

 1. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Amorina, tabletter**

**0. D.SP.NR.**

31594

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Amorina

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder norgestimat 0,250 mg og ethinylestradiol 0,035 mg.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Lactose 86 mg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Blå, rund, bikonveks tablet, præget med "C 250" på begge sider. Tabletterne har en diameter på 6,35 mm (6,25-6,45 mm) og en tykkelse på 2,5 mm (2,0-3,0 mm).

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Svangerskabsforebyggelse.

I forbindelse med beslutningen om at ordinere Amorina skal der tages hensyn til den enkelte kvindes aktuelle risikofaktorer, især risikofaktorer for venøs tromboemboli (VTE), samt til, hvordan risikoen for VTE med Amorina er sammenlignet med andre hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen (se pkt. 4.3 og 4.4).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

***Hvordan tages Amorina***

Tabletterne skal tages i den rækkefølge, som er angivet på blisterkortet, hver dag på ca. samme tidspunkt, om nødvendigt med lidt væske. Der tages en tablet dagligt i 21 fortløbende dage. Hver efterfølgende blisterkort påbegyndes efter en tabletfri periode på 7 dage; i pausen vil der normalt indtræde en blødning. Denne blødning starter sædvanligvis på 2.‑3. dagen efter indtagelse af den sidste tablet og er muligvis ikke ophørt, før der påbegyndes på næste blisterkort.

***Hvordan påbegyndes Amorina***

* Ingen forudgående anvendelse af hormonale kontraceptiva (inden for 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 så tilfælde tilrådes det også at benytte en barrieremetode i de første 7 dage af den første cyklus.

***Ved skift fra et hormonelt kontraceptiva af kombinationstypen (p-pille af kombinationstypen, vaginalring eller transdermalt plaster)***

Kvinden bør helst starte med Amorina dagen efter den sidste aktive tablet (den sidste tablet, der indeholder det aktive stof) af hendes tidligere p-piller af kombinationstypen, men senest dagen efter den sædvanlige tabletfri periode eller placeboperiode med hendes tidligere p-piller af kombinationstypen. Når kvinden har anvendt vaginalring eller transdermalt plaster, skal hun helst begynde på Amorina på den dag, hvor vaginalring eller plaster bliver fjernet, dog senest på dagen for næste opsætning/påsættelse.

***Ved skift fra rene gestagenpræparater (minipiller, injektion, implantat) eller fra et intrauterint indlæg, der frigiver gestagen (spiral))***

Kvinden kan skifte fra minipiller på hvilken dag, det skal være (ved skift fra implantat eller intrauterint indlæg på den dag det fjernes; ved skift fra injektion, når næste injektion skulle være givet), men bør i alle tilfælde rådes til at bruge en barrieremetode 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***

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. Har hun imidlertid allerede haft samleje, bør graviditet udelukkes, før hun påbegynder p-piller af kombinationstypen, eller hun skal afvente sin første menstruation.

For ammende kvinder, se pkt. 4.6.

*Glemte tabletter*

Hvis brugeren har glemt tabletindtagelse i **mindre end 12 timer,** nedsættes den kontraceptive 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 kontraceptive 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

Brugeren skal tage den sidst glemte tablet, så snart hun husker det, selv hvis det betyder, at hun skal tage to tabletter samtidig. Herefter fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Samtidig bør hun benytte en pålidelig 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 tabletfri periode, desto større er risikoen for graviditet.

* Uge 2

Brugeren skal tage den sidst glemte tablet, så snart hun husker det, selv hvis det betyder, at hun skal tage to 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 hun imidlertid har glemt mere end 1 tablet, skal kvinden tilrådes at anvende en anden pålidelige barierremetode i 7 dage.

* Uge 3

Risikoen for nedsat sikkerhed er overhængende på grund af de kommende 7 dages tabletfri periode. Dog kan den nedsatte kontraceptive 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 pålidelig barierremetode 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 to tabletter samtidig. Herefter fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Hun begynder på det næste blisterkort straks efter at have taget den sidste tablet i det nuværende blisterkort, dvs. der er ingen pause mellem blisterkorten. Det er ikke sandsynligt, at brugeren får sin menstruation førend i slutningen af det andet blisterkort, 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 det nuværende blisterkort. Hun skal da holde en tabletfri periode på op til 7 dage, inklusiv de dage hvor hun glemte tabletter, og herefter fortsætte med det næste blisterkort.

Hvis kvinden har glemt tabletter og herefter ikke får sin menstruation under den første normale 7 dages tabletfri periode, bør muligheden for graviditet overvejes.

***Hvordan udskydes menstruationen***

For at udskyde en menstruation bør kvinden fortsætte med et andet blisterkort af Amorina uden at holde en tabletfri periode. Udskydelse af menstruationen kan fortsætte så længe som ønsket indtil slutningen af det andet blisterkort. Under udskydelsen af menstruationen kan kvinden opleve gennembrudsblødning eller pletblødning. Regelmæssig indtagelse af Amorina genoptages så efter den normale tabletfri periode.

For at flytte menstruationen til en anden ugedag end den kvinden er vant til med den nuværende tabletindtagelse, kan hun tilrådes at forkorte den kommende tabletfri periode med så mange dage, som hun ønsker. Jo kortere pausen er, jo større er risikoen for, at hun ikke får sin menstruation og vil få gennembrudsblødning eller pletblødning under indtagelse af det næste blisterkort (ligesom det er tilfældet ved udskydelse af menstruationen).

***Forholdsregler i tilfælde af gastrointestinale lidelser***

I tilfælde af svære gastrointestinale lidelser (f.eks. opkastning eller diarré) er der muligvis ikke sket en fuldstændig absorption, og der bør tages yderligere svangerskabsforebyggende forholdsregler. Hvis opkastning forekommer inden for 3-4 timer efter tabletindtagelse, bør en ny (erstatnings-) tablet indtages så hurtigt som muligt. Den nye tablet bør om muligt indtages inden for 12 timer efter det normale tidspunkt for tabletindtagelse. Hvis der er gået mere end 12 timer gælder forholdsreglerne angående glemte tabletter som beskrevet i pkt. 4.2. "Glemte tabletter". Hvis kvinden ikke ønsker at ændre sin normale tabletindtagelse, er hun nødt til at tage de(n) nødvendig(e) ekstra tablet(ter) fra et andet blisterkort.

Særlige populationer

*Ældre*

Dette lægemiddel er ikke indiceret til anvendelse hos postmenopausale kvinder.

*Pædiatrisk population*

Dette lægemiddel er ikke indiceret til brug før menarche.

Administration

Oral

Amorina kan tages sammen med eller uden mad, om nødvendigt med en smule vand.

**4.3 Kontraindikationer**

Hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen bør ikke anvendes under følgende tilstande. Hvis en sådan tilstand skulle opstå under brug af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, skal brugen af præparatet afbrydes straks.

* Tilstedeværelse af eller risiko for venøs tromboemboli (VTE)
	+ Venøs tromboemboli – nuværende VTE (behandlet med antikoagulans) eller tidligere (f.eks. dyb venetrombose [DVT] eller lungeemboli [PE])
	+ Kendt arvelig eller erhvervet disposition for venøs tromboemboli, f.eks. APC-resistens (herunder faktor V Leiden), antitrombin-III-mangel, protein C-mangel, protein S-mangel
	+ Større operation med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4)
	+ En høj risiko for venøs tromboemboli pga. tilstedeværelse af flere risikofaktorer (se pkt. 4.4)
* Tilstedeværelse af eller risiko for arteriel tromboemboli (ATE)
	+ Arteriel tromboemboli – nuværende arteriel tromboemboli, tidligere arteriel tromboemboli (f.eks. myokardieinfarkt) eller prodromalsymptomer (f.eks. angina pectoris)
	+ Cerebrovaskulær sygdom – nuværende apopleksi, tidligere apopleksi eller prodromalsymptomer (f.eks. transitorisk iskæmisk attak, TIA)
	+ Kendt arvelig eller erhvervet disposition for arteriel tromboemboli, f.eks. hyperhomocysteinæmi og antifosfolipid-antistoffer (anticardiolipin-antistoffer, lupusantikoagulans).
	+ Migræne med fokale neurologiske symptomer i anamnesen.
	+ En høj risiko for arteriel tromboemboli pga. tilstedeværelse af flere risikofaktorer (se pkt. 4.4) eller pga. tilstedeværelse af én alvorlig risikofaktor såsom:
		- diabetes mellitus med vaskulære symptomer
		- svær hypertension
		- svær dyslipoproteinæmi
* Nuværende eller tidligere alvorlig hepatisk sygdom, såfremt at værdierne for leverfunktion ikke er normaliserede
* Nuværende eller tidligere levertumorer (benigne eller maligne)
* Kendte eller mistænkte maligne tilstande i genitalia eller mammae, hvis relateret til kønshormoner
* Endometriehyperplasi
* Udiagnosticeret vaginal blødning
* Kolestatisk ikterus under graviditet eller ikterus i forbindelse med tidligere brug af p-piller
* Hjerteklapsygdom med komplikationer
* Nuværende eller tidligere pancreatitis, hvis det er forbundet med alvorlig hypertriglyceridæmi
* Kendt eller mistænkt graviditet
* Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Samtidig brug af lægemidler, der indeholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir, lægemidler, der indeholder glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se pkt. 4.5)
* Samtidig brug af tranexamsyre

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Advarsler

Hvis nogle af nedenstående tilstande/risikofaktorer er til stede, skal Amorinas egnethed drøftes med kvinden.

I tilfælde af forværring eller første forekomst af en hvilken som helst af disse tilstande eller risikofaktorer skal kvinden informeres om at kontakte egen læge for at beslutte, om Amorina bør seponeres.

**Risiko for venøs tromboemboli (VTE)**

Anvendelse af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen øger risikoen for venøs tromboemboli (VTE) sammenlignet med ingen anvendelse. **Præparater, der indeholder levonorgestrel, norgestimat (inklusive Amorina) eller norethisteron er forbundet med den laveste risiko for VTE. Beslutningen om at anvende Amorina bør træffes efter en samtale med kvinden, så det sikres, at hun forstår risikoen for VTE med Amorina, hvordan hendes aktuelle risikofaktorer påvirker denne risiko, og at hendes risiko for VTE er størst i det første år, hvor præparatet anvendes. Der er også nogen evidens for, at risikoen øges, når behandling med et hormonelt kontraceptiva af kombinationstypen genstartes efter en pause på 4 uger eller mere.**

Blandt kvinder, der ikke tager et hormonelt kontraceptiva af kombinationstypen og som ikke er gravide, vil ca. 2 ud af 10.000 udvikle en VTE i løbet af en periode på ét år. Risikoen kan imidlertid være meget højere hos den enkelte kvinde, afhængigt af kvindens underliggende risikofaktorer (se nedenfor).

Det vurderes, at ud af 10.000 kvinder, der tager et hormonelt kontraceptiva af kombinationstypen, der indeholder levonogestrel, vil ca. 6[[1]](#footnote-1) kvinder udvikle en VTE i løbet af ét år.

Nuværende evidens antyder, at risikoen for VTE under anvendelse af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, der indeholder norgestimat, svarer til risikoen ved hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, der indeholder levonorgestrel.

Dette antal VTE’er pr. år er lavere end det forventede antal hos kvinder under graviditet eller i *post partum*-perioden.

VTE kan være dødelig i 1-2 % af tilfældene.

**Antal VTE-hændelser pr. 10.000 kvinder i løbet af ét år**

****

Hormonelt kontraceptiva af kombinationstypen, der indeholder

norgestimat (5‑7 hændelser)

Hormonelt kontraceptiva af kombinationstypen, der indeholder levonorgestrel (5‑7 hændelser)

Ingen brug af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen (2 hændelser)

**Antal VTE‑hændelser**

Trombose i andre blodkar er set ekstremt sjældent hos brugere af et hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, f.eks. i hepatiske, mesenteriske, renale eller retinale vener og arterier.

**Risikofaktorer for VTE**

Risikoen for venøse tromboemboliske komplikationer hos kvinder, der bruger hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, kan stige væsentligt, hvis kvinden har yderligere risikofaktorer, især hvis der er flere risikofaktorer (se tabel).

Amorina er kontraindiceret, hvis en kvinde har flere risikofaktorer, som giver hende en høj risiko for venetrombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinde har mere end én risikofaktor, er det muligt, at stigningen i risiko er højere end summen af de individuelle faktorer – i dette tilfælde skal hendes samlede risiko for VTE tages i betragtning. Et hormonelt kontraceptiva af kombinationstypen bør ikke ordineres, hvis balancen mellem fordele og risici anses for at være negativ (se pkt. 4.3).

|  |
| --- |
| **Tabel: Risikofaktorer for VTE** |
| **Risikofaktor** | **Kommentar** |
| Fedme (*body mass index* på over 30 kg/m²) | Risikoen stiger væsentligt med øget BMI.Især vigtigt at tage hensyn til, hvis der også er andre risikofaktorer. |
| Langvarig immobilisering, større operation, alle operationer i ben eller bækken, neurokirurgi eller større traumeBemærk: Midlertidig immobilisering herunder flyrejse >4 timer kan også udgøre en risikofaktor for VTE, især hos kvinder med andre risikofaktorer | I disse situationer tilrådes det at seponere plaster/pille/ring (i tilfælde med elektiv kirurgi mindst fire uger før) og ikke genoptage anvendelsen før to uger efter fuldstændig remobilisering. Der bør anvendes en anden præventionsmetode for at undgå uønsket graviditet.Antitrombotisk behandling skal overvejes, hvis Amorina ikke er blevet seponeret på forhånd. |
| Positiv familieanamnese (venøs tromboemboli hos en søskende eller en forælder, især i en relativt ung alder, f.eks. før 50 år) | Hvis der er formodning om en arvelig disposition, bør kvinden henvises til en specialist med henblik på rådgivning, inden der træffes beslutning om anvendelse af et hormonelt kontraceptiva af kombinationstypen. |
| Andre helbredstilstande forbundet med VTE | Cancer, systemisk lupus erythematosus, hæmolytisk-uræmisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsygdom (Crohns sygdom eller ulcerativ colitis) og seglcelleanæmi. |
| Stigende alder | Især over 35 år. |

Der er ingen konsensus om den mulige rolle af varikøse vener og superficiel trombophlebitis på forekomsten eller progressionen af venetrombose.

Den øgede risiko for tromboemboli i forbindelse med graviditet og især i puerperiet på 6 uger skal tages i betragtning (se pkt. 4.6 for oplysninger om "Graviditet og amning").

**Symptomer på VTE (dyb venetrombose og lungeemboli)**

Kvinden skal informeres om at søge akut lægehjælp, hvis der opstår symptomer, og fortælle sundhedspersonalet, at hun tager et hormonelt kontraceptiva af kombinationstypen.

Symptomer på dyb venetrombose (DVT) kan omfatte:

* unilateral hævelse af benet og/eller foden eller langs en vene i benet;
* smerte eller ømhed i benet, som muligvis kun mærkes, når personen står eller går,
* øget varme i det pågældende ben; rød eller misfarvet hud på benet.

Symptomer på lungeemboli (PE) kan omfatte:

* pludseligt opstået uforklaret åndenød eller hurtig vejrtrækning;
* pludseligt opstået hoste, som kan være forbundet med hæmoptyse;
* stærk smerte i brystet;
* svær ørhed eller svimmelhed;
* hurtige eller uregelmæssige hjerteslag.

Nogle af disse symptomer (f.eks. "åndenød", "hoste") er uspecifikke og kan misfortolkes som mere almindelige eller mindre alvorlige hændelser (f.eks. luftvejsinfektioner).

Andre tegn på vaskulær okklusion kan omfatte: pludseligt opstået smerte, hævelse og blålig misfarvning af en ekstremitet.

Hvis okklusionen forekommer i øjnene, kan symptomerne gå fra smertefri synsforstyrrelser til senere synstab. Synstab kan nogle gange forekomme næsten øjeblikkeligt.

**Risiko for arteriel tromboemboli (ATE)**

Epidemiologiske studier har forbundet anvendelse af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen med en øget risiko for arteriel tromboemboli (myokardieinfarkt) eller med cerebrovaskulær hændelse (f.eks. transitorisk iskæmisk attak, apopleksi). Arterielle tromboemboliske hændelser kan være dødelige.

**Risikofaktorer for ATE**

Risikoen for arterielle tromboemboliske komplikationer eller cerebrovaskulær hændelse hos kvinder, der bruger hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, stiger hos kvinder med risikofaktorer (se tabel). Amorina er kontraindiceret, hvis en kvinde har én alvorlig eller flere risikofaktorer for ATE, som giver hende en høj risiko for arteriel trombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinde har mere end én risikofaktor, er det muligt, at stigningen i risiko er højere end summen af de individuelle faktorer – i dette tilfælde skal hendes samlede risiko tages i betragtning. Et hormonelt kontraceptiva af kombinationstypen bør ikke ordineres, hvis balancen mellem fordele og risici anses for at være negativ (se pkt. 4.3).

|  |
| --- |
| **Tabel: Risikofaktorer for ATE** |
| **Risikofaktor** | **Kommentar** |
| Stigende alder | Især over 35 år. |
| Rygning | Kvinden skal rådes til ikke at ryge, hvis hun ønsker at bruge et hormonelt kontraceptiva af kombinations­typen. Kvinder over 35 år, der fortsætter med at ryge, skal stærkt tilrådes at bruge en anden præventionsmetode. |
| Hypertension |  |
| Fedme (*body mass index* på over 30 kg/m2) | Risikoen stiger væsentligt med stigningen i BMI. Især vigtigt hos kvinder med yderligere risikofaktorer. |
| Positiv familieanamnese (arteriel tromboemboli hos en søskende eller en forælder, især i en relativt ung alder, f.eks. under 50 år) | Hvis der er formodning om en arvelig disposition, bør kvinden henvises til en specialist med henblik på rådgivning, inden der træffes beslutning om anvendelse af et hormonelt kontraceptiva af kombinationstypen. |
| Migræne | En øget anfaldsfrekvens eller sværere migræneanfald (som kan være prodromalsymptomer for en cerebrovaskulær hændelse) under anvendelse af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen kan være en grund til øjeblikkelig seponering. |
| Andre helbredstilstande associeret med uønskede vaskulære hændelser | Diabetes mellitus, hyperhomocysteinæmi, hjerteklapsygdom og atrieflimren, dyslipoproteinæmi og systemisk lupus erythematosus. |

**Symptomer på ATE**

Kvinden skal informeres om at søge akut lægehjælp, hvis der opstår symptomer, og fortælle sundhedspersonalet, at hun tager et hormonelt kontraceptiva af kombinationstypen.

Symptomer på en cerebrovaskulær hændelse kan omfatte:

* pludseligt opstået følelsesløshed eller muskelsvaghed i ansigtet, armen eller benet, især på den ene side af kroppen;
* pludseligt opstået gangbesvær, svimmelhed, tab af balance eller koordination;
* pludseligt opstået forvirring, tale- og forståelsesbesvær;
* pludseligt opstået synsbesvær på et eller begge øjne
* pludseligt opstået svær eller langvarig hovedpine uden kendt årsag;
* bevidsthedstab eller besvimelse med eller uden krampeanfald.

Forbigående symptomer indikerer, at hændelsen er et transitorisk iskæmisk attak (TIA).

Symptomer på myokardieinfarkt kan omfatte:

* smerte, ubehag, tryk, tyngdefornemmelse, en knugende fornemmelse eller oppustethed i brystet, armen eller under brystbenet;
* ubehag, der stråler ud til ryggen, kæben, halsen, armen, maven;
* mæthedsfølelse, fordøjelsesbesvær eller kvælningsfornemmelse;
* sveden, kvalme, opkastning eller svimmelhed;
* ekstrem svækkelse, angst eller åndenød;
* hurtige eller uregelmæssige hjerteslag.

***Leveradenomer***

Der er i sjældne tilfælde rapporteret om benigne levertumorer, og endnu sjældnere maligne levertumorer hos brugere af p-piller af kombinationstypen. Hos isolerede tilfælde har disse tumorer medført livstruende intra-abdominale hæmoragier. 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 intra-abdominal hæmoragi hos kvinder, som anvender p-piller af kombinationstypen.

***Brystcancer***

En metaanalyse af 54 epidemiologiske studier har vist, at kvinder, som bruger p-piller af kombinationstypen, har en let øget risiko (RR = 1,24) for at få diagnosticeret brystcancer. Det observerede mønster med en øget risiko kan skyldes en tidligere diagnosticering af brystcancer hos brugerne af p-piller af kombinationstypen, de biologiske virkninger af p-piller af kombinationstypen eller en kombination af begge. De ekstra tilfælde af brystcancer, der bliver diagnosticeret hos aktuelle brugere af p-piller af kombinationstypen eller hos kvinder, der har brugt p-piller af kombinationstypen i de seneste 10 år, er oftere lokaliseret til brystet end hos kvinder, der aldrig har brugt p-piller af kombinationstypen.

Brystcancer er sjældent blandt kvinder under 40 år, uanset om de tager p-piller af kombinationstypen eller ej. Selvom denne baggrundsrisiko stiger med alderen, er stigningen i antallet af diagnosticerede brystcancertilfælde hos nuværende og tidligere brugere af p-piller af kombinationstypen lille i forhold til den samlede risiko for brystcancer (se søjlediagram).

Den vigtigste risikofaktor for brystcancer hos brugere af p-piller af kombinationstypen er kvindens alder, når hun stopper med at bruge p-piller af kombinationstypen; jo ældre hun er, jo større er risikoen for en brystcancerdiagnose. Det er mindre vigtigt, hvor længe kvinden har brugt p-piller af kombinationstypen, og den øgede risiko forsvinder gradvist i løbet af 10 år efter ophør med p-piller af kombinationstypen, således at risikoen tilsyneladende ikke er forhøjet længere efter 10 år.

Den potentielt øgede risiko for brystcancer skal drøftes med brugeren og afvejes mod fordelene ved p‑piller af kombinationstypen, herunder evidensen for, at de reducerer risikoen for at udvikle visse andre cancersygdomme (f.eks. ovarie- og endometriecancer) betydeligt.

Estimerede kumulative antal diagnosticerede tilfælde af brystcancer pr. 10.000 kvinder ved 5 års brug og op til 10 år efter ophør af p-piller af kombinationstypen sammenlignet med antallet af diagnosticerede tilfælde af brystcancer pr. 10.000 kvinder, som aldrig har brugt p-piller af kombinationstypen

Kvindens alder ved brug af p-piller:

Påviste tilfælde af cancer indtil en alder på:

***Cervikal cancer***

I nogle epidemiologiske studier er der rapporteret om en øget risiko for cervikal cancer hos langtidsbrugere af p-piller af kombinationstypen (> 5 år), men der er stadig uenighed om, i hvilken udstrækning dette fund kan være influeret af virkninger af seksuel adfærd og andre faktorer, såsom humant papillomatøst virus (HPV).

***Andre tumorer***

Med anvendelsen af højdoserede p-piller af kombinationstypen (50 µg ethinylestradiol) er risikoen for endometrie- og ovariecancer reduceret. Om dette også gælder for lavdoserede p-piller af kombinationstypen, er endnu ikke bekræftet.

*Andre tilstande*

* Kvinder med hypertriglyceridæmi eller familiær disposition herfor kan have en øget risiko for pancreatitis, når de tager hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen.
* Selvom der er rapporteret om små stigninger i blodtrykket hos mange kvinder, som tager hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, er klinisk betydende stigninger sjældne. En sammenhæng mellem hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen og klinisk hypertension er ikke klarlagt. Hvis der opstår en væsentlig vedvarende forhøjelse af blodtrykket under behandling med hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, bør disse præventionsmidler seponeres, og hypertensionen behandles. Hvor det skønnes hensigtsmæssigt, kan behandlingen med hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen genoptages, når normotensive værdier er opnået med antihypertensiv terapi.
* Der er blevet rapporteret, at følgende tilstande kan opstå eller er blevet forværret under både graviditet og brug af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, men beviset for en forbindelse med brug af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen er inkonklusiv: Ikterus og/eller pruritus i forbindelse med kolestase, galdesten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hæmolytisk uræmisk syndrom, Sydenhams chorea, herpes gestationis, høretab på grund af otosklerose, svær depression eller en anamnese med denne lidelse.
* Eksogene østrogener kan inducere eller forværre symptomer på hereditært og erhvervet angioødem.
* Nedtrykthed og depression er velkendte bivirkninger ved hormonelle præventionsmidler (se pkt. 4.8). Depression kan være alvorligt og er en velkendt risikofaktor for selvmordsadfærd og selvmord. Kvinder bør rådes til at kontakte deres læge, hvis de oplever humørsvingninger og depressive symptomer, herunder kort tid efter behandlingsstart.
* Akutte eller kroniske forstyrrelser i leverfunktionen kan nødvendiggøre ophør af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, indtil leverfunktionsværdierne normaliseres. Efter hepatitis uanset type bør hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen ikke administreres, før der er gået mindst tre måneder efter normalisering af leverfunktionsværdierne. Tilbagevendende forekomst af kolestatisk ikterus, som debuterede under graviditet eller tidligere brug af kønssteroider, kan nødvendiggøre seponering af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen. Sygdom i galdeblæren, inklusive cholecyctitis og cholelithiasis, er blevet forbundet med brug af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen.
* Selvom p-piller af kombinationstypen kan have en indvirkning på den perifere insulinresistens og glukosetolerans, er der intet, der tyder på, at det er nødvendigt at ændre det terapeutiske regime hos diabetikere, som bruger lavdosis-p-piller af kombinationstypen (der indeholder < 50 μg ethinylestradiol). Diabetikere bør dog overvåges nøje under brug af p-piller af kombinationstypen, især i starten.
* En forværring af epilepsi, af Crohns sygdom og af ulcerøs colitis er blevet rapporteret under anvendelse af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen.
* Chloasma kan lejlighedsvis optræde, især hos kvinder med chloasma gravidarum i anamnesen. Kvinder med tendens til chloasma bør undgå at udsætte sig for sollys eller ultraviolet stråling, mens de tager hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen.

Alle disse oplysninger skal tages i betragtning ved ordination af dette hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen. Ved rådgivning om valget af præventionsmetode(r), skal ovenstående oplysninger tages i betragtning.

Lægeundersøgelse/konsultation

En komplet anamnese (herunder familieanamnese) skal indhentes, og graviditet skal udelukkes inden opstart eller genoptagelse af behandling med Amorina. Blodtrykket skal måles og en fysisk undersøgelse skal foretages på baggrund af kontraindikationerne (se pkt. 4.3) og advarslerne (se pkt. 4.4). Det er vigtigt at gøre kvinden opmærksom på oplysningerne om venøs og arteriel trombose, herunder risikoen ved Amorina sammenlignet med andre hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, symptomerne på VTE og ATE, de kendte risikofaktorer samt hvad der skal gøres, hvis der opstår mistanke om en trombose.

Kvinden skal også informeres om at læse indlægssedlen omhyggeligt og at overholde den vejledning, der gives deri. Undersøgelsernes hyppighed og art skal baseres på etablerede retningslinjer i praksis og tilpasses den enkelte kvinde.

Kvinder skal oplyses om, at orale kontraceptiva ikke beskytter mod hiv-infektioner (aids) og andre seksuelt overførte sygdomme.

Nedsat virkning

Virkning af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen kan være nedsat i tilfælde af glemt indtagelse af tabletter (se pkt. 4.2), opkastning (se pkt. 4.2) eller samtidig indtagelse af andre lægemidler (se pkt. 4.5).

***Blødningsuregelmæssigheder***

Med alle hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen kan der optræde uregelmæssig blødning (pletblødning eller gennembrudsblødning), især i de første måneder. Derfor er det kun relevant at evaluere forekomsten af enhver uregelmæssig blødning efter en tilpasningsperiode på ca. tre cykler.

Hvis blødningsuregelmæssigheder persisterer eller optræder efter tidligere regelmæssige cykler, bør ikke-hormonale årsager overvejes, og der bør tages adækvate, diagnostiske forholdsregler for at udelukke en malignitet eller graviditet. Disse kan omfatte udskrabning.

Nogle kvinder får ikke en menstruationsblødning i den tabletfri periode. Hvis p-pillerne af kombinationstypen er indtaget i henhold til instruktionerne beskrevet i pkt. 4.2, er det usandsynligt, at kvinden er gravid. Er p-pillerne af kombinationstypen 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 indtagelsen af p‑piller af kombinationstypen.

Hjælpestoffer

Tabletterne indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Bemærk: Produktresumé fra det samtidigt anvendte lægemiddel bør konsulteres for at identificere potentielle interaktioner.

Farmakodynamiske interaktioner

I forbindelse med kliniske studier med patienter, der blev behandlet for hepatitis C-virusinfektioner (HCV) med lægemidler, der indeholdt ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uden ribavirin, forekom forhøjet transaminase (ALAT), der var over 5 gange den øvre normalgrænse (ULN), signifikant hyppigere hos kvinder, der brugte ethinylestradiol-holdige medicin såsom kombinerede hormonelle præventionsmidler (CHC'er). Der blev desuden hos patienter, der blev behandlet med glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir også set ALAT-forhøjelser hos kvinder, der brugte ethinylestradiolholdige lægemidler såsom CHC'er (se pkt. 4.3).

Derfor skal brugere af Amorina skifte til en alternativ præventionsmetode (f.eks. kontraception, der kun indeholder gestagen, eller ikke-hormonelle metoder), inden de begynder med disse behandlingskombinationer. Brugen af Amorina kan genoptages 2 uger efter afslutning af disse behandlingskombinationer.

Virkning af andre lægemidler på Amorina

Interaktioner kan forekomme med lægemidler, der inducerer mikrosomale enzymer, hvilket kan medføre øget clearance af kønshormoner, og kan føre til gennembrudsblødning og/eller kontraceptivt svigt.

*Forholdsregler*

Enzym-induktion kan allerede ses efter nogle få dages behandling. Maksimal enzym-induktion ses normalt inden for få uger. Efter ophør med behandling med lægemidlet kan enzym-induktion være opretholdt i omkring 4 uger.

*Korttidsbehandling*

Kvinder, der bliver behandlet med enzym-inducerende lægemidler, bør midlertidigt anvende en barrieremetode eller anden form for prævention ud over p-pillen af kombinationstypen. Barrieremetoden skal anvendes så længe det samtidigt indgivne lægemiddel anvendes og i 28 dage efter seponering.

Hvis behandlingen med lægemidlet forsætter, efter kvinden har afsluttet en p-pille-pakke, skal hun fortsætte med den næste p-pille-pakke lige efter den forrige pakke uden den sædvanlige tabletfri periode.

*Langtidsbehandling*

Hos kvinder, der er i langtidsbehandling med enzym-inducerende aktive stoffer, anbefales et andet pålidelig, ikke-hormonelt præventionsmiddel.

Følgende interaktioner er beskrevet i litteraturen.

*Stoffer, der øger clearance af p-piller af kombinationstypen (reduceret effekt af p-piller af kombinationstypen ved enzym-induktion) f.eks.:* Barbiturater, bosetan, carbamazepin, phenytoin, primidon, rifampicin og hiv-medicinen ritonavir, nevirapin og efavirenz, og muligvis også felbamat, griseofulvin, oxcarbazepin, topiramat samt præparater, der indeholder naturmedicinen perikum (*Hypericum perforatum*).

*Lægemidler med forskellig virkning på clearance af p-piller af kombinationstypen*

Når lægemidlerne administreres sammen med p-piller af kombinationstypen, kan mange kombinationer af hiv-protease-hæmmere og non-nukleosid revers transkriptase-hæmmere, herunder kombinationer med hcv-protease-hæmmere, øge eller reducere koncentrationerne af østrogen eller gestagener i plasma. Nettoeffekten af disse ændringer kan være klinisk relevant i nogle tilfælde.

Derfor skal lægen læse produktresuméet for samtidig indgivet hiv/hcv-medicin for at identificere potentielle interaktioner og eventuelt relaterede anbefalinger. I tvivlstilfælde skal kvinder, der får behandling med protease-hæmmere eller non-nucleosid revers transcriptase-hæmmere, anvende yderligere barriereprævention.

*Lægemidler, der sænker clearance af p-piller af kombinationstypen (enzym-hæmmere):*

Den kliniske relevans af potentielle interaktioner med enzym-hæmmere er endnu ukendt.

Samtidig administration af stærke CYP3A4-hæmmere kan øge plasmakoncentrationerne af østrogen eller progestin eller begge dele.

Etoricoxib-doser på 60-120 mg/dag har vist sig at øge plasmakoncentrationerne af ethinylestradiol henholdsvis 1,4-1,6 gange, når det tages sammen med hormonelle kontraceptiva, der indeholder 0,035 mg ethinylestradiol.

Virkning af Amorina på andre lægemidler

Orale kontraceptiva kan påvirke metabolismen af visse andre aktive indholdsstoffer. Derfor kan plasma- og vævskoncentrationerne enten stige (f.eks. cicloporin) eller falde (f.eks. lamotrigin).

Kliniske data tyder på, at ethinylestradiol hæmmer clearance af CYP1A2-substrater, hvilket medfører en svag stigning i plasmakoncentrationerne (f.eks. theophyllin) eller en moderat stigning i plasmakoncentrationerne (f.eks. tizanidin).

Laboratorieprøver

Brugen af kontraceptive steroider kan have indvirkning på resultaterne af visse laboratorieprøver, inklusive biokemiske parametre for lever-, thyroid-, adrenal- og renal funktionen, 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 inden for det normale laboratorieområde.

Serumkoncentrationen af folat kan blive nedsat ved brug af orale kontraceptiva. Det kan have klinisk betydning, hvis en kvinde bliver gravid kort tid efter, hun holder op med at tage orale kontraceptiva.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Hvis graviditet opstår under brug af Amorina, bør yderligere indtagelse stoppes. De fleste epidemiologiske studier har hverken vist øget risiko for fødselsdefekter hos børn født af kvinder, som anvendte p-piller af kombinationstypen indeholdende ethinylestradiol, før graviditet eller teratogen effekt ved utilsigtet anvendelse af p-piller af kombinationstypen indeholdende ethinylestradion under den tidlige graviditet. Den øgede risiko for VTE i *post partum*-perioden skal tages i betragtning, når behandling med Amorina genoptages (se pkt. 4.2 og 4.4).

Amning

Amning kan påvirkes af p-piller af kombinationstypen, eftersom de kan nedsætte mængden og ændre sammensætningen af brystmælk. Derfor bør anvendelsen af p-piller af kombinationstypen generelt ikke anbefales, før den ammende mor har afvænnet barnet fuldstændigt. Små mængder af kontraceptive steroider og/eller deres metabolitter kan blive udskilt med mælken under brug af p‑piller af kombinationstypen. Disse mængder kan påvirke barnet.

Fertilitet

Amorina er indiceret til forebyggelse af graviditet. For oplysninger om, hvordan kvinden bliver fertil igen, se pkt. 5.1.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning

Amorina påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

***Resumé af sikkerhedsprofilen***

Tabellen nedenfor viser alle bivirkninger, som er indberettet efter brug af Amorina i kliniske studier eller efter markedsføringen af norgestimat- og ethinylestradiol-tabletter.

De anførte hyppighedskategorier er defineret som følger: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **Bivirkningstabel** |
| --- |
| **Systemorganklasse****Hyppighedskategori** | **Bivirkning** |
| ***Infektioner og parasitære sygdomme*** |
| Almindelig | Urinvejsinfektion, vaginal infektion |
| ***Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)*** |
| SjældenIkke kendt1 | Cyster i brystetBrystcancer2, leveradenom2, benigne neoplasmer i brystet2, fokal nodulær hyperplasi2, fibroadenom i brystet2 |
| ***Immunsystemet*** |
| AlmindeligIkke kendt1 | HypersensitivitetForværring af symptomer på hereditært og erhvervet angioødem |
| ***Metabolisme og ernæring*** |
| AlmindeligIkke almindeligSjældenIkke kendt1 | VæskeretentionVægtsvingninger, nedsat appetit, øget appetitAppetitforstyrrelserDyslipidæmi1 |
| ***Psykiske forstyrrelser*** |
| AlmindeligIkke almindelig | Depression, nervøsitet, humørændringer, insomni Angst, libidoforstyrrelser |
| ***Nervesystemet*** |
| Meget almindeligAlmindeligIkke almindeligIkke kendt1 | HovedpineMigræne, svimmelhedSynkope, paræstesiKramper1 |
| ***Øjne*** |
| Ikke almindeligIkke kendt1 | Nedsat syn, tørre øjneIntolerans over for kontaktlinser1 |
| ***Øre og labyrint*** |
| Sjælden | Vertigo |
| ***Hjerte*** |
| Ikke almindeligSjælden | PalpitationerTakykardi |
| ***Vaskulære sygdomme*** |
| Ikke almindeligSjældenIkke kendt | Trombose2, hypertension, hedetureVenøs og arteriel tromboemboli2 herunder cerebrovaskulære tilfælde, retinal vaskulær trombose, myokardieinfarkt, dyb venetrombose og lungeemboliBudd-Chiari syndrom1,8 |
| ***Luftveje, thorax og mediastinum*** |
| Ikke almindelig | Dyspnø |
| ***Mave-tarm-kanalen*** |
| Meget almindeligAlmindeligSjælden | Gastrointestinal lidelse3,4, opkastning5, diarre5, kvalme4Gastrointestinale smerter, mavesmerter, oppustethed, obstipation, flatulensPancreatitis |
| ***Lever og galdeveje*** |
| Sjælden | Hepatitis2 |
| ***Hud og subkutane væv*** |
| AlmindeligIkke almindeligSjældenIkke kendt1 | Acne, udslætAlopeci, hirsutisme, urticaria, pruritus, erytem, misfarvning af hudenHyperhidrose, fotosensitivitetsreaktionerAngioødem1, erythema nodosum1, nattesved1 |
| ***Knogler, led, muskler og bindevæv*** |
| AlmindeligIkke almindelig | Muskelkramper, smerter i ekstremiteterne, rygsmerter6Myalgi |
| ***Det reproduktive system og mammae*** |
| Meget almindeligAlmindeligIkke almindeligSjældenIkke kendt1 | Dysmenorrhoea4, metrorrhagi4, abnorm menstruationsblødning4Amenorrhoea4, genitalt udflåd, brystsmerterBrystudflåd, forstørrelse af brystet, ovariecyster, vulvovaginal tørhed, cervikal Dysplasi2Vaginalt udflåd, Hæmmet laktation1 |
| ***Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*** |
| Almindelig | Brystsmerter, ødemer, asteniske tilstande7 |
| ***Undersøgelser*** |
| AlmindeligIkke almindelig | VægtøgningVægttab |

1 Disse bivirkninger, der er indberettet efter markedsføring, blev ikke set i kliniske studier. Derfor kan den sande hyppighed af disse bivirkninger ikke estimeres på baggrund af de tilgængelige data.

2 Se pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen og tilsvarende underpunkter.

3 Indberettet som kvalme og opkastning.

4 Bivirkningshyppighed indberettet pr. cyklus. Hyppighedskategorien er baseret på den højeste poolede hyppighed i behandlingscyklus 1.

5 Bivirkningshyppighed indberettet pr. cyklus. Hyppighedskategorien er baseret på den højeste poolede hyppighed i behandlingscyklus 12.

6 Denne beregnede hyppighedsværdi kan være lidt højere end den aktuelle hyppighed, da mere end 1 hændelsesterm indberettet i det samme studie kodede til den foretrukne MedDRA-term "Rygsmerter". Det er muligt at den/de samme forsøgsperson(er) kan have indberettet mere end 1 af hændelsestermerne og derfor tælles med mere end en gang for den foretrukne term "Rygsmerter".

7 *High Level Term*; Hyppighedskategorien er baseret på hyppigheden af den mest almindeligt foretrukne term inden for *High Level Term* for asteniske tilstande, nemlig træthed, på grundlag af poolede data fra de kliniske studier.

8 Herunder også hepatisk venetrombose.

***Beskrivelse af udvalgte bivirkninger***

En øget risiko for arterielle og venøse trombotiske og tromboemboliske hændelser, herunder myokardieinfarkt, apopleksi, transitorisk iskæmisk attak, venetrombose og lungeemboli, er set hos kvinder, der bruger hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen. Dette omtales mere detaljeret i pkt. 4.4.

Følgende alvorlige bivirkninger er rapporteret hos kvinder, der anvender hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, og er diskuteret i pkt. 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen":

* Venøse tromboemboliske tilstande.
* Arterielle tromboemboliske tilstande.
* Hypertension.
* Levertumorer.
* Opståen eller forværring af tilstande, hvor beviset for en forbindelse med brug af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen er inkonklusivt: Crohns sygdom, ulcerøs colitis, epilepsi, uterin myom, porfyri, systemisk lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhams chorea, hæmolytisk uræmisk syndrom, kolestatisk ikterus.
* Chloasma.
* Akutte eller kroniske forstyrrelser i leverfunktionen kan nødvendiggøre ophør af brug af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, indtil leverfunktionsværdierne normaliseres.
* Hos kvinder med hereditært angioødem kan eksogene østrogener fremkalde eller forværre symptomer på angioødem.

Hyppigheden af diagnosticeret brystcancer er øget meget lidt hos brugere af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen. Da brystcancer er sjældent hos kvinder under 40 år er det overskydende antal lavt i forhold til samlede risiko for brystcancer. Sammenhængen med brug af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen er ukendt. For yderligere information, se pkt. 4.3 og 4.4.

*Interaktioner*

Gennembrudsblødning og/eller kontraceptivt svigt kan skyldes interaktioner mellem andre lægemidler (enzym-induktorer) og orale kontraceptiva (se pkt. 4.5).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er ikke indberettet alvorlige bivirkninger efter akut indtag af store doser orale kontraceptiva. Overdosering kan forårsage kvalme, opkastning og, hos unge piger, vaginalblødning. Der findes ingen antidot, og behandling bør være symptomatisk.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Progestogener og estrogener, faste kombinationer. ATC-kode: G 03 AA 11.

Virkningsmekanisme

Amorina udøver sin virkning gennem mekanismen med gonadotropinundertrykkelse forårsaget af de østrogene og progestationelle virkninger af ethinylestradiol og norgestimat.

Den svangerskabsforebyggende virkning af Amorina er baseret på interaktioner mellem forskellige faktorer, hvoraf de vigtigste er ovulationshæmning og ændringer i endometriet.

Farmakodynamisk virkning

Receptor- og kønshormonbindende globulin (SHBG)-bindingsstudier, samt studier i dyr og hos mennesker, har vist, at både norgestimat og norelgestromin, norgestimats store serummetabolit efter oral administration, udviser høj progestational aktivitet med minimal intrinsisk androgenicitet, hvilket illustrerer den selektive virkning af norgestimat/ethinyl­estradiol. Norgestimat i kombination med ethinylestradiol modvirker ikke de østrogeninducerede stigninger i SHBG, hvilket resulterer i lavere niveauer af frit testosteron i serum i forhold til *baseline*.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

**Norgestimat**

*Absorption:* Norgestimat absorberes hurtigt efter oral administration. Efter enkelt eller multipel (tre cykler) administration af norgestimat/ethinylestradiol forbliver serumkoncentrationen af norgestimat under kvantifikationsgrænsen i bestemmelsen (0,1 ng/ml). Norgestimats metabolitter, norelgestromin og norgestrel, findes i målbare koncentrationer i cirkulationen med opnåelse af maksimale serumkoncentrationer cirka 1,5 time efter administration. Stigningen i norelgestromins Cmax og AUC er dosisproportional efter administration af 0,180 til 0,250 mg norgestimat.

*Fordeling:* Norelgestromin og norgestrel har en høj binding (> 97 %) til serumproteiner. Norelgestromin bindes til albumin, men ikke til SHBG, mens norgestrel primært bindes til SHBG og i meget mindre grad til albumin.

Studier har vist, at norelgestromins manglende binding til SHBG er unik ved sammenligning med andre gestagener i orale kontraceptiva og bidrager væsentligt til at øge biologiske aktivitet. I modsætning hertil bindes norgestrel, som er dannet af norgestimat, i høj grad til SHBG, hvilket begrænser dets biologiske aktivitet.

*Biotransformation:* Norgestimat metaboliseres hurtigt via (intestinal og/eller hepatiske) *first pass*-mekanismer til norelgestromin (maksimal serumkoncentration indtræder inden for 2 timer) og norgestrel, som begge er farmakologisk aktive gestagener.

*Elimination:* Både norelgestromin og norgestrel metaboliseres efterfølgende, og deres metabolitter elimineres via nyrer og fæces. Eliminationshalveringstiden ved *steady state* var 24,9 timer for norelgestromin og 45 timer for norgestrel. Efter administration af 14C‑norgestimat blev 47 % af den administrerede radioaktivitet elimineret via urinen og 37 % via fæces.

*Steady state-farmakokinetik:* Efter administration af 0,250 mg norgestimat/0,035 mg ethinylestradiol var gennemsnitligt AUC0‑24t ved *steady state*, baseret på ikke-SHBG-bundne serumniveauer, 18,1 t ng/ml for norelgestromin og 3,64 t ng/ml for norgestrel. Norgestrels AUC efter administration af 0,250 mg norgestimat/0,035 mg ethinylestradiol svarer til eksponeringen efter en levonorgestrel-dosis på cirka 30 mikrogram i kombination med ethinylestradiol.

**Ethinylestradiol**

*Absorption:* Ethinylestradiol absorberes hurtigt efter oral administration. Der er målbare serumkoncentrationer af ethinylestradiol i løbet af 0,5 time efter administration, og de maksimale niveauer nås cirka 1,2 timer efter administration.

*Fordeling:* Ethinylestradiol bindes i omfattende grad til serumalbumin.

*Biotransformation:* Ethinylestradiol metaboliseres til diverse hydroxylerede metabolitter og deres glucuronid- og sulfatkonjugater.

*Elimination:* Ethinylestradiol metaboliseres efterfølgende, og dets metabolitter elimineres via nyrer og fæces. Ethinylestradiols eliminationshalveringstid ved *steady state* var 10 til 15 timer.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Udover de forventede virkninger på reproduktionen, viser non-kliniske data ingen speciel risiko for mennesker, når præparatet anvendes i overensstemmelse med doserings­vejledningen. Denne konklusion er draget på baggrund af konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions­toksicitet. Der skal dog tages højde for, at kønssteroider kan fremme væksten af visse hormonafhængige væv og tumorer.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactose

Magnesiumstearat (E470b)

Pregelatineret stivelse

Crospovidon (E1202)

Indigocarmin aluminium lake (E132)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevar blisterkortet i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterkort af PVC/PVDC/aluminiumfolie. Hvert blisterkort indeholder 21 tabletter. Yderkartonen indeholder 1×21, 3×21, 6x21 eller 13x21 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

EFFIK S.A.

Bâtiment Le Newton

9-11, Rue Jeanne Braconnier

92366 Meudon La Forêt

Frankrig

**Repræsentant**

CampusPharma AB

Karl Gustavsgatan 1A

411 25 Göteborg

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

62598

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

30. september 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

1. april 2025

1. Middelværdi 5-7 pr. 10.000 kvindeår baseret på en relativ risiko for hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, der indeholder levonorgestrel, *versus* ingen anvendelse på ca. 2,3-3,6 [↑](#footnote-ref-1)