

3. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Anastrella, filmovertrukne tabletter**

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

 28459

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Anastrella

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En tablet indeholder levonorgestrel 150 mikrogram og ethinylestradiol 30 mikrogram.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

1 tablet indeholder 84,32 mg lactose monohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Gul, rund, filmovertrukket tablet med en diameter på 6 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Svangerskabsforebyggelse.

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

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

**Sådan indtages Anastrella**

Tabletterne skal tages oralt i den rækkefølge, som er angivet på blisterpakningen hver dag på ca. samme tidspunkt, om nødvendigt med lidt væske.

Der tages en tablet daglig i 21 fortløbende dage. Hver efterfølgende pakke påbegyndes efter en tabletfri pause på 7 dage. I pausen vil der som regel indtræde en blødning.

Denne blødning starter sædvanligvis på 2. eller 3. dagen efter indtagelse af den sidste tablet og er muligvis ikke ophørt, før den næste pakke påbegyndes.

**Sådan påbegyndes indtagelse af Anastrella**

* *Ingen forudgående indtagelse af p-piller (inden for den sidste måned)*

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

* *Ved skift fra kombinerede hormonale kontraceptiva (p-piller, vaginalring eller hormonplaster)*

 Brugen af Anastrella bør påbegyndes på dagen efter den sidste aktive tablet af den foregående p-pille (eller efter fjernelse af ring eller plaster), men senest på dagen efter den sædvanlige tabletfri (ringfri, plasterfri) periode eller efter den sidste placebotablet af den foregående hormonale kontraceptiva.

* *Ved skift fra gestagenpræparater (minipiller, injektion, implantat) eller fra et intrauterint indlæg*

Kvinden kan skifte til Anastrella 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). I alle disse tilfælde skal kvinden tilrådes at bruge en barriereme­tode samtidigt i de første 7 dage af tabletindtagelsen.

* *Efter abort i 1. trimester*

 Tabletindtagelsen kan påbegyndes straks. Gøres dette, er det ikke nødvendigt at tage yderligere svangerskabsforebyggende forholdsregler.

* *Efter fødsel eller abort i 2. trimester*

 For ammende kvinder - se pkt. 4.6.

 Brugen af tabletterne startes på dag 21-28 efter fødsel eller abort i 2. trimester. Startes der senere, bør en barrieremetode benyttes samtidigt i de første 7 dage af tabletindtagelsen. Har kvinden imidlertid allerede haft samleje, bør graviditet udelukkes, før hun påbegynder tabletindtagelsen, eller kvinden skal afvente sin næste menstruation.

Glemte tabletter

Anastrella indeholder en meget lav dosis af begge hormoner, og som en konsekvens heraf, er margen for kontraceptiv effekt lille, hvis en tablet glemmes. Hvis kvinden 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 mere 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*

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

*Uge 2*

Kvinden skal tage den sidst glemte tablet, så snart hun husker det, selv hvis det betyder, at hun skal tage 2 tabletter samtidigt. Herefter fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt.

Under forudsætning af, at tabletterne er taget korrekt i de 7 dage, der er gået forud for den glemte tablet, er det ikke nødvendigt at tage yderligere svangerskabsforebyggende forholdsregler. Hvis dette imidlertid ikke er tilfældet, eller hvis mere end 1 tablet er glemt, skal kvinden rådes til samtidig at anvende en anden svangerskabsforebyggende metode de næste 7 dage.

*Uge 3*

Risikoen for nedsat sikkerhed er overhængende på grund af den kommende tabletfrie periode på 7 dage. Dog kan den nedsatte kontraceptive beskyttelse forebygges ved at justere doseringen. Ved at følge nedenstående rådgivning 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 den første af de to valg og samtidig anvende en anden svangerskabsforebyggende metode i de næste 7 dage.

1. Kvinden skal tage den sidst glemte tablet, så snart hun husker det, selv hvis det betyder, at hun skal tage 2 tabletter samtidigt. Herefter fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Den næste pakke startes straks efter at have taget den sidste tablet i den nuværende pakke, dvs. der er ingen tabletfri periode. Der vil sandsynligvis ikke forekomme en menstruation førend i slutningen af anden pakke, men kvinden kan opleve at få pletblødning eller gennembrudsblødning på de dage, hun tager tabletter.

2. Det er også muligt at stoppe med tabletindtagelse fra den nuværende pakke. Kvinden skal da holde en tabletfri periode på 7 dage, inklusiv de dage hvor hun glemte tabletter, og herefter fortsætte med den næste pakke.

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

Forholdsregler i tilfælde af gastrointestinale lidelser

I tilfælde af alvorlige gastrointestinale lidelser kan absorptionen af de aktive indholdsstoffer være ufuldstændig, og der bør tages yderligere forholdsregler med hensyn til prævention.

Hvis man har opkastninger eller svær diaré inden for 3-4 timer efter tabletindtagelse, skal kvinden følge forholdsreglerne angående 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 en anden pakke.

Hvordan fremskyndes eller udskydes menstruationen

For at udskyde menstruationen bør kvinden fortsætte med en anden pakke Anastrella uden at holde den tabletfrie periode. Udskydelse af menstruationen kan fortsætte så længe som ønsket indtil slutningen af den anden pakke. Under udskydelse af menstruationen kan kvinden opleve gennembrudsblødning eller pletblødning. Regelmæssig indtagelse af Anastrella genoptages efter den normale tabletfrie periode på 7 dage.

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

Yderligere oplysninger om specielle populationer

*Børn og unge*

Anastrella er kun indiceret efter menarchen.

*Getriatriske patienter*

Anastrella er ikke indiceret efter menopausen.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Anastrella er kontraindiceret til kvinder med alvorlig leversygdom (se pkt. 4.3).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Ethinylestradiol/levonorgestrel er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Tilgængelige oplysninger tyder på at dosisændringer ikke er nødvendige for disse patienter.

**Administration**

Oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

P-piller af kombinationstypen bør ikke anvendes, når nedennævnte tilstande foreligger. Hvis en sådan tilstand skulle opstå for første gang under p-pillebrug, skal brugen af p-piller straks seponeres.

* 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
* Anastrella er kontraindiceret ved samtidig behandling med lægemidler, der indeholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir, lægemidler der indeholder glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se pkt. 4.5)
* Nuværende eller tidligere pancreatitis, hvis det er forbundet med alvorlig hypertriglyceridæmi
* Nuværende eller tidligere svær leversygdom, forudsat at leverfunktions­værdierne ikke er normaliseret
* Nuværende eller tidligere levertumorer (benigne eller maligne)
* Kendte eller mistænkte maligne tilstande, der er påvirket af kønshormonerne (f.eks. i genitalia eller mammae)
* Udiagnosticeret vaginalblødning
* Øjensygdom af vaskulær oprindelse
* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**Advarsler**

Skulle en af nedenstående tilfælde/risikofaktorer være til stede, skal egnetheden af Anastrella drøftes med kvinden. I tilfælde af forværring eller ved første forekomst af en hvilken som helst af disse tilstande eller risikofaktorer skal kvinden informeres om at kontakte egen læge for at beslutte, om Anastrella bør seponeres.

Risiko for venøs tromboemboli (VTE)

Anvendelse af et kombineret hormonelt præventionsmiddel øger risikoen for venøs tromboemboli (VTE) sammenlignet med ingen anvendelse. **Beslutningen om at anvende Anastrella bør kun træffes efter en samtale med kvinden, så det sikres, at hun forstår risikoen for VTE med hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, hvordan hendes aktuelle risikofaktorer påvirker denne risiko, og at hendes risiko for VTE er størst i det første år, hvor produktet anvendes. Der er også nogen evidens for, at risikoen øges, når behandling med et kombineret hormonelt præventionsmiddel genstartes efter en pause på 4 uger eller mere.**

Blandt kvinder, der ikke tager et kombineret hormonelt præventionsmiddel, 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 større hos den enkelte kvinde, afhængigt af hendes underliggende risikofaktorer (se nedenfor).

Ud af 10.000 kvinder, der tager et kombineret hormonelt præventionsmiddel, der indeholder levonorgestrel, vil ca. 6[[1]](#footnote-1) kvinder udvikle en VTE i løbet af ét år.

Antallet af 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**



Trombose i andre blodkar er set ekstremt sjældent hos brugere af et kombineret hormonelt præventionsmiddel, f.eks. i hepatiske, mesenterielle, renale, cerebrale 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).

Anastrella 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 kombineret hormonelt præventionsmiddel 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* over 30 kg/m2) | Risikoen stiger væsentligt med øget BMI.Især vigtig 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 pille (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 Anastrella 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 kombineret hormonelt præventionsmiddel. |
| 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 superfiel 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 kombineret hormonelt præventionsmiddel.

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 en cerebrovaskulær hændelse hos kvinder, der bruger hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, stiger hos kvinder med risikofaktorer (se tabel). Anastrella 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 kombineret hormonelt præventionsmiddel 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 kombineret hormonelt præventionsmiddel. Kvinder over 35 år, der fortsætter med at ryge, skal stærkt tilrådes at bruge en anden præventionsmetode. |
| Hypertension |  |
| Fedme (*body mass index* 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 relativ 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 kombineret hormonelt præventionsmiddel. |
| 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 kombineret hormonelt præventionsmiddel.

Symptomer på en cerebrovaskulær hændelse kan omfatte:

* + pludseligt opstået følelsesløshed eller muskelsvaghed i ansigtet, armen eller benet, især i 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.

Tumorer

I nogle epidemiologiske studier er der registreret en øget risiko for cervixcancer hos langtidsbrugere af p-piller, men der er stadig uenighed om, i hvilken udstrækning dette fund kan skyldes medvirkende årsager i forbindelse med seksualadfærd og andre faktorer som f.eks. humant papilloma virus (HPV).

En meta-analyse af 54 epidemiologiske studier har vist, at kvinder, som bruger p-piller, har en let øget relativ risiko (RR = 1,24) for at få diagnosticeret brystcancer. Denne øgede risiko forsvinder gradvist i løbet af 10 år efter ophør med p-pillerne. Eftersom brystcancer forekommer sjældent hos kvinder under 40 år, er stigningen i antallet af diagnosticerede brystcancertilfælde hos nuværende og tidligere p-pillebrugere lille i forhold til den samlede risiko for brystcancer. Disse studier fremsætter ikke bevis for en årsagssammenhæng. Det observerede mønster på en øget risiko kan skyldes en tidligere diagnosticering af brystcancer hos p-pillebrugerne, de biolo­gis­ke virkninger af p-piller eller en kombination af begge. De diagnosticerede tilfælde af brystcancer hos permanente p-pillebrugere har en tendens til at være mindre klinisk fremskredne end de diagnosticerede tilfælde af brystcancer hos ikke-brugere.

Der er i sjældne tilfælde indberettet benigne levertumorer, og endnu sjældnere maligne levertumorer hos p-pillebrugere. I isolerede tilfælde har disse tumorer medført livstruende, intraabdominale hæmoragier. En levertumor bør overvejes 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.

Andre tilstande

Kvinder med hypertriglyceridæmi eller familiær disposition herfor kan have en øget risiko for pancreatitis, når de tager p-piller.

Selvom der er indberettet små stigninger i blodtrykket hos mange kvinder, som tager p-piller, er klinisk betydende stigninger sjældne. Kun i disse sjældne tilfælde er en øjeblikkelig seponering af p-pillerne nødvendig. Hvis vedvarende forhøjede blodtryksværdier eller en signifikant stigning i blodtrykket ikke responderer adækvat på antihypertensiv behandling under p-pillebrug hos kvinder med allerede eksisterende hypertension, skal anvendelsen af p-piller ophøre. Hvor det skønnes hensigtsmæssigt, kan p-pille-behandlingen genoptages, når normotensive værdier er opnået med antihypertensiv terapi.

Det er blevet indberettet, at følgende tilstande kan opstå eller er blevet forværret under både graviditet og brug af p-piller, men beviset for en forbindelse med brug af p-piller er utilstrækkelig: Gulsot og/eller pruritus i forbindelse med kolestase, galdesten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hæmolytisk uræmisk syndrom, Sydenham’s chorea, herpes gestationis, høretab på grund af otosklerose.

Eksogene østrogener kan inducere eller forværre symptomer på hereditært og erhvervet angioødem.

Akutte eller kroniske forstyrrelser i leverfunktionen kan nødvendiggøre seponering af p-pillerne, indtil leverfunktionsværdierne normaliseres. Tilbagevendende forekomst af kolestatisk gulsot og/eller kolestase-relateret pruritus, som indtrådte under tidligere graviditet eller under tidligere brug af kønshormoner, nødvendiggør seponering af p-pillerne.

Selvom p-piller 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 p-piller med en lav dosis. Diabetikere bør dog overvåges nøje under p-pillebrug, især i starten.

En forværring af Crohns sygdom og af colitis ulcerosa er blevet indberettet under anvendelse af p-piller.

Chloasma kan optræde lejlighedsvis, især hos kvinder med chloasma gravidarum i anamnesen. Kvinder, der har en tendens til chloasma, bør undgå at udsætte sig for sollys eller ultraviolet stråling, mens de tager p-piller.

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.

Lægeundersøgelse/konsultation

Før start på eller genoptagelse af Anastrella skal der indhentes en komplet personlig (og familiemæssig) anamnese, og graviditet skal udelukkes. Blodtrykket skal måles, og der skal foretages en fysisk undersøgelse i overensstemmelse med 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 Anastrella 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 bør også instrueres i omhyggeligt at læse indlægssedlen og følge de givne råd. Hyppigheden og arten af undersøgelser bør baseres på etablerede praksisretningslinjer og tilpasses til den enkelte kvinde.

Kvinder bør vejledes om, at hormonelle præventionsmidler ikke beskytter mod HIV-infektion (AIDS) eller andre seksuelt overførte sygdomme.

Nedsat virkning

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

Nedsat cykluskontrol

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

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

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

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase defiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

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

Bemærk: Ordineringsinformationen for alle samtidigt indgivne lægemidler skal altid kontrolleres for at identificere potentielle interaktioner.

Indvirkning af andre lægemidler på Anastrella

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.

Kvinder, der bliver behandlet med enzym-inducerende lægemidler, bør midlertidigt anvende en barrieremetode eller anden form for prævention ud over kombinations-p-pillen. 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-pillepakke, skal hun fortsætte med den næste p-pillepakke lige efter den forrige pakke uden den sædvanlige tabletfri periode.

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

*Stoffer, der øger clearance af kombinations-p-piller (reduceret effekt af p-piller ved enzym-induktion)* f.eks. barbiturater, carbamazepin, phenytoin, primodon, rifampicin og muligvis også felbamat, grisofulvin, oxcarbazepin, topiramat samt produkter, der indeholder naturmedicinen perikum (hypericum perforatum).

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

Når lægemidlerne administreres sammen med kombinations-p-piller, kan mange HIV/HCV-proteasehæmmere og non-nukleosid revers transkriptasehæmmere øge eller reducere koncentrationerne af østrogen eller gestagener i plasma. Nettoeffekten af disse ændringer kan være klinisk relevant i nogle tilfælde.

Maksimal enzympåvirkning ses generelt inden for et par uger. Enzympåvirkning kan vare ved i mindst 4 uger efter ophør med behandlingen.

*Stoffer, der nedsætter clearance af kombinations p-piller (enzymhæmmere)*

Stærke og moderate CYP3A4-hæmmere som f.eks. azol-antimykotika (f.eks. itraconazol, voriconazol, fluconazol), verapamil, makrolider (f.eks. clarithromycin, erythromycin), diltiazem og grapefrugtjuice kan øge plasmakoncentrationerne af østrogen eller progestin eller begge.

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

Troleandomycin kan øge risikoen for intrahepatisk cholestase ved indgivelse samtidigt med p-piller af kombinationstypen.

Virkning af Anastrella på andre lægemidler

Oral svangerskabsforebyggelse kan forstyrre metabolismen af andre lægemidler. Der er rapporteret om øget plasmakoncentrationer af ciclosporin ved samtidig behandling med p-piller.

Kombinations-p-piller har vist sig at kunne inducere metabolismen af lamotrigin, hvilket resulterer i subterapeutiske plasmakoncentrationer af lamotrigin.

*In vitro* er ethinylestradiol en reversibel hæmmer af CYP2C19, CYP1A1 og CYP1A2 samt en mekanismebaseret hæmmer af CYP3A4/5, CYP2C8 og CYP2J2. I kliniske studier medførte administration af et hormonelt kontraceptiva med ethinylestradiol ikke en stigning eller kun en svag stigning i plasmakoncentrationerne af CYP3A4-substrater (f.eks. midazolam), mens plasmakoncentrationerne af CYP1A2-substrater kan stige svagt (f.eks. theophyllin) eller moderat (f.eks. melatonin og tizanidin).

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 transaminaseforhøjelser (ALAT), der var mere end 5 gange over den øvre normalgrænse (ULN), signifikant hyppigere hos kvinder, der bruger 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).

Kvinder der anvender Anastrella, skal derfor skifte til en anden svangerskabsforebyggende metode (f.eks. kontraceptiva der udelukkende indeholder gestagen eller et ikke-hormonelt præventionsmiddel), forud for opstart af behandling med kombinationen af disse lægemiddelregimer. Behandling med Anastrella kan genoptages, 2 uger efter ophør af behandlingen med disse lægemiddelregimer.

Laboratorieprøver

Brugen af kontraceptive steroider kan have indvirkning på resultaterne af visse laboratorieprøver, herunder biokemiske parametre for lever-, thyroidea-, binyre- og nyrefunktionen, plasmaniveauerne for (transport-) proteiner (f.eks. kortikosteroid-bindende globulin og lipid/lipoprotein-fraktioner), parametrene for kulhydratmetabolismen og parametrene for koagulation og fibrinolyse. Ændringerne forbliver sædvanligvis inden for det normale laboratorieområde.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Anastrella er ikke indiceret til brug under graviditet.

Hvis graviditet indtræder under brugen af Anastrella, bør præparatet seponeres øjeblikkeligt.

Omfattende epidemiologiske undersøgelser har dog hverken vist øget risiko for fødselsdefekter hos børn født af kvinder, som anvendte p-piller før graviditeten eller teratogen effekt ved utilsigtet anvendelse af p-piller tidligt i graviditeten.

Den øgede risiko for VTE i post partum-perioden skal tages i betragtning, når behandling med Anastrella genoptages (se pkt. 4.2 og 4.4).

Amning

Amning kan påvirkes af p-piller, eftersom de kan nedsætte mængden og ændre sammen-sætningen af modermælken. Derfor bør anvendelsen af p-piller generelt ikke anbefales, før den ammende kvinde har afvænnet barnet fuldstændigt. Små mængder af kontraceptive steroider og/eller deres metabolitter kan blive udskilt med mælken under p-pillebrug. Disse mængder kan påvirke barnet.

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

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

De mest almindelige rapporterede bivirkninger med ethinylestradiol/levonorgestrel er kvalme, mavesmerter, vægtøgning, hovedpine, nedtrykthed, humørsvingninger, brystsmerter, brystømhed. Disse bivirkninger forekommer hos ≥1 % af brugerne.

Arteriel og venøs tromboemboli er alvorlige bivirkninger.

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret for brugere af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen som Anastrella:

| Systemorganklasse | **Almindelig** **(≥1/100)** | **Ikke almindelig** **(≥1/1.000 til <1/100)** | **Sjælden** **(<1/1.000)** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden­ værende data)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) |  | BrystkræftHepatisk adenomHepatocellulært karcinomLivmoderhalskræft |  |  |
| Blod og lymfesystem |  |  | Venøs og arteriel tromboembolisk tilstand\* |  |
| Immunsystemet |  |  | Hypersensitivitet |  |
| Metabolisme og ernæring |  | Væskeretention |  |  |
| Psykiske forstyrrelser | NedtrykthedHumørsvingninger | Nedsat libido | Øget libido |  |
| Nervesystemet | Hovedpine | Migræne |  |  |
| Øjne |  | Synsforstyrrelser | Kontaktlinse-intolerance |  |
| Mave-tarm-kanalen | KvalmeMavesmerter | OpkastningDiarréPancreatitis |  |  |
| Lever og galdeveje |  | Cholelithiasis  |  | Øgede transaminaser |
| Hud og subkutane væv  |  | UrtikariaUdslæt | Erythema nodosumErythema multiforme ChloasmaPruritus |  |
| Det reproduktive system og mammae  | Ømhed i brystetBrystspænding Smerter i brystet | Forstørrede bryster | Udflåd fra brysterneUdflåd fra vagina |  |
| Undersøgelser | Vægtforøgelse |  | Vægttab |  |

\*Anslået hyppighed ud fra epidemiologiske studier, der omfatter en gruppe p-piller.

‘Venøs og arteriel tromboemboli’ opsummerer følgende medicinske enheder: Perifer dyb veneokklusion, trombose og emboli/pulmonær vaskulær okklusion, trombose, emboli og infarkt/myokardieinfarkt/cerebralt infarkt og slagtilfælde, der ikke er beskrevet som hæmoragisk.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Bivirkninger med meget lav hyppighed eller med forsinkede symptomer, der formodes at være forbundet med gruppen af kombinerede orale præventionsmidler, er opført nedenfor (se også pkt. 4.3 og pkt. 4.4):

*Tumorer*

* Hyppigheden af diagnosticeret brystcancer er øget meget lidt hos p-pillebrugere. Da brystcancer er sjældent hos kvinder under 40 år, er det overskydende antal lavt i forhold til den samlede risiko for brystcancer. Sammenhængen med p-pillebrug er ukendt
* Levertumorer (benigne og maligne)
* Livmoderhalskræft

*Andre tilstande*

* Kvinder med hypertriglyceridemi (øget risiko for pancreatitis under p-pillebrug)
* Hypertension
* Forekomst eller forværring af tilstande, hvor forbindelse med p-pille brug ikke er entydig: Gulsot og/eller pruritus relateret til kolestase, galdesten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenham’s chorea, hæmolytisk uræmisk syndrom, otosklerose-relateret nedsat hørelse
* Eksogene østrogener kan inducere eller forværre symptomer på hereditært og erhvervet angioødem
* Erythema nodosum
* Forstyrrelser af leverfunktionen
* Ændringer i glucosetolerancen eller indvirkning på perifer insulinresistens
* Crohns sygdom, colitis ulcerosa
* Chloasma

*Interaktioner*

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

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.

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

**4.9 Overdosering**

Der har ikke været indberettet alvorlige bivirkninger efter overdosering. Symptomer, der kan være forårsaget af overdosering, er kvalme, opkastning og – hos unge piger – en lille vaginalblødning. Der er ingen antidot, og det videre behandlingsforløb er symptomatisk.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Progestogener og estrogener, faste kombinationer, ATC-kode: G03AA07.

P-pillernes kontraceptive virkning er baseret på interaktion af forskellige faktorer, hvoraf den vigtigste er hæmningen af ovulationen og ændringer i cervikalsekretionen.

Når p-piller tages korrekt, har de en frekvens for svigt på ca. 1 % pr. år. Frekvensen for svigt kan stige, hvis kvinden glemmer at tage en p-pille eller ikke tager dem korrekt.

Der er udført kliniske forsøg med 2498 kvinder i alderen 18 til 40 år. Det samlede Pearl Index beregnet ud fra disse forsøg var 0,69 (95 % konfidensinterval 0,30-1,36) baseret på 15.026 behandlingscykler.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Levonorgestrel

*Absorption*

Ved oral indtagelse af levonorgestrel bliver det hurtigt og fuldstændigt absorberet. Maksimal serumkoncentration på 3-4 ng/ml opnås ca. 1 time efter indtagelse af levonorgestrel/ethinyl­estradiol. Levonorgestrel er næsten fuldstændig biotilgængeligt efter peroral administration.

*Fordeling*

Levonorgestrel er bundet til serum albumin og til kønshormonbindende globulin (SHBG). Kun 1,3 % af den totale serumkoncentration af levonorgestrel findes som frit steroid, ca. 64 % er specifikt bundet til SHBG og omkring 35 % er ikke-specifikt bundet til albumin. Den ethinylestradiol-inducerede stigning i SHBG påvirker fordelingen af levonorgestrel i forskellige proteinfraktioner. Induktion af bindingsproteinet forårsager en stigning i SHBG-bundne fraktion og et fald i albumin-bundne fraktion. Det tilsyneladende fordelingsvolumen af levonorgestrel er omkring 184 l efter enkeltadministration.

*Metabolisme*

Levonorgestrel metaboliseres i udstrakt grad. Hovedmetabolitter i plasma er de ukonjugerede og konjugerede former 3α, 5β-tetrahydrolevonorgestrel. Baseret på *in vitro-* og *in vivo-*studier er CYP3A4 det primære enzym, der er involveret i levonorgestrels metabolisme. Clearance rate fra serum er ca. 1,3-1,6 ml/min/kg.

*Elimination*

Levonorgestrel serumniveauet aftager i 2 faser. Den sidste fase karakteriseres ved en halveringstid på ca. 20-23 timer. Levonorgestrel udskilles ikke i uændret form. Dets metabolitter udskilles i urin og galde i forholdet 1:1. Halveringstiden for metabolitudskillelse er ca. 1 dag.

*Steady-state*

Efter daglig indtagelse stiger serumniveauerne af levonorgestrel omkring 3-4 gange, og når steady-state under anden halvdel af behandlingscyklus. Levonorgestrels farmakokinetik påvirkes af SHBG-niveauerne, som øges omkring 1,7 gange efter daglig administration af levonorgestrel/ethinylestradiol. Derfor er clearance fra serum og fordelingsvolumen lidt reduceret ved steady-state (0,7 ml/min/kg).

Ethinylestradiol

*Absorption*

Ved oral indtagelse af ethinylestradiol absorberes det hurtigt og fuldstændigt. Maksimal serumkoncentration på ca. 95 pg/ml opnås inden for 1-2 timer. Under absorption og første leverpassage metaboliseres ethinylestradiol i udstrakt grad, hvilket medfører en gennemsnitlig oral biotilgængelighed på omkring 45 % med store individuelle variationer på omkring 20 - 65 %.

*Fordeling*

Ethinylestradiol er overvejende non-specifikt bundet til serum albumin (ca. 98 %) og forårsager en stigning i serumkoncentrationen af SHBG. Der er fundet et tilsyneladende fordelingsvolumen på ca. 2,8-8,6 l/kg.

*Metabolisme*

Ethinylestradiol er underkastet præsystemisk konjugation i både tyndtarmslimhinden og i leveren. Ethinylestradiol metaboliseres primært ved aromatisk hydroxylering, men der dannes mange forskellige hydroxylerede og metylerede metabolitter, og disse findes som frie metabolitter samt konjugater af glucuronider og sulfat. Clearance rate fra serum er 2,3-7 ml/min/kg.

*Elimination*

Ethinylestradiol serumniveauer aftager i 2 faser med halveringstider på omkring henholdsvis 1 time og 10-20 timer.

Der udskilles ikke ethinylestradiol i uændret form. Dens metabolitter udskilles via urin og galde i forholdet 4:6 og halveringstiden er ca. 1 dag.

 *Steady-state*

Ethinylestradiol-serumkoncentrationerne stiger til omkring det dobbelte efter daglig administration af levonorgestrel/ethinylestradiol. Maksimumkoncentrationerne er omkring 114 pg/ml i slutningen af behandlingscyklus. I henhold til den variable halveringstid i den endelige elimineringsfase i serum og den daglige indtagelse opnås steady-state serumniveauer efter omkring en uge.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske studier (generel toksicitet, genotoksicitet, karcinogent potentiale og toksicitet i forbindelse med reproduktion) har ikke vist andre virkninger end dem, der kan forklares ud fra den kendte hormonprofil ethinylestradiol og levonorgestrel.

Det bør imidlertid tages med i betragtning, at kønshormoner kan fremme væksten af visse hormonafhængige væv og tumorer.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Povidon K-30

Crospovidon

Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talcum (E553b)

Gul jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares over 30 ℃.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PVDC/aluminiumblister

Pakningsstørrelser: 63 (3×21 tabletter) og 273 (13×21 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**

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 51096

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 3. december 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 3. marts 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)