Således kan følgende råd gives i daglig praksis:

- **Uge 1 (gule tabletter)**

Brugeren skal tage den sidst glemte tablet, så snart hun husker det, selv hvis det betyder, at hun skal tage 2 tabletter samtidig. Herefter fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Samtidig bør hun benytte en barrieremetode, f.eks. et kondom, i de næste 7 dage. Hvis samleje har fundet sted i de forudgående 7 dage, bør muligheden for graviditet overvejes. Jo flere tabletter, der glemmes og jo tættere dette sker på den regelmæssige tabletfrie periode, desto større er risikoen for graviditet.

- **Uge 2 (røde tabletter)**

Brugeren skal tage den sidst glemte tablet, så snart hun husker det, selv hvis det betyder, at hun skal tage 2 tabletter samtidig. Herefter fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Under forudsætning af at tabletterne er taget korrekt i de 7 dage, der er gået forud for den glemte tablet, er det ikke nødvendigt at tage yderligere svangerskabsforebyggende forholdsregler. Hvis dette imidlertid ikke er tilfældet, eller hvis mere end 1 tablet er glemt, skal kvinden rådes til at anvende en anden svangerskabsforebyggende metode i 7 dage.

- **Uge 3 (hvide tabletter)**

Risikoen for nedsat sikkerhed er overhængende på grund af den kommende tabletfrie periode. Dog kan den nedsatte kontrceptive beskyttelse forebygges ved at justere tabletindtagelsen. Ved at følge ét af følgende to valg er det derfor ikke nødvendigt at tage yderligere svangerskabsforebyggende forholdsregler, forudsat at alle tabletter er taget korrekt i de 7 dage, der er gået forud for den glemte tablet. Hvis dette ikke er tilfældet, skal kvinden rådes til at følge det første af de to valg og samtidig anvende en anden svangerskabsforebyggende metode i de næste 7 dage.

1. Brugeren skal tage den sidst glemte tablet, så snart hun husker det, selv hvis det betyder, at hun skal tage 2 tabletter samtidig. Herefter fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Hun begynder på den næste pakke straks efter at have taget den sidste tablet i den nuværende pakke, dvs. der er ingen pause mellem pakkerne. Det er ikke sandsynligt, at brugeren får sin menstruation førend i slutningen af anden pakke, men hun kan opleve at få pletblødning eller gennembrudsblødning på de dage, hun tager tabletter.
2. Kvinden kan også rådes til at stoppe med tabletindtagelse fra den nuværende pakke. Hun skal da holde en tabletfri periode på op til 7 dage, inklusiv de dage hvor hun glemte tabletter, og herefter fortsætte med den næste pakke.

Hvis kvinden har glemt tabletter og herefter ikke får sin menstruation i den første normale tabletfrie periode, bør muligheden for graviditet overvejes.

Forholdsregler i tilfælde af opkastning:

Hvis man har opkastninger indenfor 3-4 timer efter tabletindtagelse, er der muligvis ikke sket en fuldstændig absorption af p-pillerne. Derfor gælder forholdsreglerne angående glemte tabletter (se ovenstående). Hvis kvinden ikke ønsker at ændre sin normale tabletindtagelse, er hun nødt til at tage de(n) nødvendig(e) ekstra tablet(ter) fra en anden pakke.

Hvordan udskydes menstruationen:

Udskydelse af menstruationen er ikke en indikation for produktet. Hvis det imidlertid i særlige tilfælde er nødvendigt at udskyde menstruationen skal kvinden fortsætte med de hvide tabletter fra en ny pakke <Lægemidlets navn> uden en tabletfri periode. Udskydelsen kan fortsætte i max. 7 dage indtil slutningen af den anden pakke. Under udskydelse af menstruationen kan kvinden opleve gennembrudsblødning eller pletblødning. Regelmæssig indtagelse af <Lægemidlets navn> genoptages så efter den normale 7-dages tabletfrie periode.

For at ændre menstruationens start til en anden ugedag end den kvinden er vant til med den nuværende tabletindtagelse, kan hun rådes til at forkorte den kommende tabletfrie periode med så mange dage, som ønskes. Jo kortere pausen er, jo større er risikoen for, at hun ikke får sin menstruation og vil få gennembrudsblødning og pletblødning ved indtagelse af den anden pakke (hvilket også er tilfældet ved udskydelse af menstruationen).

4.3 Kontraindikationer

Kontraceptiva af kombinationstypen bør ikke anvendes, når nedennævnte tilstande foreligger. Hvis en sådan tilstand skulle opstå for første gang under p-pille brug, skal brugen af p-piller afbrydes straks.

- Nuværende eller tidligere venøs trombose (dyb venetrombose, lungeemboli)
- Nuværende eller tidligere arteriel trombose (myokardieinfarkt, cerebrovaskulær hændelse) eller prodromalsymptomer (f.eks. transitorisk cerebral iskæmi, angina pectoris).
- Kendt prædisposition for venøs eller arteriel trombose som f.eks. aktiv protein C resistens, antitrombin-III mangel, protein C mangel, protein S mangel, hyperhomocysteinæmi og antifosfolipid antistoffer.
- Diabetes mellitus med vaskulære komplikationer.
- Tilstedeværelsen af en alvorlig eller multiple risikofaktor(er) for venøs eller arteriel trombose kan også udgøre en kontraindikation (se afsnittet "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen").
- Nuværende eller tidligere svær leversygdom, forudsat at leverfunktionsværdierne ikke er normaliseret.
- Nuværende eller tidligere levertumorer (benigne eller maligne).
- Kendte eller mistænkte maligne tilstande i genitalia eller mammae, hvis påvirket af kønshormoner.
- Endometrie hyperplasi.
- Udiagnosticeret vaginalblødning.
- Kendt eller mistænkt graviditet.
- Allergi overfor de virksomme stoffer eller hjælpestofferne i <Lægemidlets navn>.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen*Advarsel*

Skulle en af nedenstående risikofaktorer være til stede, bør fordelene ved p-pille brug opvejes mod de mulige risici i hvert enkelt tilfælde og diskuteres med kvinden, før hun beslutter sig for at tage p-piller. I tilfælde af forværring eller ved forekomst af en af disse risikofaktorer, bør kvinden kontakte sin læge. Lægen bør da beslutte, om brugen af p-piller skal ophøre.

1. Kredsløbssygdomme

- Brugen af et peroralt kontraceptivum (p-piller) af kombinationstypen medfører en øget risiko for venøs tromboemboli (VTE) i forhold til ikke at bruge dem. Forekomsten af VTE anses for at være 5-10 per 100.000 kvindeår hos kvinder, som ikke bruger p-piller af kombinationstypen. Den øgede risiko for VTE er størst i det allerførste år, hvor en kvinde bruger p-piller af denne type. Den øgede risiko er imidlertid mindre end den risiko for VTE, der er forbundet med en graviditet, og som er af størrelsesordenen 60 tilfælde per 100.000 graviditeter. VTE er dødeligt forløbende i 1-2% af tilfældene.
- I adskillige epidemiologiske undersøgelser er det fundet at kvinder som bruger kombinations p-piller indeholdende ethinylestradiol, især når dosis heraf er 30 µg, samt et gestagent stof som desogestrel, har en øget risiko for VTE når der sammenlignes med dem, der bruger kombinations p-piller indeholdende under 50 µg ethinylestradiol og gestagenet levonorgestrel.
- For kombinations p-piller indeholdende 30 µg ethinylestradiol kombineret med desogestrel eller gestoden sammenlignet med kombinations p-piller indeholdende under 50 µg ethinylestradiol samt levonorgestrel skønnes den samlede relative risiko for VTE at være mellem 1,5 og 2,0. Hyppigheden af VTE ved levonorgestrel-præparater i kombination med under 50 µg ethinylestradiol er ca. 20 tilfælde per 100.000 kvinde-bruger-år. For *<Lægemidlets navn>* er hyppigheden ca. 30-40 tilfælde per 100.000 kvinde-bruger-år, dvs. 10-20 flere tilfælde per 100.000 kvinde-bruger-år. Indvirkningen af den relative risiko på antallet af ekstra tilfælde vil være størst hos førstegangsbrugere inden for det første bruger-år, hvor risikoen for VTE er størst for alle typer af kombinations p-piller.
- Risikoen for udvikling af venøs tromboembolisme stiger ved:
 - højere alder;
 - positiv familiær disposition (f.eks. venøs tromboembolisme hos søskende eller forældre i en relativt tidlig alder). Hvis der er mistanke om familiær disposition, bør kvinden henvises til en specialist, før hun beslutter sig for at bruge hormonal kontraktion ;
 - fedme (body mass index over 30 kg/m²);
 - længerevarende immobilisation, større operationer, operation i ben eller større traumer. I disse situationer tilrådes det at stoppe med p-pille behandling (i tilfælde af planlagt operation mindst 4 uger før operationen) og ikke at genoptage behandling med p-piller før 2 uger efter fuldstændig remobilisering;
 - muligvis også med superficiel tromboflebitis og varikøse vener. Der er ingen konsensus for disse tilstandes mulige rolle i ætiologien for venøs tromboemboli.
- Brugen af peroralt kontraceptivum af kombinationstypen er generelt forbundet med en forøget risiko for akut myokardieinfarkt (AMI) eller slagtilfælde; en risiko som er kraftigt påvirket af tilstedeværelsen af andre risikofaktorer (f.eks. rygning, forhøjet blodtryk og alder) (se også nedenfor). Disse hændelser forekommer sjældent. Det er ikke undersøgt hvordan *<Lægemidlets navn>* påvirker risikoen for AMI.
- Risikoen for arterielle tromboemboliske komplikationer stiger med:
 - højere alder;
 - rygning (ved storrygning og højere alder øges risikoen yderligere, specielt for kvinder over 35 år);
 - dyslipoproteinæmi;
 - fedme (body mass index over 30 kg/m²);
 - hypertension;
 - hjerte-klapsygdom;
 - atrieflimren;
 - positiv familiær disposition (f.eks. arteriel tromboemboli hos søskende eller forældre i en relativt ung alder). Hvis der er mistanke om familiær disposition, bør kvinden henvises til en specialist der kan rådgive hende før hun beslutter sig for hormonal svangerskabsforebyggelse.
- Der er meget sjældent rapporteret om trombose i andre blodkar, f.eks. lever-, mesenterial-, renal- eller retinalvener og -arterier, hos p-pille brugere. Der er ingen konsensus for, om forekomsten af disse tilfælde er forbundet med p-pille brug.

- Symptomer på venøs eller arteriel trombose kan være: Unilaterale smerter i ben og/eller hævelse; pludselig opstået stærke brystsmerter med eller uden udstråling til venstre arm; pludselig opstået åndenød; pludselig opstået hoste; unormal, kraftig, vedvarende hovedpine; pludselig opstået delvist eller fuldstændigt tab af synet; dobbeltsyn; utydelig tale eller afasi; vertigo; kollaps med eller uden fokalt krampeanfald; mathed eller meget udtalt følelsesløshed, som pludselig påvirker den ene side af kroppen eller en del af kroppen; motoriske forstyrrelser; "akut" abdomen.
- Andre medicinske tilstande, som er blevet forbundet med kredsløbssygdomme, omfatter diabetes mellitus, systemisk lupus erythematosus, hæmolytisk uræmisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsygdom (Crohn's sygdom eller ulcerøs colitis) og seglcelleanæmi.
- Den øgede risiko for tromboembolisme under puerperiet skal tages i betragtning (for yderligere oplysninger om "Graviditet og amning" - se afsnit 4.6).
- En stigning i frekvensen eller sværhedsgraden af migræne under p-pille brug (som kan være prodromal for en cerebrovaskulær tilstand) kan være en grund til øjeblikkelig ophør med p-piller.
- Biokemiske faktorer, som indikerer arvelig eller tilegnet disposition for venøs eller arteriel trombose, omfatter aktivt protein C (APC) resistens, hyperhomocysteinæmi, antitrombin III mangel, protein C mangel, protein S mangel, antiphospholipide antistoffer (anticardiolipine antistoffer, lupus antikoagulant).
- Ved opvejning af fordele/ulemper bør lægen tage i betragtning, at adækvat behandling af en given tilstand kan nedsætte den risiko, som er forbundet med trombose, og at risikoen for udvikling af trombose under graviditet er højere end ved p-pille brug.

2. *Tumorer*

- I nogle epidemiologiske studier er der rapporteret en øget risiko for cervikal cancer hos langtidsbrugere af p-piller, men der er stadig uenighed om, i hvilken udstrækning dette fund kan være påvirket af virkninger af seksualadfærd og andre faktorer, så som humant papillomatøst virus (HPV).
- En meta-analyse fra 54 epidemiologiske studier har vist, at kvinder som bruger p-piller, har en let øget risiko (Relative Risk – RR = 1,24) for at få diagnosticeret brystcancer. Denne øgede risiko falder gradvis i løbet af 10 år efter ophør med p-piller. Eftersom brystcancer er en sjælden tilstand hos kvinder under 40 år, er stigningen i antallet af diagnosticerede brystcancertilfælde hos nuværende og tidligere p-pille brugere lille i forhold til risikoen for brystcancer i hele deres levetid. Disse studier beviser ikke en årsagssammenhæng. Det observerede mønster af en øget risiko kan skyldes en tidligere diagnosticering af brystcancer hos p-pille brugerne, de biologiske virkninger af p-piller eller en kombination af begge. De diagnosticerede tilfælde af brystcancer hos p-pille brugere har en tendens til at være mindre fremskredne klinisk end de diagnosticerede tilfælde af brystcancer hos ikke-brugere.
- Der er i sjældne tilfælde rapporteret om benigne levertumorer, og endnu sjældnere maligne levertumorer hos p-pille brugere. Hos isolerede tilfælde har disse tumorer medført livstruende, intra-abdominale hæmragier. En levertumor bør tages i betragtning ved den differentielle diagnosticering, når der optræder stærke smerter i det øvre abdomen, ved leverforstørrelse eller ved tegn på intraabdominal hæmragi hos kvinder, som tager p-piller.

3. *Andre tilstande*

- Kvinder med hypertriglyceridæmi eller familiær disposition herfor kan have en øget risiko for pancreatitis, når de tager p-piller.
- Selv om der er rapporteret om små stigninger i blodtrykket hos mange kvinder, som tager p-piller, er klinisk betydende blodtrykstigninger sjældne. Der er ikke blevet fastslået en sammenhæng mellem p-pille brug og klinisk hypertension. Hvis vedvarende klinisk hypertension imidlertid udvikles under p-pille brug, bør lægen afbryde p-pille behandlingen og behandle hypertensionen. Hvor det skønnes hensigtsmæssigt, kan p-pille behandlingen genoptages, når normotensive værdier er opnået med antihypertensiv terapi.
- Det er blevet rapporteret, at følgende tilstande kan opstå eller er blevet forværret under både graviditet og p-pille brug, men beviset for en forbindelse med p-pille brug er inkonklusiv: Gulsot

- og/eller pruritus i forbindelse med kolestase; dannelse af galdesten; porfyri; systemisk lupus erythematosus; hæmolytisk uræmisk syndrom; Chorea minor; herpes gestationis; høretab på grund af otosklerose.
- Akutte eller kroniske forstyrrelser i leverfunktionen kan nødvendiggøre ophør af p-pille brug, indtil leverfunktionsværdierne normaliseres. Tilbagevendende forekomst af kolestatisk gulsot, som indtrådte først under graviditet eller tidligere brug af kønshormoner, nødvendiggør ophør af p-pille brug.
 - Selv om p-piller kan have en indvirkning på den perifere insulin resistens og glukose tolerancen, er der intet, der tyder på, at det er nødvendigt at ændre det terapeutiske regime hos diabetikere, som bruger p-piller. Diabetikere bør dog overvåges nøje under p-pille brug.
 - Crohn's sygdom og colitis ulcerosa er blevet forbundet med brug af p-piller af kombinationstypen.
 - Chloasma kan lejlighedsvis optræde, især hos kvinder med chloasmata gravidarum i anamnesen. Kvinder med en tendens til chloasma bør undgå at udsætte sig for sollys eller ultraviolet stråling, mens de tager p-piller.

Ovennævnte informationer skal tages i betragtning når denne kombinations p-pille ordineres. Når der rådgives om valg af svangerskabsforebyggende metoder skal alle ovennævnte informationer tages i betragtning.

Lægeundersøgelse/konsultation:

Før start eller genoptagelse af behandling med <Lægemidlets navn> skal der optages fuldstændig anamnese (inkl. familieanamnese) og graviditet skal udelukkes. Blodtrykket bør måles og der bør udføres en lægeundersøgelse i henhold til kontraindikationer (afsnit 4.3) og advarsler (afsnit 4.4). Kvinden bør rådes til omhyggeligt at læse indlægssedlen og følge de givne råd. Hyppigheden og omfanget af efterfølgende kontrol bør tilpasses den enkelte kvinde.

Kvinden bør informeres om, at p-piller ikke beskytter mod HIV infektioner (AIDS) og andre seksuelt overførte sygdomme.

Nedsat virkning:

P-pillernes virkning kan være nedsat i tilfælde af glemte tabletter (afsnit 4.2.), opkastning (afsnit 4.2.) eller samtidig indtagelse af anden medicin (afsnit 4.5.).

Naturlægemidler, der indeholder prikbladet perikum (*Hypericum Perforatum*) bør ikke anvendes samtidig med <Lægemidlets navn> på grund af risikoen for nedsættelse af plasmakoncentrationen og reduceret klinisk effekt af Laruina (se afsnit 4.5 Interaktioner).

Nedsat cykluskontrol:

I forbindelse med indtagelse af alle p-piller kan der optræde uregelmæssig blødning (pletblødning og gennembrudsblødning), især i løbet af de første måneder. Derfor er det kun relevant at evaluere forekomsten af uregelmæssig blødning efter en tilpasningsperiode på ca. 3 cykler.

Hvis blødningsuregelmæssighederne er vedvarende eller optræder efter tidligere regelmæssige cykler, bør man overveje non-hormonale årsager, og der bør tages adækvate, diagnostiske forholdsregler for at udelukke malignitet eller graviditet. Dette kan omfatte udskrabning.

Nogle kvinder får ikke en menstruationsblødning i den tabletfrie periode. Hvis p-pillerne er indtaget i henhold til instruktionerne beskrevet i afsnit 4.2, er det usandsynligt, at kvinden er gravid. Er p-pillerne imidlertid ikke indtaget i henhold til instruktionerne, forud for den første udeblevne menstruationsblødning, eller hvis to menstruationsblødninger udebliver, skal graviditet udelukkes, før der fortsættes med anvendelsen af p-piller.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktioner

Lægemiddelinteraktioner som resulterer i en forhøjet clearance af kønshormoner kan medføre gennembrudsblødning og kontraceptivt svigt. Dette er blevet fastslået med hydantoiner, barbiturater, primidon, carbamazepin og rifampicin; oxcarbazepin, topiramat, felbamat, ritonavir og griseofulvin er også mistænkt. Mekanismen for denne interaktion synes at være baseret på disse lægemidlers leverenzyminducerende egenskaber. Maksimal enzyminduktion ses generelt ikke før 2-3 uger efter behandlingsstart, men kan da vedvare i mindst 4 uger efter ophør af behandlingen.

Kontraceptive svigt er også blevet rapporteret med antibiotika så som ampicillin og tetracycliner. Denne virkningsmekanisme er ikke blevet belyst.

Kvinder, som er i korttidsbehandling med nogle af ovennævnte grupper af lægemidler eller individuelle lægemidler, bør midlertidigt benytte en barrieremetode samtidig med p-pillerne, dvs. i perioden med anden samtidig medicinindtagelse og i 7 dage efter ophør med denne medicin. Kvinder, som tager rifampicin, bør benytte en barrieremetode samtidig med indtagelse af p-pillerne i det tidsrum, hun er i behandling med rifampicin og i 28 dage efter ophør med rifampicin. Hvis anden samtidig medicinindtagelse strækker sig ud over antal af tabletter i p-pille pakken, skal hun påbegynde den næste p-pille pakke uden at holde den normale tabletfrie periode.

Til kvinder, som er i langtidsbehandling med leverenzyminducerende lægemidler, anbefaler eksperter at øge den kontrceptive steroiddosering. Hvis det ikke er ønskeligt med en høj kontraceptiv dosering, eller denne høje dosering viser sig at være utilfredsstillende eller usikker, f.eks. i tilfælde af uregelmæssig blødning, bør en anden svangerskabsforebyggende metode tilrådes.

Naturlægemidler, der indeholder prikbladet perikum (*Hypericum Perforatum*) bør ikke anvendes samtidig med p-piller, da dette kan forventes at føre til tab af svangerskabsforebyggende virkning. Der er rapporteret om gennembrudsblødninger og uønskede graviditeter. Dette skyldes, at prikbladet perikum inducerer enzymer, der metaboliserer lægemiddelstoffet. Denne inducerende virkning kan vedvare i mindst 2 uger efter ophør af behandlingen med prikbladet perikum.

Laboratorieprøver

Brugen af kontrceptive steroider kan have indvirkning på resultaterne af visse laboratorieprøver, inklusiv biokemiske parametre for lever-, thyroidea-, binyre- og nyrefunktionen; plasmaniveauerne for (transport)-proteiner, f.eks. kortikosteroid-bindende globulin og lipid/lipoprotein fraktioner; parametrene for kulhydratmetabolismen og parametrene for koagulationen og fibrinolysen. Ændringer forbliver sædvanligvis indenfor det normale laboratorieområde.

4.6 Graviditet og amning

Brug af p-piller under graviditet er ikke indiceret. De fleste epidemiologiske studier har hverken vist en øget risiko for fødselsdefekter hos børn født af kvinder, som tog p-piller før graviditeten eller en teratogen virkning ved uforvaren indtagelse af p-piller tidligt i graviditeten.

Amningen kan blive påvirket af p-piller, eftersom de kan nedsætte mængden og ændre sammensætningen af brystmælken. Derfor bør brugen af p-piller generelt ikke anbefales, før den ammende moder har afvænnet barnet fuldstændigt. Små mængder af kontrceptive steroider og/eller deres metabolitter kan blive udskilt med mælken, men der er intet, som tyder på, at dette har en skadelig indvirkning på spædbarnets sundhedstilstand.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke observeret nogen påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Alvorlige bivirkninger

Der er en forøget risiko for venøs tromboembolisme for alle kvinder som anvender p-piller af kombinationstypen. Se afsnit 4.4. for yderligere information om forskel i ovennævnte risiko for de forskellige p-piller af kombinationstypen og information om andre alvorlige bivirkninger,

Andre mulige bivirkninger

Følgende uønskede virkninger er blevet rapporteret af p-pille brugere:

Bryst:	brystspænding, smerter, sekretion;
Centralnervesystem:	hovedpine, migræne, ændringer i libido, nedtrykhed,
Øjne:	intolerans overfor kontaktlinser;
Gastro-intestinalkanalen:	kvalme, opkastning;
Urogenitalt:	ændringer i vaginalsekretionen;
Hud:	forskellige hudsygdomme (f.eks. etythema nodosum, erythema multiforme, lysfølsomhed, udslæt);
Diverse:	væskeretention; vægtændring; overfølsomhedsreaktioner

4.9 Overdosering

Der har ikke været rapporteret alvorlige, skadevoldende virkninger efter overdosering. Symptomerne, som kan opstå i forbindelse med overdosering, er: Kvalme, opkastning og hos unge piger, en lille vaginalblødning. Der findes ingen antidot, og det videre behandlingsforløb bør være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation G 03 AB 05

P-pillernes kontrceptive virkning er baseret på interaktion af forskellige faktorer, hvoraf den vigtigste er hæmningen af ovulationen og ændringer i cervikalsekretionen. Foruden beskyttelse mod graviditet har p-piller adskillige positive egenskaber som, stillet overfor de negative egenskaber (se "Advarsler", "Bivirkninger"), kan være nyttige at kende, når der skal træffes valg af svangerskabsforebyggende metode. Cyklus bliver mere regelmæssig, menstruationen er ofte mindre smertefuld, og blødningen er ikke så kraftig. Sidstnævnte kan medføre et fald i forekomsten af jernmangel. Udover dette er det bevist, at de højdoserede p-piller (50 µg ethinylestradiol) nedsætter risikoen for fibrocystiske tumorer i brystet, ovariecyster, underlivsbetændelse, ektopisk graviditet samt endometrie- og ovariecancer. Om dette også gælder for de lavdoserede p-piller mangler endnu at blive bekræftet.

I kliniske studier er det påvist, at *<Lægemidlets navn>* signifikant reducerede de androgene parametre 3-α androstendiol-glukuronid, androstendion, DHEA-S og frit testosteron.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Desogestrel

Absorption:

Efter peroral indtagelse bliver desogestrel hurtigt og fuldstændigt absorberet og omdannes til etonogestrel. Maksimale serumkoncentrationer fra ca. 1,5 ng/ml (første uge) til 5 ng/ml (tredje uge) nås efter ca 1,5 timer. Biotilgængeligheden er 62-81%.

Fordeling:

Etonogestrel er bundet til serumalbumin og til SHBG (sex hormone binding globulin). Kun 2-4% af den totale desogestrelmængde i serum findes som frit steroid, 40-70% er specifikt bundet til SHBG. Den ethinylestradiol-inducerede stigning i SHBG påvirker fordelingen af serumproteinerne. Som følge heraf stiger den SHBG-bundne fraktion og den albumin-bundne fraktion falder. Desogestrels tilsyneladende fordelingsvolumen er 1,5 l/kg.

Metabolisme:

Etonogestrel metaboliseres fuldstændig via de kendte veje for steroid metabolisme. Den metaboliske clearancehastighed fra serum er ca. 2 ml/min/kg. Der er ikke set interaktion ved samtidig indtagelse af ethinylestradiol.

Elimination:

Koncentrationen af etonogestrel i plasma falder i to faser. Den sidste fase karakteriseres ved en halveringstid på ca. 30 timer. Udskillelse af desogestrel og dets metabolitter foregår via urin og galde i forholdet ca. 6:4.

Steady-state betingelser:

Etonogestrels farmakokinetik påvirkes af SHBG-koncentrationerne, som stiger til det tredobbelte på grund af ethinylestradiol. Ved daglig indtagelse stiger stoffets serumkoncentration omkring 2-3 gange og når steady state i løbet af den anden halvdel af behandlingscyklus.

Ethinylestradiol

Absorption:

Efter peroral indtagelse bliver ethinylestradiol hurtigt og fuldstændigt absorberet. Maksimal serumkoncentration på ca. 80 pg/ml nås i løbet af 1-2 timer. Som følge af præsystemisk konjugering og first-pass metabolisme er den fuldstændige biotilgængelighed ca. 60%.

Fordeling:

Ethinylestradiol er hovedsageligt, non-specifikt bundet til serumalbumin (ca. 98,5%) og medfører en stigning i SHBGs plasmakoncentrationer. Det tilsyneladende fordelingsvolumen blev bestemt til ca. 5 l/kg.

Metabolisme:

Ethinylestradiol undergår præsystemisk konjugering i både tyndtarmens slimhinde og leveren. Ethinylestradiol metaboliseres primært ved aromatisk hydroxylering, men der dannes mange forskellige hydroxylerede og metylerede metabolitter, og disse findes som frie metabolitter og som konjugater med glukuronider og sulfat. Den metaboliske clearancehastighed er ca. 5 ml/min./kg.

Elimination:

Koncentrationen af ethinylestradiol plasma falder i to faser. Den sidste fase karakteriseres ved en halveringstid på ca. 24 timer. Umdannet lægemiddel udskilles ikke, men ethinylestradiols metabolitter udskilles via urin og galde i forholdet ca. 4:6. Halveringstiden for metabolitudskillelse er ca. 1 dag.

Steady-state betingelser:

Steady-state koncentrationerne nås efter 3-4 dage når serumkoncentrationen af ethinylestradiol er 30-40% højere end ved enkeltdosis.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data har ikke afsløret nogen særlig risiko for mennesker baseret på konventionelle studier af gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet, carcinogent potentiale og reproduktionstoksicitet. Imidlertid skal der tages i betragtning, at kønshormoner kan fremme væksten af visse hormonafhængige væv og tumorer.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Tabletterne:

α -Tocopherol; lactosemonohydrat; kartoffelstivelse; povidon; silica, kolloid, vandfri; stearinsyre

Filmovertræk:

Rød jernoxid (E 172)*; gul jernoxid (E 172)**; hypromellose; macrogoler; talcum; titandioxid (E 171)

* kun i 0,100 mg desogestrel/0,030 mg ethinylestradiol tabletterne

** kun i 0,050 mg desogestrel/0,035 mg ethinylestradiol tabletterne

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i original pakning.

6.5 Emballage (art og indhold)

Blisterpakken er en PVC/Al blister bestående af aluminiumsfolie med et varmemeforseglet overtræk og en PVC film. Hver blister indeholder 21 tabletter og er pakket i en trykt aluminiumsfolie. Folien er pakket i en trykt kartonæske sammen med indlægssedlen (1, 3 eller 6 folier pr. æske).

6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering <samt bortskaffelse>

Ingen særlige krav.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

<Lægemedlets navn>, filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

<Lægemedlets navn> er en trefasisk p-pille hvor:

- hver gul tablet indeholder 0,050 mg desogestrel og 0,035 mg ethinylestradiol;
- hver rød tablet indeholder 0,100 mg desogestrel og 0,030 mg ethinylestradiol;
- hver hvid tablet indeholder 0,150 mg desogestrel og 0,030 mg ethinylestradiol.
- de grønne tabletter indeholder ingen aktive stoffer (placebotabletter)

Hjælpestoffer: Se afsnit 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter

Tabletterne er runde, bikonvekse og 5 mm i diameter. De er på den ene side kodet VR4 (gule tabletter), VR2 (røde tabletter), TR5 (hvide tabletter) eller KH over 2 (grønne tabletter). På den anden side er alle tabletterne kodet Organon og en stjerne.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Svangerskabsforebyggende.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Hvordan indtages <Lægemedlets navn>:

Tabletterne skal tages i den rækkefølge som er angivet på pakken hver dag på ca. samme tidspunkt med væske efter behov. Der tages 1 tablet daglig i 28 fortløbende dage begyndende med de gule tabletter i 7 dage, herefter de røde i 7 dage og de hvide i 7 dage og til slut de grønne (inaktive eller placebotabletter) i 7 dage. Hver efterfølgende pakke påbegyndes umiddelbart efter den sidste placebotablet. I løbet af de dage, hvor der indtages placebotabletter vil der sædvanligvis indtræde en blødning. Denne blødning starter sædvanligvis på den 2. eller 3. dag efter indtagelse af den sidste aktive tablet, og er muligvis ikke ophørt førend der begyndes på den næste pakke.

Hvordan påbegyndes indtagelse af <Lægemedlets navn>:

Ingen forudgående indtagelse af hormonale kontraceptiva (indenfor den sidste måned)

Tabletindtagelsen skal påbegyndes på dag 1 i kvindens naturlige cyklus (dvs. på den første dag kvinden har en menstruationsblødning). Det er tilladt at påbegynde indtagelsen på dag 2-5, men i første cyklus tilrådes det at benytte barrieremetode samtidig i de første 7 dage af tabletindtagelsen.

Ved skift fra en anden p-pille af kombinationstypen

Kvinden bør starte med <Lægemedlets navn> dagen efter, hun tog den sidste aktive tablet i sin tidligere p-pille pakke - men senest på dagen efter den sædvanlige tabletfrie eller placebotablet periode med sin tidligere p-pille.

Ved skift fra gestagenpræparater (minipiller, injektion, implantat)

Kvinden kan skifte fra minipiller på hvilken dag, det skal være (ved skift fra implantat på den dag implantatet fjernes; ved skift fra injektion, når næste injektion skulle være givet). I alle disse tilfælde skal kvinden tilrådes at bruge en barrieremetode samtidig i de første 7 dage af tabletindtagelsen.

Efter abort i 1. trimester

Kvinden kan påbegynde tabletindtagelsen straks. Gør hun det, er det ikke nødvendigt at tage yderligere svangerskabsforebyggende forholdsregler.

Efter fødsel eller abort i 2. trimester

For ammende kvinder - se afsnit 4.6.

Kvinden bør tilrådes at starte på dag 21-28 efter fødsel eller abort i 2. trimester. Starter hun senere, bør hun tilrådes at benytte en barrieremetode samtidig i de første 7 dage af tabletindtagelsen. Har hun imidlertid allerede haft samleje, bør graviditet udelukkes, før hun påbegynder tabletindtagelsen, eller hun skal afvente sin første menstruation.

Glemte tabletter:

Hvis brugeren har glemt tabletindtagelse i **mindre end 12 timer**, nedsættes den kontrceptive beskyttelse ikke. Kvinden skal tage tabletten, så snart hun husker det, og de resterende tabletter tages som normalt.

Hvis hun har glemt tabletindtagelse i **mere end 12 timer**, kan den kontrceptive beskyttelse være nedsat.

Håndtering af glemte tabletter kan styres ved hjælp af følgende to grundlæggende regler.

1. Tabletindtagelse må aldrig udskydes i en periode længere end 7 dage.
2. Der kræves 7 dages uafbrudt tabletindtagelse for at opnå tilstrækkelig suppression af hypothalamus-hypofyse-ovarie-aksen.

Således kan følgende råd gives i daglig praksis:

• **Uge 1 (gule tabletter)**

Brugeren skal tage den sidst glemte tablet, så snart hun husker det, selv hvis det betyder, at hun skal tage 2 tabletter samtidig. Herefter fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Samtidig bør hun benytte en barrieremetode, f.eks. et kondom, i de næste 7 dage. Hvis samleje har fundet sted i de forudgående 7 dage, bør muligheden for graviditet overvejes. Jo flere tabletter, der glemmes og jo tættere dette sker på den regelmæssige placebotablet periode, desto større er risikoen for graviditet.

• **Uge 2 (røde tabletter)**

Brugeren skal tage den sidst glemte tablet, så snart hun husker det, selv hvis det betyder, at hun skal tage 2 tabletter samtidig. Herefter fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Under forudsætning af at tabletterne er taget korrekt i de 7 dage, der er gået forud for den glemte tablet, er det ikke nødvendigt at tage yderligere svangerskabsforebyggende forholdsregler. Hvis dette imidlertid ikke er tilfældet, eller hvis mere end 1 tablet er glemt, skal kvinden rådes til at anvende en anden svangerskabsforebyggende metode i 7 dage.

• **Uge 3 (hvide tabletter)**

Risikoen for nedsat sikkerhed er overhængende på grund af den kommende placebotablet periode. Dog kan den nedsatte kontrceptive beskyttelse forebygges ved at justere tabletindtagelsen. Ved at følge ét af følgende to valg er det derfor ikke nødvendigt at tage yderligere svangerskabsforebyggende forholdsregler, forudsat at alle tabletter er taget korrekt i de 7 dage, der er gået forud for den glemte tablet. Hvis dette ikke er tilfældet, skal kvinden rådes til at følge det første af de to valg og samtidig anvende en anden svangerskabsforebyggende metode i de næste 7 dage.

1. Brugeren skal tage den sidst glemte tablet, så snart hun husker det, selv hvis det betyder, at hun skal tage 2 tabletter samtidig. Herefter fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Hun begynder på den næste pakke straks efter at have taget den sidste aktive tablet i den nuværende pakke, dvs. der skal ikke tages nogle placebotabletter. Det er ikke sandsynligt, at brugeren får sin menstruation førend i slutningen af anden pakke, men hun kan opleve at få pletblødning eller gennembrudsblødning på de dage, hun tager aktive tabletter.

2. Kvinden kan også rådes til at stoppe med indtagelse af aktive tabletter fra den nuværende pakke. Hun skal da umiddelbart fortsætte med placebotabletterne. Det samlede antal glemte tabletter og placebotabletter må aldrig overstige syv. Derefter skal hun fortsætte med den næste pakke.

•

Uge 4 (grønne tabletter)

Den svangerskabsforebyggende effekt er ikke reduceret, og kvinden bør tage de resterende tabletter til sædvanlig tid.

Hvis kvinden har glemt tabletter og herefter ikke får sin menstruation i den første normale placebotablet periode, bør muligheden for graviditet overvejes.

Forholdsregler i tilfælde af opkastning:

Hvis man har opkastninger indenfor 3-4 timer efter tabletindtagelse, er der muligvis ikke sket en fuldstændig absorption af p-pillerne. Derfor gælder forholdsreglerne angående glemte tabletter (se ovenstående). Hvis kvinden ikke ønsker at ændre sin normale tabletindtagelse, er hun nødt til at tage de(n) nødvendig(e) ekstra tablet(ter) fra en anden pakke.

Hvordan udskydes eller fremskyndes menstruationen:

Udskydelse af menstruationen er ikke en indikation for produktet. Hvis det imidlertid i særlige tilfælde er nødvendigt at udskyde menstruationen skal kvinden fortsætte med de hvide tabletter fra en ny pakke *<Lægemidlets navn>* uden en placebotablet periode. Udskydelsen kan fortsætte i max. 7 dage (de hvide tabletter i den anden pakke). Under udskydelse af menstruationen kan kvinden opleve gennembrudsblødning eller pletblødning. Regelmæssig indtagelse af *<Lægemidlets navn>* genoptages så efter den normale 7-dages placebotablet periode.

For at fremskynde menstruationens start til en anden ugedag end den kvinden er vant til med den nuværende tabletindtagelse, kan hun rådes til at forkorte den kommende placebotablet periode med så mange dage, som ønskes. Jo kortere pausen er, jo større er risikoen for, at hun ikke får sin menstruation og vil få gennembrudsblødning og pletblødning ved indtagelse af den anden pakke (hvilket også er tilfældet ved udskydelse af menstruationen).

4.3 Kontraindikationer

Kontraceptiva af kombinationstypen bør ikke anvendes, når nedennævnte tilstande foreligger. Hvis en sådan tilstand skulle opstå for første gang under p-pille brug, skal brugen af p-piller afbrydes straks.

- Nuværende eller tidligere venøs trombose (dyb venetrombose, lungeemboli)
- Nuværende eller tidligere artiel trombose (myokardieinfarkt, cerebrovaskulær hændelse) eller prodromalsymptomer (f.eks. transitorisk cerebral iskæmi, angina pectoris).
- Kendt prædisposition for venøs eller arteriel trombose som f.eks. aktiv protein C resistens, antitrombin-III mangel, protein C mangel, protein S mangel, hyperhomocysteinæmi og antifosfolipid antistoffer.
- Diabetes mellitus med vaskulære komplikationer.
- Tilstedeværelsen af en alvorlig eller multiple risikofaktor(er) for venøs eller arteriel trombose kan også udgøre en kontraindikation (se afsnittet "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen").
- Nuværende eller tidligere svær leversygdom, forudsat at leverfunktionsværdierne ikke er normaliseret.
- Nuværende eller tidligere levertumorer (benigne eller maligne).
- Kendte eller mistænkte maligne tilstande i genitalia eller mammae, hvis påvirket af kønshormoner.
- Endometrie hyperplasi.
- Udiagnosticeret vaginalblødning.
- Kendt eller mistænkt graviditet.
- Allergi overfor de virksomme stoffer eller hjælpestofferne i *<Lægemidlets navn>*.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Advarsel

Skulle en af nedenstående risikofaktorer være til stede, bør fordelene ved p-pille brug opvejes mod de mulige risici i hvert enkelt tilfælde og diskuteres med kvinden, før hun beslutter sig for at tage p-piller. I tilfælde af forværring eller ved forekomst af en af disse risikofaktorer, bør kvinden kontakte sin læge. Lægen bør da beslutte, om brugen af p-piller skal ophøre.

1. Kredsløbssygdomme

- Brugen af et peroralt kontraceptivum (p-piller) af kombinationstypen medfører en øget risiko for venøs tromboemboli (VTE) i forhold til ikke at bruge dem. Forekomsten af VTE anses for at være 5-10 per 100.000 kvindeår hos kvinder, som ikke bruger p-piller af kombinationstypen. Den øgede risiko for VTE er størst i det allerførste år, hvor en kvinde bruger p-piller af denne type. Den øgede risiko er imidlertid mindre end den risiko for VTE, der er forbundet med en graviditet, og som er af størrelsesordenen 60 tilfælde per 100.000 graviditeter. VTE er dødeligt forløbende i 1-2% af tilfældene.
- I adskillige epidemiologiske undersøgelser er det fundet at kvinder som bruger kombinations p-piller indeholdende ethinylestradiol, især når dosis heraf er 30 µg, samt et gestagent stof som desogestrel, har en øget risiko for VTE når der sammenlignes med dem, der bruger kombinations p-piller indeholdende under 50 µg ethinylestradiol og gestagenet levonorgestrel.
- For kombinations p-piller indeholdende 30 µg ethinylestradiol kombineret med desogestrel eller gestoden sammenlignet med kombinations p-piller indeholdende under 50 µg ethinylestradiol samt levonorgestrel skønnes den samlede relative risiko for VTE at være mellem 1,5 og 2,0. Hyppigheden af VTE ved levonorgestrel-præparater i kombination med under 50 µg ethinylestradiol er ca. 20 tilfælde per 100.000 kvinde-bruger-år. For *<Lægemidlets navn>* er hyppigheden ca. 30-40 tilfælde per 100.000 kvinde-bruger-år, dvs. 10-20 flere tilfælde per 100.000 kvinde-bruger-år. Indvirkningen af den relative risiko på antallet af ekstra tilfælde vil være størst hos førstegangsbrugere inden for det første bruger-år, hvor risikoen for VTE er størst for alle typer af kombinations p-piller.
- Risikoen for udvikling af venøs tromboembolisme stiger ved:
 - højere alder;
 - positiv familiær disposition (f.eks. venøs tromboembolisme hos søskende eller forældre i en relativt tidlig alder). Hvis der er mistanke om familiær disposition, bør kvinden henvises til en specialist, før hun beslutter sig for at bruge hormonal kontraktion;
- fedme (body mass index over 30 kg/m²);
- længerevarende immobilisation, større operationer, operation i ben eller større traumer. I disse situationer tilrådes det at stoppe med p-pille behandling (i tilfælde af planlagt operation mindst 4 uger før operationen) og ikke at genoptage behandling med p-piller før 2 uger efter fuldstændig remobilisering;
- muligvis også med superficiel tromboflebitis og varikøse vener. Der er ingen konsensus for disse tilstandes mulige rolle for venøs tromboemboli
- Brugen af peroralt kontraceptivum af kombinationstypen er generelt forbundet med en forøget risiko for akut myokardieinfarkt (AMI) eller slagtilfælde; en risiko som er kraftigt påvirket af tilstedeværelsen af andre risikofaktorer (f.eks. rygning, forhøjet blodtryk og alder) (se også nedenfor). Disse hændelser forekommer sjældent. Det er ikke undersøgt hvordan *<Lægemidlets navn>* påvirker risikoen for AMI.
- Risikoen for arterielle tromboemboliske komplikationer stiger med:
 - højere alder;
 - rygning (ved stor rygning og højere alder øges risikoen yderligere, specielt for kvinder over 35 år);
 - dyslipoproteinæmi;
 - fedme (body mass index over 30 kg/m²);
 - hypertension;
 - hjerte-klapsygdom;
 - atrieflimren;

- positiv familiær disposition (f.eks. arteriel tromboemboli hos søskende eller forældre i en relativt ung alder). Hvis der er mistanke om familiær disposition, bør kvinden henvises til en specialist der kan rådgive hende før hun beslutter sig for hormonal svangerskabsforebyggelse.
- Der er meget sjældent rapporteret om trombose i andre blodkar, f.eks. lever-, mesenterial-, renal- eller retinalvener og -arterier, hos p-pille brugere. Der er ingen konsensus for, om forekomsten af disse tilfælde er forbundet med p-pille brug.
- Symptomer på venøs eller arteriel trombose kan være: Unilaterale smerter i ben og/eller hævelse; pludselig opstået stærke brystsmerter med eller uden udstråling til venstre arm; pludselig opstået åndenød; pludselig opstået hoste; unormal, kraftig, vedvarende hovedpine; pludselig opstået delvist eller fuldstændigt tab af synet; dobbeltsyn; utydelig tale eller afasi; vertigo; kollaps med eller uden fokalt krampeanfald; mæthed eller meget udtalt følelsesløshed, som pludselig påvirker den ene side af kroppen eller en del af kroppen; motoriske forstyrrelser; "akut" abdomen.
- Andre medicinske tilstande, som er blevet forbundet med kredsløbssygdomme, omfatter diabetes mellitus, systemisk lupus erythematosus, hæmolytisk uræmisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsygdom (Crohn's sygdom eller ulcerøs colitis) og seglcelleanæmi.
- Den øgede risiko for tromboembolisme under puerperiet skal tages i betragtning (for yderligere oplysninger om "Graviditet og amning" - se afsnit 4.6).
- En stigning i frekvensen eller sværhedsgraden af migræne under p-pille brug (som kan være prodromal for en cerebrovaskulær tilstand) kan være en grund til øjeblikkelig ophør med p-piller.
- Biokemiske faktorer, som indikerer arvelig eller tilegnet disposition for venøs eller arteriel trombose, omfatter aktivt protein C (APC) resistens, hyperhomocysteinæmi, antitrombin III mangel, protein C mangel, protein S mangel, antiphospholipide antistoffer (anticardiolipine antistoffer, lupus antikoagulant).
- Ved opvejning af fordele/ulemper bør lægen tage i betragtning, at adækvat behandling af en given tilstand kan nedsætte den risiko, som er forbundet med trombose, og at risikoen for udvikling af trombose under graviditet er højere end ved p-pille brug.

2. *Tumorer*

- I nogle epidemiologiske studier er der rapporteret en øget risiko for cervikal cancer hos langtidsbrugere af p-piller, men der er stadig uenighed om, i hvilken udstrækning dette fund kan være påvirket af virkninger af seksualadfærd og andre faktorer, så som humant papillomatøst virus (HPV).
- En meta-analyse fra 54 epidemiologiske studier har vist, at kvinder som bruger p-piller, har en let øget risiko (Relative Risk – RR = 1,24) for at få diagnosticeret brystcancer. Denne øgede risiko falder gradvis i løbet af 10 år efter ophør med p-piller. Eftersom brystcancer er en sjælden tilstand hos kvinder under 40 år, er stigningen i antallet af diagnosticerede brystcancertilfælde hos nuværende og tidligere p-pille brugere lille i forhold til risikoen for brystcancer i hele deres levetid. Disse studier beviser ikke en årsagssammenhæng. Det observerede mønster af en øget risiko kan skyldes en tidligere diagnosticering af brystcancer hos p-pille brugerne, de biologiske virkninger af p-piller eller en kombination af begge. De diagnosticerede tilfælde af brystcancer hos p-pille brugere har en tendens til at være mindre fremskredne klinisk end de diagnosticerede tilfælde af brystcancer hos ikke-brugere.
- Der er i sjældne tilfælde rapporteret om benigne levertumorer, og endnu sjældnere maligne levertumorer hos p-pille brugere. Hos isolerede tilfælde har disse tumorer medført livstruende, intra-abdominale hæmragier. En levertumor bør tages i betragtning ved den differentielle diagnosticering, når der optræder stærke smerter i det øvre abdomen, ved leverforstørrelse eller ved tegn på intraabdominal hæmoragi hos kvinder, som tager p-piller

3. *Andre tilstande*

- Kvinder med hypertriglyceridæmi eller familiær disposition herfor kan have en øget risiko for pankreatitis, når de tager p-piller.
- Selv om der er rapporteret om små stigninger i blodtrykket hos mange kvinder, som tager p-piller, er klinisk betydende blodtrykstigninger sjældne. Der er ikke blevet fastslået en sammenhæng mellem

p-pille brug og klinisk hypertension. Hvis vedvarende klinisk hypertension imidlertid udvikles under p-pille brug, bør lægen afbryde p-pille behandlingen og behandle hypertensionen. Hvor det skønnes hensigtsmæssigt, kan p-pille behandlingen genoptages, når normotensive værdier er opnået med antihypertensiv terapi.

- Det er blevet rapporteret, at følgende tilstande kan opstå eller er blevet forværret under både graviditet og p-pille brug, men beviset for en forbindelse med p-pille brug er inkonklusiv: Gulsot og/eller pruritus i forbindelse med kolestase; dannelse af galdesten; porfyri; systemisk lupus erythematosus; hæmolytisk uræmisk syndrom; Chorea minor; herpes gestationis; høretab på grund af otosklerose.
- Akutte eller kroniske forstyrrelser i leverfunktionen kan nødvendiggøre ophør af p-pille brug, indtil leverfunktionsværdierne normaliseres. Tilbagevendende forekomst af kolestatisk gulsot, som indtrådte først under graviditet eller tidligere brug af kønshormoner, nødvendiggør ophør af p-pille brug.
- Selv om p-piller kan have en indvirkning på den perifere insulin resistens og glukose tolerancen, er der intet, der tyder på, at det er nødvendigt at ændre det terapeutiske regime hos diabetikere, som bruger p-piller. Diabetikere bør dog overvåges nøje under p-pille brug.
- Crohn's sygdom og colitis ulcerosa er blevet forbundet med brug af p-piller af kombinationstypen.
- Chloasma kan lejlighedsvis optræde, især hos kvinder med chloasmata gravidarum i anamnesen. Kvinder med en tendens til chloasma bør undgå at udsætte sig for sollys eller ultraviolet stråling, mens de tager p-piller.

Ovennævnte informationer skal tages i betragtning når denne kombinations p-pille ordineres. Når der rådgives om valg af svangerskabsforebyggende metoder skal alle ovennævnte informationer tages i betragtning.

Lægeundersøgelse/konsultation:

Før start eller genoptagelse af behandling med <Lægemidlets navn> skal der optages fuldstændig anamnese (inkl. familieanamnese) og graviditet skal udelukkes. Blodtrykket bør måles og der bør udføres en lægeundersøgelse i henhold til kontraindikationer (afsnit 4.3) og advarsler (afsnit 4.4). Kvinden bør rådes til omhyggeligt at læse indlægssedlen og følge de givne råd. Hyppigheden og omfanget af efterfølgende kontrol bør tilpasses den enkelte kvinde.

Kvinden bør informeres om, at p-piller ikke beskytter mod HIV infektioner (AIDS) og andre seksuelt overførte sygdomme.

Nedsat virkning:

P-pillernes virkning kan være nedsat i tilfælde af glemte tabletter (afsnit 4.2.), opkastning (afsnit 4.2.) eller samtidig indtagelse af anden medicin (afsnit 4.5.).

Naturlægemidler, der indeholder prikbladet perikum (Hypericum Perforatum), bør ikke anvendes samtidig med <Lægemidlets navn> på grund af risikoen for nedsættelse af plasmakoncentrationen og reduceret klinisk effekt af <Lægemidlets navn> (se afsnit 4.5 Interaktioner).

Nedsat cykluskontrol:

I forbindelse med indtagelse af alle p-piller kan der optræde uregelmæssig blødning (pletblødning og gennembrudsblødning), især i løbet af de første måneder. Derfor er det kun relevant at evaluere forekomsten af uregelmæssig blødning efter en tilpasningsperiode på ca. 3 cykler.

Hvis blødningsuregelmæssighederne er vedvarende eller optræder efter tidligere regelmæssige cykler, bør man overveje non-hormonale årsager, og der bør tages adækvate, diagnostiske forholdsregler for at udelukke malinitet eller graviditet. Dette kan omfatte udskrabning.

Nogle kvinder får ikke en menstruationsblødning i den placebotablet perioden. Hvis p-pillerne er indtaget i henhold til instruktionerne beskrevet i afsnit 4.2, er det usandsynligt, at kvinden er gravid. Er p-pillerne imidlertid ikke indtaget i henhold til instruktionerne, forud for den første udeblevne

menstruationsblødning, eller hvis to menstruationsblødninger udebliver, skal graviditet udelukkes, før der fortsættes med anvendelsen af p-piller.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktioner

Lægemiddelinteraktioner som resulterer i en forhøjet clearance af kønshormoner kan medføre gennembrudsblødning og kontraceptivt svigt. Dette er blevet fastslået med hydantoiner, barbiturater, primidon, carbamazepin og rifampicin; oxcarbazepin, topiramat, felbamat, ritonavir og griseofulvin er også mistænkt. Mekanismen for denne interaktion synes at være baseret på disse lægemidlers leverenzyminducerende egenskaber. Maksimal enzyminduktion ses generelt ikke før 2-3 uger efter behandlingsstart, men kan da vedvare i mindst 4 uger efter ophør af behandlingen.

Kontraceptive svigt er også blevet rapporteret med antibiotika så som ampicillin og tetracycliner. Denne virkningsmekanisme er ikke blevet belyst.

Kvinder, som er i korttidsbehandling med nogle af ovennævnte grupper af lægemidler eller individuelle lægemidler, bør midlertidigt benytte en barrieremetode samtidig med p-pillerne, dvs. i perioden med anden samtidig medicinindtagelse og i 7 dage efter ophør med denne medicin. Kvinder, som tager rifampicin, bør benytte en barrieremetode samtidig med indtagelse af p-pillerne i det tidsrum, hun er i behandling med rifampicin og i 28 dage efter ophør med rifampicin. Hvis anden samtidig medicinindtagelse strækker sig ud over antal af tabletter i p-pille pakken, skal hun påbegynde den næste p-pille pakke uden at tage placebotabletter.

Til kvinder, som er i langtidsbehandling med leverenzyminducerende lægemidler, anbefaler eksperter at øge den kontrceptive steroiddosering. Hvis det ikke er ønskeligt med en høj kontraceptiv dosering, eller denne høje dosering viser sig at være utilfredsstillende eller usikker, f.eks. i tilfælde af uregelmæssig blødning, bør en anden svangerskabsforebyggende metode tilrådes.

Naturlægemidler, der indeholder prikbladet perikum (*Hypericum Perforatum*) bør ikke anvendes samtidig med p-piller, da dette kan forventes at føre til tab af den svangerskabsforebyggende virkning. Der er rapporteret om gennembrudsblødninger og uønskede graviditeter. Dette skyldes, at prikbladet perikum inducerer enzymer, der metaboliserer lægemiddelstoffet. Denne inducerende virkning kan vedvare i mindst 2 uger efter ophør af behandlingen med prikbladet perikum.

Laboratorieprøver

Brugen af kontrceptive steroider kan have indvirkning på resultaterne af visse laboratorieprøver, inklusiv biokemiske parametre for lever-, thyroidea-, binyre- og nyrefunktionen; plasmaniveauerne for (transport)-proteiner, f.eks. kortikosteroid-bindende globulin og lipid/lipoprotein fraktioner; parametrene for kulhydratmetabolismen og parametrene for koagulationen og fibrinolysen. Ændringer forbliver sædvanligvis indenfor det normale laboratorieområde.

4.6 Graviditet og amning

Brug af p-piller under graviditet er ikke indiceret. De fleste epidemiologiske studier har hverken vist en øget risiko for fødselsdefekter hos børn født af kvinder, som tog p-piller før graviditeten eller en teratogen virkning ved uforvaren indtagelse af p-piller tidligt i graviditeten.

Amningen kan blive påvirket af p-piller, eftersom de kan nedsætte mængden og ændre sammensætningen af brystmælken. Derfor bør brugen af p-piller generelt ikke anbefales, før den ammende moder har afvænnet barnet fuldstændigt. Små mængder af kontrceptive steroider og/eller deres metabolitter kan blive udskilt med mælken, men der er intet, som tyder på, at dette har en skadelig indvirkning på spædbarnets sundhedstilstand.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke observeret nogen påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Alvorlige bivirkninger

Der er en forøget risiko for venøs tromboembolisme for alle kvinder som anvender p-piller af kombinationstypen. Se afsnit 4.4 for yderligere information om forskel i ovennævnte risiko for de forskellige p-piller af kombinationstypen og information om andre alvorlige bivirkninger.

Andre mulige bivirkninger

Følgende uønskede virkninger er blevet rapporteret af p-pille brugere:

Bryst: brystspænding, smerter, sekretion;

Centralnervesystem: hovedpine, migræne, ændringer i libido, nedtrykthed,

Øjne: intolerans overfor kontaktlinser;

Gastro-intestinalkanalen: kvalme, opkastning;

Urogenitalt: ændringer i vaginalsekretionen;

Hud: forskellige hudsygdomme (f.eks. erythema nodosum, erythema multiforme, lysfølsomhed, udslæt);

Diverse: væskeretention; vægtændring; overfølsomhedsreaktioner

4.9 Overdosering

Der har ikke været rapporteret alvorlige, skadevoldende virkninger efter overdosering. Symptomerne, som kan opstå i forbindelse med overdosering, er: Kvalme, opkastning og hos unge piger, en lille vaginalblødning. Der findes ingen antidot, og det videre behandlingsforløb bør være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation G 03 AB 05

P-pillernes kontrceptive virkning er baseret på interaktion af forskellige faktorer, hvoraf den vigtigste er hæmningen af ovulationen og ændringer i cervikalsekretionen. Foruden beskyttelse mod graviditet har p-piller adskillige positive egenskaber som, stillet overfor de negative egenskaber (se "Advarsler", "Bivirkninger"), kan være nyttige at kende, når der skal træffes valg af svangerskabsforebyggende metode. Cyklus bliver mere regelmæssig, menstruationen er ofte mindre smertefuld, og blødningen er ikke så kraftig. Sidstnævnte kan medføre et fald i forekomsten af jernmangel. Udover dette er det bevist, at de højdoserede p-piller (50 µg ethinylestradiol) nedsætter risikoen for fibrocystiske tumorer i brystet, ovariecyster, underlivsbetændelse, ektopisk graviditet samt endometrie- og ovariecancer. Om dette også gælder for de lavdoserede p-piller mangler endnu at blive bekræftet.

I kliniske studier er det påvist, at <Lægemidlets navn> signifikant reducerede de androgene parametre 3-α androstendiol-glukuronid, androstendion, DHEA-S og frit testosteron.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Desogestrel

Absorption:

Efter peroral indtagelse bliver desogestrel hurtigt og fuldstændigt absorberet og omdannes til etonogestrel. Maksimale serumkoncentrationer fra ca. 1,5 ng/ml (første uge) til 5 ng/ml (tredje uge) nås efter ca 1,5 timer. Biotilgængeligheden er 62-81%.

Fordeling:

Etonogestrel er bundet til serumalbumin og til SHBG (sex hormone binding globulin). Kun 2-4% af den totale desogestrelmængde i serum findes som frit steroid, 40-70% er specifikt bundet til SHBG. Den ethinylestradiol-inducerede stigning i SHBG påvirker fordelingen af serumproteinerne. Som følge heraf stiger den SHBG-bundne fraktion og den albumin-bundne fraktion falder. Desogestrels tilsyneladende fordelingsvolumen er 1,5 l/kg.

Metabolisme:

Etonogestrel metaboliseres fuldstændig via de kendte veje for steroid metabolisme. Den metaboliske clearancehastighed fra serum er ca. 2 ml/min/kg. Der er ikke set interaktion ved samtidig indtagelse af ethinylestradiol.

Elimination:

Koncentrationen af etonogestrel i plasma falder i to faser. Den sidste fase karakteriseres ved en halveringstid på ca. 30 timer. Udskillelse af desogestrel og dets metabolitter foregår via urin og galde i forholdet ca. 6:4.

Steady-state betingelser:

Etonogestrels farmakokinetik påvirkes af SHBG-koncentrationerne, som stiger til det tredobbelte på grund af ethinylestradiol. Ved daglig indtagelse stiger stoffets serumkoncentration omkring 2-3 gange og når steady state i løbet af den anden halvdel af behandlingscyklus.

Ethinylestradiol

Absorption:

Efter peroral indtagelse bliver ethinylestradiol hurtigt og fuldstændigt absorberet. Maksimal serumkoncentration på ca. 80 pg/ml nås i løbet af 1-2 timer. Som følge af præsystemisk konjugering og first-pass metabolisme er den fuldstændige biotilgængelighed ca. 60%.

Fordeling:

Ethinylestradiol er hovedsageligt, non-specifikt bundet til serumalbumin (ca. 98,5%) og medfører en stigning i SHBGs plasmakoncentrationer. Det tilsyneladende fordelingsvolumen blev bestemt til ca. 5 l/kg.

Metabolisme:

Ethinylestradiol undergår præsystemisk konjugering i både tyndtarmens slimhinde og leveren. Ethinylestradiol metaboliseres primært ved aromatisk hydroxylering, men der dannes mange forskellige hydroxylerede og metylerede metabolitter, og disse findes som frie metabolitter og som konjugater med glukuronider og sulfat. Den metaboliske clearancehastighed er ca. 5 ml/min./kg.

Elimination:

Koncentrationen af ethinylestradiol plasma falder i to faser. Den sidste fase karakteriseres ved en halveringstid på ca. 24 timer. Umdannet lægemiddel udskilles ikke, men ethinylestradiols metabolitter udskilles via urin og galde i forholdet ca. 4:6. Halveringstiden for metabolitudskillelse er ca. 1 dag.

Steady-state betingelser:

Steady-state koncentrationerne nås efter 3-4 dage når serumkoncentrationen af ethinylestradiol er 30-40% højere end ved enkeltdosis.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data har ikke afsløret nogen særlig risiko for mennesker baseret på konventionelle studier af gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet, carcinogent potentiale og reproduktionstoksicitet.

Imidlertid skal der tages i betragtning, at kønshormoner kan fremme væksten af visse hormonafhængige væv og tumorer.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Tabletterne, aktive tabletter:

α -Tocopherol; lactosemonohydrat; kartoffelstivelse; povidon; silica, kolloid, vandfri; stearinsyre

Tabletterne, placebotabletter:

Lactosemonohydrat; magnesiumstearat; majsstivelse

Filmovertræk:

Rød jernoxid (E 172)*; gul jernoxid (E 172)**; hypromellose; indigocarmin E 132***; macrogoler; talcum; titandioxid (E 171)

* kun i 0,100 mg desogestrel/0,030 mg ethinylestradiol tabletterne

** kun i 0,050 mg desogestrel/0,035 mg ethinylestradiol tabletterne og i placebo-tabletterne

*** kun i placebotabletterne.

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i original pakning.

6.5 Emballage (art og indhold)

Blisterpakken er en PVC/Al blister bestående af aluminiumsfolie med et varmemeforseglet overtræk og en PVC film. Hver blister indeholder 28 tabletter og er pakket i en trykt aluminiumsfolie. Folien er pakket i en trykt kartonæske sammen med indlægssedlen (1, 3 eller 6 folier pr. æske).

6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering <samt bortskaffelse>

Ikke særlige krav.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN