

BILAGA III

REVIDERAD PRODUKTRESUMÉ FRÅN REFERENSMEDLEMSLANDET

Anmärkning: Denna produktresumé var bifogad till kommissionens beslut för detta hänskjutande enligt artikel 7(5) för Laurina och besläktade namn. Texten var giltig vid detta tillfälle.

Efter kommissionens beslut kommer vederbörande myndigheter i medlemsländerna att uppdatera produktinformationen som erforderligt. Därför representerar denna produktresumé inte nödvändigtvis den nuvarande texten.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

<Läkemedlets namn>, filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

<Läkemedlets namn> är ett trifasiskt antikonceptionsmedel varav:

- varje gul tablett innehåller 0,050 mg desogestrel och 0,035 mg etinylestradiol
- varje röd tablett innehåller 0,100 mg desogestrel och 0,030 mg etinylestradiol
- varje vit tablett innehåller 0,150 mg desogestrel och 0,030 mg etinylestradiol

Beträffande hjälpämnen se 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter.

Tabletterna är runda, bikonvexa och 5 mm i diameter. På ena sidan finns koden VR4 (gula tabletter), VR2 (röda tabletter) eller TR5 (vita tabletter) På den andra sidan är kodad Organon och en stjärna.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska Indikationer

Antikonception.

4.2 Dosering och Administreringsätt

Hur man tar <Läkemedlets namn>

Tabletterna ska tas i den ordning som anges i förpackningen varje dag vid samma tidpunkt på dagen tillsammans med litet vätska. En tablett tas dagligen under 21 dagar med start med de gula tabletterna i 7 dagar, sedan de röda i 7 dagar och därefter de vita i 7 dagar. Varje ny förpackning påbörjas efter ett uppehåll på sju dagar. Under uppehållet infaller vanligtvis bortfallsblödningen, vilken oftast startar 2-3 dagar efter den sista tabletten och kan fortsätta in på nästa karta.

Hur man börjar med <Läkemedlets namn>

Ingen föregående hormonell preventivmetod (senaste månaden)

Första tabletten tas dag 1 i kvinnans naturliga menstruationscykel (dag 1 är detsamma som den första blödningsdagen). Man kan även börja dag 2-5 under första cykeln men då bör en barriärmetod användas under de första 7 dagarna av behandlingen.

Byte från ett annat kombinerat p-piller

Kvinnan bör påbörja <Läkemedlets namn> dagen efter den sista aktiva tabletten av hennes kombinerade p-piller, men allra senast dagen efter den tablettfria veckan eller efter att sista inaktiva tabletten intagits.

Byte från en gestagenmetod (minipiller, injektion, implantat)

Kvinnan kan byta på vilken dag som helst från minipiller utan någon tablettfri dag (från implantat på samma dag som denna tas ut, från injektion på samma dag som nästa injektion skulle ha givits). I alla dessa fall bör kvinnan rekommenderas att använda barriärmetod de första 7 behandlingsdagarna.

Efter abort i första trimestern

Kvinnan kan börja samma dag som aborten eller dagen därefter. Om så sker behövs inget kompletterande skydd.

Efter förlossning eller abort i andra trimestern

För mer information kring amning se avsnitt 4.6.

Kvinnan bör rådas att påbörja tablettintag från dag 21 till dag 28 efter förlossning eller abort i andra trimestern. Om hon påbörjar behandlingen senare bör hon rådas att använda en barriärmetod under de första 7 dagarnas tablettintag. Om hon redan haft samlag bör graviditet uteslutas innan hon påbörjar antikonceptionsbehandlingen. Kvinnan kan också vänta med att inleda behandlingen tills menstruationen återkommit.

Om man har glömt att ta tabletter

Om det har gått **högst 12 timmar** sedan tabletten skulle ha tagits (högst 36 timmar sedan föregående tablett) är skyddet mot graviditet inte nedsatt. Tabletten bör tas så snart som möjligt och nästa tablett tas sedan vid ordinarie tidpunkt.

Om det har gått **mer än 12 timmar** sedan tabletten skulle ha tagits (mer än 36 timmar sedan föregående tablett), kan skyddet mot graviditet vara nedsatt. Följande två grundregler gäller vid glömd tablett:

1. tablettuppehållet får aldrig överskrida 7 dagar
2. 7 dagars oavbrutet tablettintag krävs för att uppnå tillräcklig hämning av hypotalamus-hypofys-ovarialaxeln.

I enlighet med detta kan följande råd användas i allmän praxis:

• **Vecka 1 (gula tabletter)**

Den senast glömda tabletten skall tas så snart som kvinnan kommer ihåg, även om detta innebär att hon tar två tabletter vid samma tillfälle. Därefter fortsätter hon att ta tabletterna på ordinarie tidpunkt. En barriärmetod, t.ex. kondom, bör användas de närmaste sju dagarna. Har samlag ägt rum under de föregående sju dagarna, bör möjligheten av en graviditet övervägas. Ju fler glömda tabletter och ju närmare de är tablettuppehållet, desto större är risken för graviditet.

• **Vecka 2 (röda tabletter)**

Den senast glömda tabletten skall tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tillfälle. Därefter tas tabletterna på ordinarie tidpunkt. Under förutsättning att tabletterna tagits vid rätt tidpunkt de föregående sju dagarna, behövs inget ytterligare skydd. Om mer än 1 tablett har glömts bör kompletterande skydd användas under sju dagar.

• **Vecka 3 (vita tabletter)**

Risken för minskad tillförlitlighet är ökad med tanke på det förestående tablettuppehållet. Genom att justera schemat för tablettintaget, går det emellertid att förhindra att den preventiva effekten minskar. Följer man något av följande två alternativ behövs därför inget extra skydd, under förutsättning att alla tabletterna togs på rätt tid under de sju dagarna precis innan den första glömda tabletten. Om så inte är fallet, bör det första alternativet följas och extra skydd bör användas även under de kommande sju dagarna.

1. Den senast glömda tabletten bör tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tidpunkt. Därefter tas tabletterna på ordinarie tidpunkt tills alla aktiva tabletter har tagits varefter nästa tablettkarta påbörjas utan tablettfritt intervall (eventuella placebotabletter skall inte tas). Kvinnan kommer troligtvis inte få någon bortfallsblödning förrän under placebointervall under den påföljande förpackningen, men spotting eller genombrottsblödning kan uppträda under dagar då tabletter tas.
2. Kvinnan kan också rådas att direkt avbryta intaget av tabletter från den aktuella kartan. Därefter skall hon göra ett tablettuppehåll på högst 7 dagar och sedan fortsätta med nästa förpackning.

Vid glömda tabletter och vid utebliven bortfallsblödning under dagarna med placebotabletter, bör möjligheten för graviditet beaktas.

Råd vid magsjuka/kräkningar

Om kräkning uppstår inom 3-4 timmar efter tablettintaget är det möjligt att fullständigt upptag inte skett. Vid sådana tillfällen hänvisas till råden angående glömda tabletter (se ovan). Om kvinnan inte vill ändra sitt vanliga tablettintag måste hon ta extra tabletter från en annan tablettkarta.

Uppskjutande av menstruation

Att förskjuta en menstruation är inte en indikation för läkemedlet. Om det i undantagsfall finns önskemål att en menstruation uppskjuts ska, när alla vita tabletter tagits från kartan, behandlingen fortsätta utan uppehåll med vita tabletter från en annan karta, varefter ett uppehåll på 7 dagar ska göras. Menstruationen kan skjutas upp högst 7 dagar (med de vita tabletterna på den andra tablettkartan). Under denna period kan kvinnan få genombrottsblödning eller spotting. Efter 7 dagars tablettuppehåll fortsätter kvinnan att ta sina tabletter som vanligt enligt tablettkartan.

För att förskjuta starten av menstruationen till en annan veckodag kan kvinnan förkorta sitt tablettuppehåll med så många dagar som hon önskar. Ju kortare uppehåll, desto högre är risken för utebliven menstruationsblödning och istället genombrottsblödning eller spotting under nästa tablettkarta (precis som vid förskjutning av en menstruation).

4.3 Kontraindikationer

Kombinerade p-piller skall aldrig användas vid något av följande tillstånd. Om något av tillstånden skulle uppträda för första gången under p-pillerbehandling skall behandlingen avbrytas.

- Pågående eller tidigare djup ventrombos (djup ventrombos, lungemboli)
- Pågående eller tidigare arteriell trombos (hjärtinfarkt, stroke) eller prodromala tillstånd (t.ex. transitorisk ischemisk attack (TIA), angina pectoris)
- Känd predisposition för venös eller arteriell trombos, som t.ex. APC-resistens (Aktiverat Protein C), brist på antitrombin-III, brist på protein C, brist på protein S, hyperhomocysteinemi och förekomst av antifosfolipidantikroppar.
- Diabetes mellitus med kärlpåverkan.
- Förekomst av allvarliga eller flera riskfaktorer för venös eller arteriell trombos kan också utgöra en kontraindikation (se Varningar och försiktighetsmått vid användning).
- Pågående eller tidigare allvarlig leversjukdom så länge levervärdena inte normaliserats.
- Aktuell eller tidigare levertumör (benign eller malign).
- Känd eller misstänkt malign östrogenberoende tumör i bröst eller underliv, .
- Endometriehyperplasi.
- Odiagnostiserad vaginalblödning.
- Känd eller misstänkt graviditet.
- Överkänslighet mot den aktiva substansen i <Läkemedlets namn> eller mot något av hjälpämnen.

4.4 Varningar och Försiktighetsmått vid Användning

Varningar

Om någon av nedanstående tillstånd eller riskfaktorer föreligger skall nyttan av behandling med <Läkemedlets namn> vägas mot riskerna för den individuella kvinnan samt diskuteras med henne innan hon fattar beslutet att börja använda det. Vid försämring av något av dessa tillstånd eller när dessa tillstånd eller riskfaktorer uppträder för första gången skall kvinnan kontakta behandlande läkare/barnmorska. *Cirkulation*

- Användning av kombinerade p-piller innebär en ökad risk för venös tromboembolism (VTE) jämfört med icke-användning. Förekomsten av tromboembolism (VTE) beräknas vara 5-10 fall per 100 000 kvinnoår hos kvinnor som inte använder kombinerade p-piller. Den ökade risken för VTE är störst bland förstagångsanvändare av kombinerade p-piller under det första året. Den

- ökade risken är emellertid mindre än risken för att drabbas av VTE under graviditet, vilken beräknas vara 60 fall per 100 000 graviditeter. VTE är dödlig i 1-2 % av fallen.
- Ett flertal epidemiologiska studier visar att kvinnor som använder kombinerade p-piller som innehåller etinylestradiol, mestadels med en dos på 30 µg, och ett gestagen såsom desogestrel löper ökad risk för VTE jämfört med dem som använder kombinerade p-piller som innehåller mindre än 50 µg etinylestradiol och gestagenet levonorgestrel.
 - Den relativa risken för VTE har beräknats ligga mellan 1,5 och 2,0 för preparat som innehåller 30 µg etinylestradiol kombinerat med desogestrel eller gestoden jämfört med dem som innehåller mindre än 50 µg etinylestradiol och levonorgestrel. För kombinerade p-piller som innehåller levonorgestrel och mindre än 50 µg etinylestradiol är förekomsten av VTE cirka 20 fall per 100 000 kvinnoår av användning. För <Läkemedlets namn> är förekomsten av VTE cirka 30-40 fall per 100 000 kvinnoårs användning, dvs 10-20 extra fall per 100 000 kvinnoårs användning. Betydelsen av den relativa risken för antalet extra fall är störst för förstagångsanvändare av kombinerade p-piller under det första året då risken för VTE är störst med alla kombinerade p-piller.
 - Risken för tromboembolisk sjukdom ökar med:
 - ökad ålder;
 - känd förekomst av VTE hos syskon eller föräldrar i tidig ålder. Om ärftlig predisposition misstänks bör kvinnan remitteras till specialist för konsultation före beslut tas om behandling med kombinerade p-piller;
 - uttalad fetma (BMI>30 kg/m²)
 - långvarig immobilisering, stor kirurgi, ortopediska operationer eller större trauma. Vid dessa situationer rekommenderas att kvinnan gör ett uppehåll i behandlingen med kombinerade p-piller (vid planerade operationer åtminstone fyra veckor i förväg) och inte påbörja behandlingen igen förrän två veckor efter fullständig återhämtning.
 - troligtvis också uttalade ytliga tromboflebiter och åderbräck. Det finns inget konsensus huruvida dessa båda tillstånd har något att göra med venös tromboembolism.
 - Användningen av kombinerade p-piller har allmänt sett associerats med ökad risk för akut hjärtinfarkt (AMI) eller stroke. Denna risk är dock starkt påverkad av närvaron av andra riskfaktorer (t.ex. rökning, högt blodtryck och ålder) (se nedan). AMI och stroke är sällsynta tillstånd. Det har inte studerats hur <Läkemedlets namn> påverkar risken för AMI.
 - Risken för arteriella trombosor ökar med:
 - ökad ålder;
 - rökning (storrökning och hög ålder ökar risken ytterligare, speciellt hos kvinnor över 35 år);
 - Hyperlipidemi
 - uttalad fetma (BMI>30 kg/m²);
 - högt blodtryck;
 - Sjukdom i hjärtklaffarna;
 - förmaksflimmer;
 - känd förekomst av arteriell tromboembolism hos syskon eller föräldrar i tidig ålder. Om ärftlig predisposition misstänks bör kvinnan remitteras till specialist för konsultation före beslut tas om behandling med kombinerade p-piller.
 - I extremt sällsynta fall har trombosor rapporterats inträffa i andra blodkärl såsom i venerna eller artärerna till lever, tarmar, njurar eller näthinna hos användare av kombinerade p-piller. Det finns inget konsensus för att dessa fall kan härröras till användning av kombinerade p-piller.
 - Symptom på venös eller arteriell trombos kan vara: ensidig smärta eller svullnad i benen; plötslig stark smärta i bröstet, med eventuell utstrålning i armen; plötslig svårighet att andas; plötsliga hostattacker; ovanlig, svår långvarig huvudvärk, plötslig partiell eller fullständig synförlust; diplopi; sluddrigt tal eller afasi; vertigo; kollaps med eller utan fokala anfall; svaghet eller uttalad domning i ena halvan av kroppen; motoriska störningar; "akut buk".
 - Andra medicinska tillstånd som associeras med cirkulatoriska komplikationer är diabetes mellitus, systemisk lupus erytematosus (SLE), hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohn's sjukdom eller ulcerös colit) och sickle cell anemi.
 - Den ökade risken för tromboembolism i puerpuriet bör övervägas vid användning i denna period (för ytterligare information se sektion 4.6 Graviditet och amning).

- En ökad frekvens eller svårighetsgrad av migrän under behandling med kombinerade p-piller (som kan vara ett förstadium till stroke) kan vara en anledning till omedelbart avbrott i behandlingen med kombinerade p-piller.
- Biokemiska faktorer som kan vara indikationer på ärftliga eller förvärvad predisposition för venös eller arteriell trombos inkluderar APC-resistens (Aktiverat Protein C), hyperhomocysteinemi, antitrombin III-brist, brist på protein C, brist på protein S, antifosfolipidantikroppar (anticardiolipin antikroppar, lupus antikoagulant).
- Vid övervägande av nytta och risker med behandlingen bör behandlande läkare/barnmorska tänka på att adekvat behandling av ett tillstånd kan minska risken för trombos och att risken vid graviditet är högre än vid behandling med kombinerade p-piller.

2. *Tumörer*

- En ökad risk för cervixcancer hos långtidsanvändare av kombinerade p-piller har rapporterats i några epidemiologiska studier, men det är ännu tveksamt om detta beror på det sexuella beteendet och andra faktorer som sammanhänger med förekomst av humant papillomvirus (HPV).
- En metaanalys från 54 epidemiologiska studier visar att det finns en något ökad relativ risk (RR=1,24) för bröstcancer hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. Den ökade risken för bröstcancer minskar gradvis inom 10 år efter utsättandet. Eftersom bröstcancer är sällsynt hos kvinnor under 40 års ålder är den ökade risken för bröstcancer hos användare av kombinerade p-piller liten jämfört med den totala risken att drabbas av bröstcancer. Studierna visar inte något säkert orsakssamband. Den observerade riskökningen kan förklaras av en tidigare lagd diagnos hos användare av kombinerade p-piller, eller av biologiska effekter av kombinerade p-piller eller av en kombination av båda dessa faktorer. De bröstcancerfall som diagnostiserats hos p-pilleranvändare tenderar att vara mindre avancerade än hos dem som inte använt p-piller.
- I sällsynta fall har benigna levertumörer och ännu mer sällsynt maligna levertumörer rapporterats hos användare av kombinerade p-piller. I isolerade fall har dessa tumörer lett till livshotande intraabdominella blödningar. Levertumör bör uteslutas vid svår smärta i övre delen av buken, leverförstoring eller tecken på inre blödningar i buken hos kvinnor som använder kombinerade p-piller.

3. *Andra tillstånd*

- Kvinnor med hypertriglyceridemi eller med detta tillstånd i familjen kan löpa ökad risk för pankreatit vid användning av kombinerade p-piller.
- En lätt ökning av blodtrycket har rapporterats hos kvinnor som använder kombinerade p-piller, men denna ökning är sällan kliniskt relevant. Ett direkt samband mellan användning av kombinerade p-piller och kliniskt relevant hypertoni har inte påvisats. Om en varaktig kliniskt signifikant hypertoni utvecklas under användning av kombinerade p-piller bör behandlande läkare/barnmorska sätta ut behandlingen med kombinerade p-piller och behandling av hypertoni bör övervägas. När det anses lämpligt kan man åter sätta in behandlingen med kombinerade p-piller när blodtrycket stabiliserats med antihypertensiva läkemedel.
- Följande tillstånd har rapporterats inträffa eller försämrats både i graviditet och vid användning av kombinerade p-piller men sambandet med p-kombinerade p-piller är inte säkert fastställt: gulsot och/eller klåda relaterat till kolestas; uppkomst av gallsten; porfyri; systemisk lupus erytematosus; hemolytiskt uremiskt syndrom; Sydenham's chorea; genital herpes; otosklerosrelaterad förlust av hörsel.
- Akut eller kronisk störning av leverfunktionen kan leda till att behandlingen med kombinerade p-piller måste avbrytas till dess att levervärdena normaliserats. Recidiv av kolestatisk gulsot som först uppträtt under graviditet eller vid tidigare användning av könshormoner bör leda till att kombinerade p-piller utsättes.
- Kombinerade p-piller kan ha effekt på perifer insulinresistens och glukostolerans, men det finns inga bevis för att behandlingen av diabetes skulle behöva justeras under användning av

- kombinerade p-piller. Dock bör kvinnor med diabetes följas upp noggrant vid användning av kombinerade p-piller.
- Crohn's sjukdom eller ulcerös colit har associerats med behandling med kombinerade p-piller.
 - Kloasma kan ibland uppträda, speciellt hos kvinnor som haft kloasma under tidigare graviditet. Kvinnor med benägenhet för kloasma bör undvika exponering av sol eller ultravioletta strålar under behandling med kombinerade p-piller.

All denna information skall övervägas vid förskrivning av kombinerade p-piller. Vid rådgivning angående val av antikonceptionsmetod skall hänsyn tas till ovanstående information.

Medicinsk undersökning/rådgivning

Innan behandling med <Läkemedlets namn> inleds eller återupptas bör en noggrann anamnes (inklusive ärftlighetsanamnes) tas och graviditet måste uteslutas. Blodtrycket bör mätas och en fysisk undersökning bör utföras med utgångspunkt från kontraindikationerna (sektion 4.3) och varningar och försiktighetsmått (sektion 4.4). Kvinnan bör också instrueras att noggrant läsa igenom bipacksedeln och hålla sig till de råd som ges där. Frekvens och typ av kontroller bör basera sig på de etablerade praktiska riktlinjerna och anpassas till den enskilda kvinnan.

Kvinnan bör informeras om att orala kombinerade p-piller inte skyddar mot HIV-infektioner (AIDS) eller övriga sexuellt överförbara sjukdomar.

Nedsatt effekt

Effekten av kombinerade p-piller kan nedsättas i samband med glömda tabletter (se sektion 4.2), kräkning (se sektion 4.2) eller samtidig användning av andra läkemedel (se sektion 4.5).

Naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) bör inte användas under behandling med <Läkemedlets namn> p g a risk för minskade plasmakoncentrationer och minskad klinisk effekt av <Läkemedlets namn> (se ”4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner”).

Blödningskontroll

Med alla kombinerade p-piller kan oregelbundna blödningar (spotting eller genombrottsblödning) uppstå, speciellt under de första månaderna. Därför bör man vänta med en utvärdering tills tre cykler passerat.

Om de oregelbundna blödningarna kvarstår eller inträffar efter en period med regelbundna blödningar bör icke-hormonella orsaker liksom maligna sjukdomar eller graviditet uteslutas. .

Hos vissa kvinnor uteblir menstruationsblödningen under perioden med placebotabletter. Om det kombinerade p-pillret har intagits enligt instruktionerna beskrivna i sektion 4.2, är graviditet osannolik . Om däremot det kombinerade p-pillret inte tagits korrekt under cykeln närmast före den uteblivna bortfallsblödningen bör graviditet uteslutas innan kvinnan fortsätter med sitt kombinerade p-piller.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner

Läkemedelsinteraktioner som resulterar i ökad utsöndring av hormoner kan leda till mellanblödningar och nedsatt kontraceptiv effekt. Detta kan inträffa vid samtidig användning av hydantoin, barbiturater, primidon, karbamazepin och rifampicin. Vad gäller oxkarbazepin, topiramat, felbamat, ritonavir och griseofulvin finns ett misstänkt samband. Mekanismen bakom denna interaktion är en påverkan på leverenzymerna av dessa läkemedel . Maximal enzyminduktion ses normalt inte förrän efter 2-3 veckor, men kan kvarstå i åtminstone 4 veckor efter det att läkemedlet satts ut.

Nedsatt kontraceptiv effekt har även rapporterats vid samtidig användning av antibiotika, såsom ampicilliner och tetracycliner. Mekanismen bakom denna effekt är inte klarlagd.

Kvinnor som behandlas under kort tid med något av de ovan nämnda läkemedel bör temporärt använda sig av barriärmetod samtidigt med sitt kombinerade p-piller. Kompletterande skydd bör användas under den tid som läkemedelsbehandlingen pågår samt under de efterföljande 7 dagarna. Kvinnor som använder rifampicin bör använda barriärmetod under den tidsperiod som rifampicin används samt under de efterföljande 28 dagarna. Om dessa läkemedel används när en karta p-pillret avslutas, bör nästa karta påbörjas utan att de inaktiva tableterna (placebo) tas.

Kvinnor som står på långtidsbehandling med läkemedel som inducerar leverenzymerna bör hänvisas till specialist. Eventuellt bör den kontraktiva hormondosen höjas men om en hög hormondos inte är lämpligt bör annan preventivmetod rekommenderas.

Naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) bör inte användas samtidigt som kombinerade p-piller, eftersom detta potentiellt kan leda till att den kontraktiva effekten går förlorad. Genombrottsblödningar och oplanerade graviditeter har rapporterats. Johannesört inducerar läkemedelsmetaboliserande enzym, en effekt som kan kvarstå i åtminstone 2 veckor efter avslutad behandling med johannesört.

Laboratorietester

Kontraktiva hormoner kan påverka resultaten av vissa laboratorieprover, inklusive biokemiska parametrar för lever-, thyroidea-, binjure- och njurfunktionen, plasmanivåerna av bärarprotein, ex. corticosteroidbindande globulin och lipid/lipoproteinfraktioner, kolhydratmetabolismen och parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger i allmänhet inom det normala intervallet.

4.6 Användning under graviditet och amning

Kombinerade p-piller skall inte användas under graviditet. Omfattande epidemiologiska studier har inte kunnat påvisa någon ökad risk för missbildningar hos barn till kvinnor som har använt p-piller före graviditeten, inte heller någon fosterskadande effekt om p-piller tagits av misstag under tidig graviditet.

Amning kan påverkas av kombinerade p-piller genom att kvantiteten kan minska och bröstmjölken sammansättning kan förändras. Därför rekommenderas inte användning av kombinerade p-piller förrän efter avslutad amning. Små hormonmängder och/eller metaboliter därav kan utsöndras i bröstmjölken, men det finns inga bevis för att detta skulle påverka barnets hälsa negativt.

4.7 Effekter på förmågan att föra fordon och använda maskiner

Inga effekter på förmågan att föra fordon och använda maskiner har observerats.

4.8 Biverkningar

Allvarliga biverkningar

Det finns en ökad risk för venös tromboembolism hos alla kvinnor som använder kombinerade p-piller. För information om skillnader i risk mellan kombinerade p-piller och för andra allvarliga önskade effekter, se sektion 4.4.

Övriga möjliga biverkningar

Bröst:	bröstspänning, smärta, sekretion.
Centrala nervsystemet:	huvudvärk, migrän, förändringar av libido, nedstämdhet
Ögon:	intolerans mot kontaktlinser.
Gastro-intestinala	illamående, kräkningar
Uro-genitala:	förändringar i vaginalsekretionen
Hud:	olika hudåkommor (t.ex. erytema nodosum, erytema multiforme, fototoxicitet, utslag)
Övrigt:	vätskeretention, förändringar i kroppsvikt, överkänslighetsreaktioner

4.9 Överdoser

Det finns inga rapporter om allvarliga, skadliga effekter vid överdos. Symtomen som kan uppträda är: illamående, kräkningar samt lätt vaginalblödning hos unga flickor. Det finns ingen antidot och behandlingen är symtomatisk.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska Egenskaper

ATC-klassificering: G03AB05

Den kontraceptiva effekten av ett kombinerat p-piller beror i första hand på att ägglossningen hämmas samt på påverkan på cervixsekretet. Förutom skyddet mot graviditet har kombinerade p-piller ett antal positiva effekter, som tillsammans med de negativa (se varningar och försiktighetsmått, biverkningar) kan vara värdefulla vid valet av preventivmetod. Menstruationscykeln blir mer regelbunden och menstruationen mindre smärtsam och blödningen mindre. Det senare kan resultera i mindre risk för järnbristanemi. Förutom detta minskar högdoserade kombinerade p-piller (50µg etinylestradiol) risken för fibrocystiska tumörer i bröstet, ovariecystor, inflammatoriska sjukdomar i underlivet, ektopiska graviditeter samt endometrie- och ovariecancer. Om detta gäller även för lågdoserade kombinerade p-piller är ännu ej bevisat.

I kliniska studier har det visats att <Läkemedlets namn> signifikant minskar 3- α androstenediolglukuronid, androstenedion, DHEA-S samt fritt testosteron.

5.1 Farmakokinetiska Uppgifter

Desogestrel

Absorption

Oralt administrerat desogestrel omvandlas snabbt och fullständigt till etonogestrel. Maximal serumkoncentration av etonogestrel på ca. 1,5 ng/ml (första veckan) till 5 ng/ml (tredje veckan) uppnås efter ca 1,5 timmar. Biotillgängligheten är 62-81 %.

Distribution

Etonogestrel är bundet till serumalbumin och till SHBG (sex hormone binding globulin). Endast 2-4% av den totala serummängden föreligger i form av fritt hormon, 40-70% är specifikt bundet till SHBG. Den ökning av SHBG som induceras av etinylestradiol påverkar distributionen av desogestrel, så att den SHBG-bundna fraktionen ökar och den albuminbundna fraktionen minskar. Distributionsvolymen för desogestrel är 1,5 l/kg.

Metabolism

Etonogestrel metaboliseras fullständigt via de kända vägarna för hormonmetabolism. Den metaboliska utsöndringshastigheten från serum är ca 2 ml/min/kg. Inga interaktioner har upptäckts vid samtidig administrering av etinylestradiol.

Elimination

Serumnivåer för etonogestrel minskar i två faser. Den slutliga dispositionsfasen karakteriseras av en halveringstid på ca 30 timmar. Desogestrel och dess metaboliter utsöndras i ett förhållande på ungefär 6:4 i urin och galla.

Steady-state förhållande

Farmakokinetiken av etonogestrel påverkas av SHBG-nivåerna som ökar trefaldigt av etinylestradiol. Efter dagligt intag ökar serumnivåerna två- eller trefaldigt och uppnår steady-state under den andra halvan av behandlingscykeln.

Etinylestradiol

Absorption

Oralt administrerat etinylestradiol omvandlas snabbt och fullständigt. Maximal serumkoncentration av etinylestradiol på ca 80 pg/ml uppnås inom 1-2 timmar. Biotillgängligheten är beroende av presystemisk konjugering och första passage metabolismen är ca 60 %.

Distribution

Etinylestradiol binds i hög men icke-specifik utsträckning till serumalbumin (ca 98,5 %) och inducerar en ökning av serumkoncentrationerna av SHBG. Distributionsvolym på ca 5 l/kg har konstaterats.

Metabolism

Etinylestradiol konjugeras presystemiskt i både tunntarm och lever. Etinylestradiol metaboliseras primärt genom aromatisk hydroxylering men en stor variation av hydroxylerade och metylerade metaboliter bildas och dessa är närvarande som fria metaboliter och i konjugerad form med glukuronider och sulfat. Den metabola clearance är ca 5 ml/min/kg.

Eliminering

Serumnivåerna av etinylestradiol minskar i två faser. Den slutliga dispositionsfasen har en halveringstid på ca 24 timmar. Etinylestradiol utsöndras endast i form av metaboliter och utsöndringen sker via urin och galla i förhållandet 4:6.

Halveringstiden för utsöndringen av metaboliter är ca 1 dag.

Steady-state förhållande

Steady-state uppnås efter 3-4 dagar när nivåerna av etinylestradiol är 30-40% högre än efter en singeldos.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data tyder inte på några oväntade risker för människa när kombinerade p-piller används korrekt enligt rekommendationerna. Detta baserar sig på gängse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet reproduktionseffekter. Man måste emellertid ha i åtanke att könshormoner kan påverka tillväxten i vissa hormonberoende vävnader och tumörer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över Hjälpmännen

Tablettkärnan, aktiva tabletter

α -tokoferol, laktosmonohydrat, potatisstärkelse, povidon, vattenfri kolloidal kiseldioxid, stearinsyra

YTTERHÖLJE

Röd järnoxid (E 172)*; gul järnoxid (E 172)**; hypromellos; makrogol 400; talk; titandioxid (E 171)

* enbart i tablett med 0,100 mg desogestrel/0,030 mg etinylestradiol

**enbart i med 0,050 mg desogestrel/0,035 mg etinylestradiol

6.2 Blandbarhet

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda Förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och Innehåll

Förpackningen är PVC/Al blister som består av aluminiumfolie med en värmeförseglad PVC-film. Varje karta innehåller 21 tabletter och packas i en aluminiumpåse med tryck. Påsarna packas i en tryckt ytterkartong med bipacksedel (1, 3 eller 6 kartor per förpackning).

6.6 Anvisningar för Användning och Hantering, och Avfallshantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8. GODKÄNNANDENUMMER

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1. LÄKEMEDLETS NAMN

<Läkemedlets namn>, filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

<Läkemedlets namn> är ett trifasiskt antikonceptionsmedel varav:

- varje gul tablett innehåller 0,050 mg desogestrel och 0,035 mg etinylestradiol
- varje röd tablett innehåller 0,100 mg desogestrel och 0,030 mg etinylestradiol
- varje vit tablett innehåller 0,150 mg desogestrel och 0,030 mg etinylestradiol
- de gröna tabletterna innehåller ingen aktiv substans (placebotabletter)

Beträffande hjälpämnen se 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter.

Tabletterna är runda, bikonvexa och 5 mm i diameter. På ena sidan finns koden VR4 (gula tabletter), VR2 (röda tabletter) eller TR5 (vita tabletter) eller KH över 2 (gröna tabletter). På den andra sidan är kodad Organon och en stjärna. .

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska Indikationer

Antikonception.

4.2 Dosering och Administreringsätt

Hur man tar <Läkemedlets namn>

Tabletterna ska tas i den ordning som anges i förpackningen varje dag vid samma tidpunkt på dagen tillsammans med litet vätska. En tablett tas dagligen under 28 dagar med start med de gula tabletterna i 7 dagar, sedan de röda i 7 dagar, därefter de vita i 7 dagar och man avslutar med de gröna (inaktiva eller placebotabletter) tabletterna i 7 dagar. Varje ny förpackning påbörjas dagen efter sista placebotabletten. Under placebodagarna infaller vanligtvis bortfallsblödningen, vilken oftast startar 2-3 dagar efter den sista tabletten och kan fortsätta in på nästa karta.

Hur man börjar med <Läkemedlets namn>

Ingen föregående hormonell preventivmetod (senaste månaden)

Första tabletten tas dag 1 i kvinnans naturliga menstruationscykel (dag 1 är detsamma som den första blödningsdagen). Man kan även börja dag 2-5 under första cykeln men då bör en barriärmetod användas under de första 7 dagarna av behandlingen.

Byte från ett annat kombinerat p-piller

Kvinnan bör påbörja <Läkemedlets namn> dagen efter den sista aktiva tabletten för hennes kombinerade p-piller, men allra senast dagen efter den tablettfria veckan eller sista inaktiva tabletten intagits.

Byte från en gestagenmetod (minipiller, injektion, implantat)

Kvinnan kan byta på vilken dag som helst från minipiller (från implantat på samma dag som denna tas ut, från injektion på samma dag som nästa injektion skulle ha givits). I alla dess fall bör kvinnan rekommenderas att använda barriärmetod de första behandlingsdagarna.

Efter abort i första trimestern

Kvinnan kan börja direkt. I så fall behövs inget kompletterande skydd.

Efter förlossning eller abort i andra trimestern

För mer information kring amning se avsnitt 4.6.

Kvinnan bör rådas att påbörja dag 21 till 28 efter förlossning eller abort i andra trimestern. Om hon påbörjar behandlingen senare bör hon rådas till att använda en barriärmetod under de första 7 dagarnas tablettintag. Om hon redan haft samlag bör graviditet uteslutas innan hon påbörjar antikonceptionsbehandlingen eller också bör kvinnan vänta tills menstruationen återkommit.

Om man har glömt att ta tabletter

Om det har gått **högst 12 timmar** sedan tabletten skulle ha tagits är det preventiva skyddet inte nedsatt. Tabletten bör tas så snart som möjligt och nästa tablett tas sedan vid ordinarie tidpunkt.

Om det har gått **mer än 12 timmar** sedan tabletten skulle ha tagits, kan den preventiva säkerheten vara nedsatt. Följande två grundregler gäller vid glömd tablett:

1. tablettuppehållet får aldrig överskrida 7 dagar
2. 7 dagars oavbrutet tablettintag krävs för att uppnå tillräcklig hämning av hypotalamus-hypofys-ovarieraxeln.

I enlighet med detta kan följande råd användas i allmän praxis:

- **Vecka 1 (gula tabletter)**

Den senast glömda tabletten skall tas så snart som kvinnan kommer ihåg, även om detta innebär att hon tar två tabletter vid samma tillfälle. Därefter fortsätter hon att ta tabletterna på ordinarie tidpunkt. En barriärmetod som kondom bör användas de närmaste sju dagarna. Har samlag ägt rum under de föregående sju dagarna, bör möjligheten av en graviditet övervägas. Ju fler glömda tabletter och ju närmare de är placebo-tabletterna, desto större är risken för graviditet.

- **Vecka 2 (röda tabletter)**

Den senast glömda tabletten skall tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tillfälle. Därefter tas tabletterna på ordinarie tidpunkt. Under förutsättning att tabletterna tagits vid rätt tidpunkt de föregående sju dagarna, behövs inget ytterligare skydd. Om mer än 1 tablett är glömd bör kompletterande skydd användas under sju dagar.

- **Vecka 3 (vita tabletter)**

Risken för minskad tillförlitlighet är överhängande med tanke på den kommande perioden med placebo-tabletter. Genom att justera schemat för tablettintaget, går det emellertid att förhindra att skyddseffekten minskar. Följer man något av följande två alternativ behövs därför inget extra skydd, under förutsättning att alla tabletterna togs på rätt tid under de sju dagarna precis innan den första glömda tabletten. Om så inte är fallet, bör det första alternativet följas och extra skydd bör användas även under de kommande sju dagarna.

1. Den senast glömda tabletten bör tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tidpunkt. Därefter tas tabletterna på ordinarie tidpunkt tills alla aktiva tabletter har tagits, placebotabletterna skall inte tas. Kvinnan kommer troligtvis inte få någon bortfallsblödning förrän placebointervallet på den andra förpackningen, men spotting eller genombrottsblödning kan uppträda under dagar då aktiva tabletter tas.
2. Kvinnan kan också rådas att avbryta intaget av aktiva tabletter från den aktuella blisterkartan. Därefter skall hon ta placebotabletterna. Det totala antalet missade tabletter och placebotabletter får aldrig överskrida 7. Därefter skall hon fortsätta med nästa förpackning.

- **Vecka 4 (gröna tabletter)**

Den antikonceptiva effekten kvarstår och kvinnan skall ta följande tabletter på sin vanliga tid.

Vid glömda tabletter och vid utebliven bortfallsblödning under dagarna med placebotabletter, bör möjligheten för graviditet beaktas.

Råd vid magåkomor/kräkningar

Om kräkning uppstår inom 3-4 timmar efter tablettintaget är det möjligt att fullständigt upptag inte sker. Vid sådana tillfällen hänvisas till råden angående glömda tabletter (se ovan). Om kvinnan inte vill ändra sitt vanliga tablettintag måste hon ta extra tabletter från en annan tablettkarta.

Uppskjutande av menstruation

Att förskjuta en menstruation är inte en indikation för läkemedlet. Om det i undantagsfall krävs att en menstruation uppskjuts ska vita tabletter från en annan karta tas direkt utan placebointervall. Menstruationen kan endast skjutas upp maximalt 7 dagar (med de vita tabletterna på den andra tablettkartan). Under uppskjutningen kan kvinnan få genombrottsblödning eller spotting. Efter 7 dagar med placebotabletter fortsätter kvinnan att ta sina tabletter enligt tablettkartan.

För att förskjuta starten av menstruationen till en annan veckodag kan kvinnan förkorta sin period av intag av placebotabletter med så många dagar som hon önskar. Ju kortare intervall, desto högre är risken för utebliven menstruationsblödning och istället genombrottsblödning eller spotting under intaget av nästa tablettkarta (precis som vid fördröjning av en menstruation).

4.3 Kontraindikationer

Kombinerade p-piller skall aldrig användas vid något av följande tillstånd. Om något av tillstånden skulle uppträda för första gången under p-pillerbehandling skall behandlingen avbrytas.

- Pågående eller tidigare ventrombos (djup ventrombos, lungemboli)
- Pågående eller tidigare arteriell trombos (hjärtinfarkt, cerebrovaskulär incident) eller prodromala tillstånd (t.ex. transitorisk ischemisk attack (TIA), angina pectoris)
- Känd predisposition för venös eller arteriell trombos, som t.ex. APC-resistens (Aktiverat Protein C), brist på antitrombin-III, brist på protein C, brist på protein S, hyperhomocysteinemi och antifosfolipida antikroppar.
- Diabetes mellitus med kärlpåverkan.
- Närvaro av allvarliga eller flera riskfaktorer för venösa eller arteriella trombosor kan också utgöra en kontraindikation (se Varningar och försiktighetsmått vid användning).
- Pågående eller tidigare allvarlig leversjukdom så länge levervärdena inte normaliserats.
- Aktuell eller tidigare levertumörer (benigna eller maligna).
- Kända eller misstänkta tumörer i bröst eller underliv, om de är östrogenberoende.
- Endometriehyperplasi.
- Odiagnostiserad vaginalblödning.
- Känd eller misstänkt graviditet.
- Överkänslighet mot den aktiva substansen i <Läkemedlets namn> eller mot något av hjälpämnen.

4.4 Varningar och Försiktighetsmått vid Användning

Varningar

Om någon av nedanstående tillstånd eller riskfaktorer föreligger skall nyttan av behandling med det kombinerade p-pillret vägas mot riskerna för varje individuell kvinna samt diskuteras med kvinnan innan hon fattar beslutet att börja använda det. Vid försämring av eller vid första tillfället som dessa tillstånd eller riskfaktorer uppträder skall kvinnan kontakta behandlande läkare. Behandlande läkare avgör om behandlingen bör avbrytas eller inte.

1. Cirkulära tillstånd

- Användning av kombinerade p-piller innebär en ökad risk för venös tromboembolism (VTE) jämför med icke-användning. Incidensen av tromboembolism (VTE) beräknas vara 5-10 fall per 100 000 kvinnoår hos icke-användare. Den ökade risken för VTE är störst bland förstagsångs användare av kombinerade p-piller under det första året. Den ökade risken är

emellertid mindre än risken för att drabbas av VTE under graviditet, vilken beräknas vara 60 fall per 100 000 graviditeter. VTE är dödlig i 1-2 % av fallen.

- Ett flertal epidemiologiska studier visar att kvinnor som använder kombinerade p-piller som innehåller etinylestradiol, mestadels med en dos på 30 µg, och ett gestagen såsom desogestrel löper ökad risk för VTE jämfört med dem som använder kombinerade p-piller som innehåller mindre än 50 µg etinylestradiol och gestagenet levonorgestrel.
- Den relativa risken för VTE har beräknats ligga mellan 1,5 och 2,0 för preparat som innehåller 30 µg etinylestradiol kombinerat med desogestrel eller gestoden jämfört med dem som innehåller mindre än 50 µg etinylestradiol och levonorgestrel. För kombinerade p-piller som innehåller levonorgestrel och mindre än 50 µg etinylestradiol är incidensen för VTE cirka 20 fall per 100 000 kvinnoår av användning. För <Läkemedlets namn> är incidensen cirka 30-40 fall per 100 000 kvinnoår av användning, dvs ytterligare 10-20 fall per 100 000 kvinnoår av användning. Betydelsen av den relativa risken för tillkommande fall är störst för förstagsångs användare av kombinerade p-piller under det första året då risken för VTE är störst med alla kombinerade p-piller.
- Risken för tromboembolisk sjukdom ökar med:
- ökad ålder;
- förekomst av venös tromboembolism hos syskon eller föräldrar i tidig ålder. Om ärftlig predisposition misstänks bör kvinnan remitteras till specialist för konsultation före beslut tas om behandling med hormonella preventivmedel;
- uttalad fetma (BMI>30 kg/m²)
- orörlighet, stor kirurgi, någon form av operation i benen eller större trauma. Vid dessa situationer rekommenderas att kvinnan gör ett uppehåll i behandlingen med kombinerade p-piller (vid planerade operationer åtminstone fyra veckor i förväg) och inte påbörja behandlingen igen förrän två veckor efter fullständig återhämtning.
- troligtvis också ytliga tromboflebiter och åderbräck. Det finns inget konsensus huruvida dessa båda tillstånd har något att göra med venös tromboembolism.
- Användningen av kombinerade p-piller har allmänt sett associerats med ökad risk för akut hjärtinfarkt (AMI) eller slaganfall. Denna risk är dock starkt påverkad av närvaron av andra riskfaktorer (t.ex. rökning, höft blodtryck och ålder) (se nedan). Dessa tillstånd inträffar sällan. Det har inte studerats hur <Läkemedlets namn> modifierar risken för AMI.
- Risken för arteriella trombos ökar med:
- ökad ålder;
- rökning (uttalad rökning och ålder ökar risken ytterligare, speciellt hos kvinnor över 35 år);
- dyslipoproteinemi;
- uttalad fetma (BMI>30 kg/m²);
- högt blodtryck;
- klaffsjukdom;
- förmaksflimmer;
- förekomst av arteriell tromboembolism hos syskon eller föräldrar i tidig ålder. Om ärftlig predisposition misstänks bör kvinnan remitteras till specialist för konsultation före beslut tas om behandling med hormonella preventivmedel.
- I extremt sällsynta fall har trombos rapporterats inträffa i andra blodkärl såsom i venerna eller artärerna i levern, tarmarna, njurarna eller näthinnan hos användare av kombinerade p-piller. Det finns inget konsensus för att dessa fall kan härröras till användning av kombinerade p-piller.
- Symptom på venös eller arteriell trombos kan vara: ensidig smärta eller svullnad i benen; plötslig stark smärta i bröstet, med eventuell utstrålning i armen; plötslig svårighet att andas; plötsliga hostattacker; plötslig partiell eller fullständig synförlust; diplopi; sluddrigt tal eller afasi; vertigo; kollaps med eller utan fokala anfall; svaghet eller uttalad domning i ena halvan av kroppen; motoriska störningar; "akut buk".
- Andra medicinska tillstånd som associeras med cirkulatoriska incidenter är diabetes mellitus, systemisk lupus erytematosus (SLE), hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohn's sjukdom eller ulcerös colit) och sickle cell anemi.
- Den ökade risken av tromboembolism i puerpuriet bör övervägas (för ytterligare information se sektion 4.6 Graviditet och amning).

- En ökad risk i frekvens eller svårighetsgrad av migrän under behandling med kombinerade p-piller (som kan vara prodromal av en cerebrovaskulär incident) kan vara en anledning till omedelbart avbrott i behandlingen med kombinerade p-piller.
- Biokemiska faktorer som kan vara indikationer på ärftliga eller förvärvad predisposition för venös eller arteriell trombos inkluderar APC-resistens (Aktiverat Protein C), hyperhomocysteinemi, antitrombin III-brist, brist på protein C, brist på protein S, antifosfolipidantikroppar (anticardiolipin antikroppar, lupus antikoagulant).
- Vid övervägande av nytta och risker med behandlingen bör behandlande läkare tänka på att adekvat behandling av ett tillstånd kan minska risken för trombos och att risken vid graviditet är högre än vid behandling med kombinerade p-piller.

2. *Tumörer*

- En ökad risk för cervixcancer hos långtidsanvändare av kombinerade p-piller har rapporterats i några epidemiologiska studier, men det är fortsatt kontroversiellt om detta beror på det sexuella beteendet och andra faktorer som humant papillomvirus (HPV).
- En metaanalys från 54 epidemiologiska studier visar att det finns en något ökad relativ risk (RR=1,24) för bröstcancer diagnostiserade hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. Den ökade risken för bröstcancer minskar gradvis inom 10 år efter utsättandet. Eftersom bröstcancer är sällsynt hos kvinnor under 40 års ålder är den ökade risken för bröstcancer hos användare av kombinerade p-piller liten jämfört med den totala risken att drabbas av bröstcancer. Studierna bevisar inte något orsakssamband. Det observerade mönstret av en ökad risk kan förklaras av en tidigare diagnos hos användare av kombinerade p-piller, de biologiska effekterna av kombinerade p-piller eller en kombination av båda dessa faktorer. De bröstcancerfall som diagnostiserats hos p-pilleranvändare tenderar att vara mindre avancerade än hos dem som inte använt p-piller.
- I sällsynta fall har benigna levertumörer och ännu mer sällsynt maligna levertumörer rapporterats hos användare av kombinerade p-piller. I isolerade fall har dessa tumörer lett till livshotande intraabdominella blödningar. Levertumör bör uteslutas vid svår smärta i övre delen av buken, leverförstoring eller tecken på inre blödningar i buken hos kvinnor som använder kombinerade p-piller.

3. *Andra tillstånd*

- Kvinnor med hypertriglyceridemi eller med detta tillstånd i familjen kan löpa ökad risk för pankreatit vid användning av kombinerade p-piller.
- En liten ökning i blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder kombinerade p-piller, men denna ökning är sällan kliniskt relevant. Ett samband mellan användning av kombinerade p-piller och kliniskt relevant hypertoni är inte etablerat. Emellertid, om en stadigvarande kliniskt signifikant hypertoni utvecklas under användning av kombinerade p-piller bör behandlande läkare sätta ut behandlingen med kombinerade p-piller och behandla hypertoni. När det anses lämpligt kan man sätta in behandlingen med kombinerade p-piller när blodtrycket stabiliserats med antihypertensiva läkemedel.
- Följande tillstånd har rapporterats inträffa eller försämrats med graviditet och användning av kombinerade p-piller: gulsot och/eller pruritus relaterat till kolestas; uppkomst av gallsten; porfyri; systemisk lupus erytematosus; hemolytiskt uremiskt syndrom; Sydenham's chorea; genital herpes; otosklerosrelaterad förlust av hörsel.
- Akut eller kronisk störning av leverfunktionen kan leda till att behandlingen med kombinerade p-piller måste avbrytas till dess att levervärdena normaliserats. Återkomst av kolestatisk gulsot som först uppträtt under graviditet eller vid tidigare användning av könshormoner nödvändiggör utsättning av kombinerade p-piller.
- Kombinerade p-piller kan ha effekt på perifer insulinresistens och glukostolerans, men det finns inga bevis för att behandlingen av diabetes skulle behöva justeras under användning av kombinerade p-piller. Dock bör kvinnor med diabetes följas upp noggrant vid användning av kombinerade p-piller.

- Crohn's sjukdom eller ulcerös colit kan ha ett samband med kombinerade p-piller.
- Kloasma kan ibland uppträda, speciellt hos kvinnor som haft kloasma under tidigare graviditet. Kvinnor med benägenhet för kloasma bör undvika exponering av sol eller ultraviolettera strålar under behandling med kombinerade p-piller.

All denna information skall övervägas vid förskrivning av kombinerade p-piller. Vid rådgivning angående val av antikonceptionsmetod skall hänsyn tas till ovanstående information.

Medicinsk undersökning/rådgivning

Före insättning av behandling med <Läkemedlets namn> bör en noggrann anamnes (inklusive genomgång av närmaste familjen) tas och graviditet måste uteslutas. Blodtrycket bör mätas och en fysisk undersökning bör utföras med stöd av kontraindikationerna (sektion 4.3) och varningar och försiktighetsmått (sektion 4.4). Kvinnan bör också instrueras att noggrant läsa igenom bipacksedeln och hålla sig till de råd som ges där. Frekvens och typ av kontroller bör basera sig på de etablerade praktiska riktlinjerna och anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan bör informeras om att orala kombinerade p-piller inte skyddar mot HIV-infektioner (AIDS) eller övriga sexuellt överförbara sjukdomar.

Nedsatt effekt

Effekten av kombinerade p-piller kan nedsättas i samband med glömda tabletter (se sektion 4.2), kräkning (se sektion 4.2) eller andra läkemedel (se sektion 4.5).

Naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) bör inte användas under behandling med <Läkemedlets namn> p g a risk för minskade plasmakoncentrationer och minskad klinisk effekt av <Läkemedlets namn> (se ”4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner”).

Nedsatt blödningskontroll

Med alla kombinerade p-piller kan oregelbundna blödningar (spotting eller genombrottsblödning) uppstå, speciellt under de första månadernas användning. Därför bör man vänta med en utvärdering tills tre cykler passerat.

Om de oregelbundna blödningarna kvarstår eller inträffar efter en period med regelbundna blödningar bör icke-hormonella orsaker liksom maligna sjukdomar eller graviditet uteslutas. Det kan innebära behov av en skrapning.

Hos vissa kvinnor inträffar inte menstruationsblödningen under perioden med placebotabletter. Om det kombinerade p-pillret har intagits enligt instruktionerna beskrivna i sektion 4.2, är det inte troligt att kvinnan är gravid. Om däremot det kombinerade p-pillret inte intagits efter dessa instruktioner under cykeln närmast före den uteblivna bortfallsblödningen bör graviditet uteslutas innan kvinnan fortsätter med sitt kombinerade p-piller.

4.5 Interaktioner med Andra Läkemedel och Övriga Interaktioner

Interaktioner

Läkemedelsinteraktioner som resulterar i ökad clearance med könshormoner kan leda till mellanblödningar och nedsatt kontraceptiv effekt. Detta samband har känt i kombination med hydantoin, barbiturater, primidon, karbamazepin och rifampicin; för oxkarbazepin, topiramat, felbamat, ritonavir och griseofulvin finns ett misstänkt samband. Mekanismen bakom denna interaktion baserar sig på den påverkan på leverenzymerna som dessa läkemedel innehåller. Maximal enzyminduktion ses normalt inte förrän efter 2-3 veckor, men kan kvarstå i åtminstone 4 veckor efter utsättandet av läkemedlet.

Nedsatt kontraceptiv effekt har även rapporterats med antibiotika, såsom ampicilliner och tetracycliner. Mekanismen bakom denna effekt är inte klarlagd.

Kvinnor som korttidsbehandlas med någon av de ovan nämnda typerna av läkemedel eller enskilda läkemedel bör temporärt använda sig av barriärmetod samtidigt med sitt kombinerade p-piller under den tidsperiod som det andra läkemedlet används samt under de efterföljande 7 dagarna. Kvinnor som använder rifampicin bör använda barriärmetod under den tidsperiod som rifampicin används samt under de efterföljande 28 dagarna. Om dessa läkemedel används när förpackningen med det kombinerade p-pillret tagit slut, påbörjas nästa förpackning utan intag av de inaktiva tablettorna.

Hos kvinnor som står på långtidsbehandling med läkemedel som inducerar leverenzym rekommenderar experter att höja den antikonceptiva hormondosen. Om en hög antikonceptiv dos inte önskas eller betecknas som mindre bra eller opålitlig, t.ex. om den orsakar oregelbundna blödningar bör annan preventivmetod övervägas.

Naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) bör inte användas under behandling med antikonceptionsmedel, eftersom detta potentiellt kan leda till att den antikonceptionella effekten går förlorad. Genombrottsblödningar och oplanerade graviditeter har rapporterats. Detta beror på att johannesört inducerar läkemedelsmetaboliserande enzym. Den inducerande effekten kan kvarstå i åtminstone 2 veckor efter avslutad behandling med johannesört.

Laboratorietester

Användandet av antikonceptiva hormoner kan påverka resultaten av vissa laboratorievärden, inklusive biokemiska parametrar för lever-, thyroidea-, binjure- och njurfunktionen, plasmanivåerna av bärarprotein, ex. corticosteroidbindande globulin och lipid/lipoproteinfraktioner, kolhydratmetabolismen och parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger i allmänhet inom det normala intervallet.

4.6 Användning under graviditet och amning

Användning av kombinerade p-piller under graviditet är inte indicerat. Omfattande epidemiologiska studier har inte kunnat påvisa någon ökad risk för missbildningar hos barn till kvinnor som har använt p-piller innan graviditeten, inte heller någon teratogen effekt om p-piller tagits av misstag under tidig graviditet.

Amning kan påverkas av kombinerade p-piller då de kan minska kvantiteten och förändra kompositionen av bröstmjölken. Därför rekommenderas inte användning av kombinerade p-piller förrän amningen är avslutad. Små mängder av hormonerna och/eller deras metaboliter kan utsöndras i bröstmjölken, men det finns inga bevis på att detta skulle påverka barnets hälsa negativt.

4.7 Effekter på Förmågan att Föra Fordon och Använda Maskiner

Inga effekter på förmågan att föra fordon och använda maskiner har observerats.

4.8 Biverkningar

Allvarliga biverkningar

Det finns en ökad risk för venös tromboembolism hos alla kvinnor som använder kombinerade p-piller. För information om skillnader i risk mellan kombinerade p-piller och för andra allvarliga oönskade effekter, se sektion 4.4.

Övriga möjliga biverkningar

Bröst:	bröstspänning, smärta, sekretion.
Centrala nervsystemet:	huvudvärk, migrän, förändringar av libido, nedstämdhet
Ögon:	intolerans mot kontaktlinser.
Gastro-intestinala	illamående, kräkningar
Uro-genitala:	förändringar i vaginal sekretionen

Hud:	olika hudåkommor (t.ex. erytema nodosum, erytema multiforme, ljuskänslighet, utslag)
Övrigt:	vätskeretention, förändringar i kroppsvikt, överkänslighetsreaktioner

4.9 Överdoser

Det finns inga rapporter om allvarliga, skadliga effekter vid överdos. Symtomen som kan uppträda är: illamående, kräkningar samt lätt vaginalblödning hos unga flickor. Det finns ingen antidot och behandlingen är symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska Egenskaper

ATC-klassificering: G03AB05

Den kontraceptiva effekten av ett kombinerat p-piller beror i första hand på att ägglossningen hämmas samt på påverkan på cervixsekretet. Förutom skyddet mot graviditet har kombinerade p-piller ett antal positiva effekter, som tillsammans med de negativa (se varningar och försiktighetsmått, biverkningar) kan vara värdefulla vid valet av preventivmetod. Menstruationscykeln blir mer regelbunden och menstruationen mindre smärtsam och blödningen mindre. Det senare kan resultera i mindre risk för järnbristanemi. Förutom detta finns det bevis att högdoserade kombinerade p-piller (50µg etinylestradiol) minskar risken för fibrocystiska tumörer i bröstet, ovariecystor, inflammatoriska sjukdomar i underlivet, ektopiska graviditeter samt endometrie- och ovariecancer. Om detta gäller även för lågdoserade kombinerade p-piller återstår att bevisa.

I kliniska studier har det visats att *<Läkemedlets namn>* signifikant minskar den androgena parametrarna 3-α androstenediolglukuronid, androstenedion, DHEA-S samt fritt testosteron.

5.2 Farmakokinetiska Uppgifter

Desogestrel

Absorption

Oralt administrerat desogestrel omvandlas snabbt och fullständigt till etonogestrel. Maximal serumkoncentration av etonogestrel på ca. 1,5 ng/ml (första veckan) till 5 ng/ml (tredje veckan) uppnås efter ca 1,5 timmar. Biotillgängligheten är 62-81 %.

Distribution

Etonogestrel är bundet till serumalbumin och till SHBG (sexual hormone binding globulin). Endast 2-4% av den totala serumkoncentrationen är i form av fritt hormon, 40-70% är specifikt bundet till SHBG. Den etinylestradiolinducerade ökningen i SHBG påverkar distributionen av serumproteiner, vilket orsakar en ökning av den SHBG-bundna fraktionen och en minskning av den albuminbundna fraktionen. Distributionsvolymen av desogestrel är 1,5 l/kg.

Metabolism

Etonogestrel metaboliseras fullständigt via de kända vägarna för hormonmetabolism. Den metaboliska clearance-hastigheten från serum är ca 2 ml/min/kg. Inga interaktioner har upptäckts med samtidig administrering av etinylestradiol.

Elimination

Serumnivåer för etonogestrel minskar i två faser. Den slutliga dispositionsfasen karakteriseras av en halveringstid på ca 30 timmar. Desogestrel och dess metaboliter utsöndras i ett förhållande på ungefär 6:4 i urin och galla.

Steady-state förhållande

Farmakokinetiken av etonogestrel påverkas av SHBG-nivåerna som ökar trefaldigt av etinylestradiol. Efter dagligt intag ökar serumnivåerna två- eller trefaldigt och uppnår steady-statenivåer under den andra halvan av behandlingscykeln.

Etinylestradiol

Absorption

Oralt administrerat etinylestradiol omvandlas snabbt och fullständigt. Maximal serumkoncentration av etonogestrel på ca 80 pg/ml uppnås inom 1-2 timmar. Biotillgängligheten är beroende av presystemisk konjugering och första passage metabolismen är ca 60 %.

Distribution

Etinylestradiol binds i hög men icke-specifik utsträckning till serumalbumin (ca 98,5 %) och inducerar en ökning av serumkoncentrationerna av SHBG. Distributionsvolym på ca 5 l/kg har konstaterats.

Metabolism

Etinylestradiol konjugeras presystemiskt i både tunntarmen och i levern. Etinylestradiol metaboliseras primärt genom aromatisk hydroxylering men en stor variation av hydroxylerade och metylerade metaboliter bildas och dessa är närvarande som fria metaboliter och i konjugerad form med glukuronider och sulfat. Det metaboliska clearance är ca 5 ml/min/kg.

Eliminering

Serumnivåerna av etinylestradiol minskar i två faser. Den slutliga dispositionsfasen karakteriseras av en halveringstid på ca 24 timmar. Oförändrad substans utsöndras inte, utan i form av etinylestradiolmetaboliter ett förhållande på ungefär 4:6 i urin och galla. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliter är ca 1 dag.

Steady-state förhållande

Steady-statekoncentrationen uppnås efter 3-4 dagar när substansnivåerna är högre än 30-40% jämfört med en singeldos.

5.3 Prekliniska Säkerhetsuppgifter

Prekliniska data indikerar inga oväntade risker för människa när kombinerade p-piller används enligt rekommendationerna. Detta baserar sig på konventionella studier efter upprepad administration med avseende på toxicitet, genotoxicitet, carcinogen potential och reproduktionstoxikologi. Man måste emellertid ha i åtanke att könshormoner kan påverka tillväxten i vissa hormonberoende vävnader och tumörer.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över Hjälpämnen

Tablettkärnan, aktiva tabletter

α-tokoferol, laktosmonohydrat, potatisstärkelse, povidon, kolloidal kiseldioxid, stearinsyra

Tablettkärnan, placebotabletter

Laktosmonohydrat, magnesiumstearat, majsstärkelse

Ytterhölje

Röd järnoxid (E 172)*; gul järnoxid (E 172)**; hypromellos; indigokarmin lake (E 132)***; makrogol 400; talk; titandioxid (E 171)

* enbart i tablett med 0,100 mg desogestrel/0,030 mg etinylestradiol

- ** enbart i med 0,050 mg desogestrel/0,035 mg etinylestradiol
- *** enbart i placebotabletten

6.2 Blandbarhet

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda Förvaringsanvisningar

Förvaras inte över 30°C.

Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och Innehåll

Förpackningen är PVC/Al blister som består av aluminiumfolie med en värmeförseglad PVC-film. Varje karta innehåller 28 tabletter och packas i en aluminiumpåse med tryck. Påsarna packas i en tryckt ytterkartong med bipacksedel (1, 3 eller 6 kartor per förpackning).

6.6 Anvisningar för Användning och Hantering, och Avfallshantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8. GODKÄNNANDENUMMER

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN