

 31. juli 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Denise, tabletter**

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

 28564

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Denise

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 150 mikrogram desogestrel og 20 mikrogram ethinylestradiol eller 150 mikrogram desogestrel og 30 mikrogram ethinylestradiol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 58 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Tabletter.

 150 mikrogram/20 mikrogram: Hver tablet er rund, hvid til råhvid, 5,00 mm, ikke overtrukket, bikonveks, mærket med ”141 på den ene side og uden mærkning på den anden side.

 150 mikrogram/30 mikrogram: Hver tablet er rund, hvid til råhvid, 5,00 mm, ikke overtrukket, bikonveks, mærket med ”142” på den ene side og uden mærkning på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Oral svangerskabsforebyggelse.

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

**4.2 Dosering og administration**

 Dosering

 **Sådan tages Denise**

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

 **Hvordan påbegyndes indtagelse af Denise**

* *Ingen forudgående indtagelse af hormonale kontraceptiva (inden for den sidste måned)*

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

* *Ved skift fra et hormonelt antikonceptionsmiddel af kombinationstypen (p-pille, p-ring, p-plaster)*

 Kvinden skal helst starte med **Denise** på dagen, efter hun har taget den sidste aktive tablet fra hendes nuværende p-pille pakke (den sidste tablet, som indeholder aktivt stof), dog senest dagen efter den tabletfrie periode eller perioden med placebo tabletter (tabletter uden aktivt stof). Hvis kvinden bruger p-ring eller p-plaster er det bedst, at starte med **Denise** på dagen, hvor p-ringen eller p-plastret fjernes. Kvinden kan også starte på den dag, hvor hun skal have fjernet p-ringen eller p-plasteret, dog senest den dag, hvor hun skulle have startet på en ny p-ring eller et nyt p-plaster. Den hormonfrie periode fra den tidligere antikonceptionsmetode må ikke forlænges længere end anbefalet.

Ydermere, hvis kvinden har brugt den tidligere antikonceptionsmetode regelmæssigt og korrekt i de foregående 7 dage, og det er rimeligt sikkert, at kvinden ikke er gravid, kan hun også skifte fra sit tidligere hormonelle præventionsmiddel til Denise på en hvilken som helst dag i cyklus.

* *Ved skift fra rene gestagenpræparater (minipiller, injektion, implantat, intrauterint indlæg (IUD) indeholdende gestagen)*

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

* *Efter abort i 1. trimester*

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

* *Efter fødsel eller abort i 2. trimester*

For ammende kvinder - se pkt. 4.6.

 Kvinden bør rådes til **at starte** på dag 21-28 efter fødsel eller abort i 2. trimester. Starter kvinden senere, bør hun rådes til at benytte en barrieremetode samtidig i de første 7 dage af tabletindtagelsen. Har hun imidlertid allerede haft samleje, bør graviditet udelukkes, eller kvindens første menstruation afventes, før hun begynder behandling med Denise.

 **Glemte tabletter**

 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 kvinden 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**

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

* **Uge 3**

 Risikoen for nedsat sikkerhed er overhængende på grund af den kommende tabletfrie periode. Dog kan den nedsatte kontraceptive beskyttelse forebygges ved at justere tabletindtagelsen. Ved at følge én af følgende to muligheder 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 muligheder og samtidig anvende en anden svangerskabsforebyggende metode i de efterfølgende 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 samtidig. Herefter fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Hun skal begynde på den næste pakke straks efter at have taget den sidste tablet i den nuværende pakke, dvs. der er ingen pause mellem pakkerne. Det er ikke sandsynligt, at kvinden får sin menstruation førend i slutningen af anden pakke, men hun kan opleve at få pletblødning eller gennembrudsblødning på de dage, hun tager tabletter.
2. Kvinden kan også rådes til at stoppe med tabletindtagelse fra den nuværende pakke. Hun skal da holde en tabletfri periode på op til 7 dage, inklusiv de dage hvor hun glemte tabletter, og herefter fortsætte med den næste pakke.

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

 **Forholdsregler ved gastrointestinale forstyrrelser**

 Ved alvorlige gastrointestinale lidelser (f.eks. opkastning eller diarré) sker der muligvis ikke en fuldstændig absorption og der bør anvendes andre svangerskabsforebyggende metoder. Hvis kvinden har opkastninger indenfor 3-4 timer efter tabletindtagelse, skal hun tage en ny (erstatnings-) tablet, så hurtigt som muligt. Den nye tablet skal helst indtages indenfor 12 timer. Hvis der går længere tid end 12 timer, gælder forholdsreglerne angående glemte tabletter som beskrevet ovenfor under punktet ”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 Denise 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 Denise 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 (som det også er tilfældet ved udskydelse af menstruationen).

Pædiatrisk population

 Sikkerhed og virkning desogestrel hos unge under 18 år er endnu ikke undersøgt.

Administration

 Til oral administration.

**4.3 Kontraindikationer**

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

* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* 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 pankreatitis forbundet med alvorlig hypertriglyceridæmi
	+ Nuværende eller tidligere alvorlig hepatisk sygdom, så længe levertallene ikke er normaliseret.
	+ Nuværende eller tidligere levertumorer (benigne eller maligne).
	+ Kendte eller mistænkte maligne tilstande i genitalia eller mammae, hvis relateret til kønshormoner
	+ Udiagnosticeret vaginal blødning
	+ Endometriehyperplasi
	+ Graviditet eller mistanke om graviditet
	+ Denise er kontraindiceret ved samtidig brug af lægemidler, der indeholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir, lægemidler, der indeholder glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir(se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 **Advarsler**

 Hvis nogle af nedenstående tilstande eller risikofaktorer er til stede, skal Denises 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 anvendelsen af Denise bør seponeres.

 *Kredsløbssygdomme*

**Risiko for venøs tromboemboli (VTE)**

Anvendelse af et kombineret hormonelt præventionsmiddel øger risikoen for venøs tromboemboli (VTE) sammenlignet med ingen anvendelse. **Præparater, der indeholder levonorgestrel, norgestimat eller norethisteron er forbundet med den laveste risiko for VTE.** **Risikoniveauet for andre præparater som f.eks. Denise kan være op til to gange højere. Beslutningen om at anvende et andet præparat end et præparat med den laveste risiko for VTE bør kun træffes efter en samtale med kvinden, så det sikres, at hun forstår risikoen for VTE med Denise, 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).

Det vurderes,[[1]](#footnote-1) at ud af 10.000 kvinder, der tager et kombineret hormonelt præventionsmiddel, der indeholder desogestrel, vil mellem 9 og 12 kvinder udvikle en VTE i løbet af ét år. Dette kan sammenlignes med ca. 6[[2]](#footnote-2) blandt kvinder, der tager et kombineret hormonelt præventionsmiddel, der indeholder levonorgestrel.

I begge tilfælde er antallet af VTE’er pr. år mindre end det forventede antal under graviditet eller i postpartum-perioden.

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

 

Trombose i andre blodkar er set ekstremt sjældent hos brugere af et kombineret hormonelt præventionsmiddel, f.eks. i hepatiske, mesenteriske, renale eller retinal vener og arterier.

**Risikofaktorer for VTE**

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

Denise 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 traume Bemærk: 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 Denise 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 superficiel tromboflebitis 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 cerebrovaskulær hændelse hos kvinder, der bruger hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, stiger hos kvinder med risikofaktorer (se tabel). Denise 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 øges væsentligt når BMI stiger. Dette er 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 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.  |
| Migræne  | En øget anfaldsfrekvens eller sværere migræneanfald (som kan være prodromalsymptomer for en cerebrovaskulær hændelse) under anvendelse af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen kan være begrundelse for 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*

 Epidemiologiske studier indikerer, at langtidsbrug af p-piller giver en yderligere øget risiko for livmoderhalskræft hos kvinder smittet med humant papillomatøst virus (HPV). Men det er stadig usikkert i hvilken udstrækning dette fund kan være påvirket af andre faktorer (forskellighed i antal af seksualpartnere eller i brug af barrieremetoder).

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

 Der er i sjældne tilfælde rapporteret om benigne levertumorer, og endnu sjældnere maligne levertumorer hos p-pillebrugere. I enkelte tilfælde har disse tumorer medført livstruende, intraabdominale blødninger. En levertumor bør tages i betragtning ved differentialdiagno-sticering når der optræder stærke smerter i øvre abdomen, ved leverforstørrelse eller ved tegn på intraabdominal blødning hos kvinder, som anvender p-piller.

 Ved anvendelse af p-piller i højere doser (50 mikrogram etinylestradiol) reduceres risiko for endometrie- og ovariecancer. Det er ikke bekræftet, om dette også gør sig gældende for p-piller i lavere doser.

 *Andre forhold*

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

 Selvom der er rapporteret om små stigninger i blodtrykket hos mange kvinder, som tager p-piller, er klinisk betydende blodtryksstigninger sjældne. Kun i disse sjældne tilfælde tilrådes det at seponere p-pillerne øjeblikkeligt. Der er ikke etableret nogen definitiv forbindelse mellem brugen af p-piller og klinisk hypertension. Hvis konstant forhøjede blodtryksværdier eller et betydeligt forhøjet blodtryk ved brug af p-piller ved præeksisterende hypertension ikke responderer tilstrækkeligt på antihypertensiv behandling, bør p-pillerne seponeres. Brug af p-piller kan genoptages, hvis der kan opnås normotensive værdier ved antihypertensiv behandling.

 Det er rapporteret, at følgende tilstande er opstået eller er blevet forværret under såvel graviditet som ved anvendelse af p-piller, men der er ikke evidens for kausal sammenhæng med p-piller: gulsot og/eller pruritus i forbindelse med kolestase; dannelse af galdesten; porfyri; systemisk lupus erythematosus; hæmolytisk uræmisk syndrom; Sydenham's chorea; herpes gestationis; høretab forårsaget af otosklerose.

Eksogene østrogener kan fremkalde eller forværre symptomer på nedarvet eller erhvervet angioødem.

 Akut eller kronisk forstyrrelse af leverfunktionen kan nødvendiggøre seponering af p-piller, indtil leverfunktionsværdierne vender tilbage til normalen. Tilbagevendende forekomst af kolestatisk gulsot der er opstået under en tidligere graviditet eller tidligere brug af kønshormoner, nødvendiggør seponering af p-pillerne.

 Selvom p-piller kan have en indvirkning på den perifere insulinresistens og glukosetolerance, er der intet, der tyder på, at det er nødvendigt at ændre det terapeutiske regime hos velbehandlede diabetikere, som bruger p-piller. Diabetikere bør dog overvåges nøje under brug af p-piller.

Crohns sygdom og colitis ulcerosa er blevet forbundet med brug af p-piller.

 Der er rapporteret om forværring af endogen depression og epilepsi under brug af 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.

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

Ovenstående information bør tages i betragtning, når der vælges præventionsmetode(r).

 **Lægeundersøgelse/konsultation**

En komplet anamnese (herunder familieanamnese) skal indhentes, og graviditet skal udelukkes inden opstart eller genoptagelse af behandling med Denise. 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 Denise 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.

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

 **Nedsat virkning**

 P-pillernes virkning kan være nedsat i tilfælde af glemte tabletter (pkt. 4.2), gastrointestinale forstyrrelser (pkt. 4.2) eller samtidig indtagelse af anden medicin, der nedsætter plasmakoncentrationen af ethinylestradiol og/eller etonogestrel, desogestrels aktive metabolit (pkt. 4.5).

 Naturlægemidler indeholdende prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*) skal ikke anvendes ved samtidig brug af Denise, pga. risiko for nedsat plasmakoncentrationer og nedsat klinisk effekt af Denise (se pkt. 4.5).

 **Nedsat cykluskontrol**

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

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

 Nogle kvinder får ikke en menstruationsblødning i den tabletfrie periode. Hvis p-pillerne er indtaget i henhold til instruktionerne beskrevet i 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.

Hjælpestoffer

*Lactose*Patienter med sjældne arvelige problemer i forbindelse med galaktoseintolerans, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorption bør ikke anvende dette lægemiddel.

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

 Bemærk:

 Ved samtidig administration af anden medicin bør produktinformationen for denne gennemlæses med henblik på at identificere potentielle interaktioner.

 **Andre lægemidlers indvirkning på Denise**

 Der kan opstå interaktioner med lægemidler eller naturlægemidler, der inducerer mikrosomale enzymer, især cytokrom P450-isoenzymer (CYP), som kan resultere i forhøjet clearance af kønshormoner, og som kan medføre gennembrudsblødning og/eller kontraceptivt svigt.

 Håndtering
Enzyminduktion kan ses allerede efter få dages behandling. Maksimal enzyminduktion ses generelt indenfor få uger. Efter seponering af behandling kan enzyminduktionen vedvare i ca. 4 uger.

 Korttidsbehandling
Kvinder i behandling med enzyminducerende lægemidler eller naturlægemidler skal bruge en barrieremetode udover p-piller, eller vælge en anden form for kontraception

 Barrieremetoden skal anvendes i den tid, hvor der er samtidig administration af den anden medicin og i 28 dage efter afbrydelsen af denne.

 Langtidsbehandling
Hos kvinder, der er i langtidsbehandling med enzyminducerende aktivestoffer, anbefales en anden pålidelig ikke-hormonel svangerskabsforbyggende metode, der ikke påvirkes af enzyminducerende lægemidler.

Følgende interaktioner er beskrevet i litteraturen

*Lægemidler der øger clearance af Denise (enzyminduktion), f.eks.*Phenytoin, phenobarbital, primidon, bosentan, carbamazepin, rifampicin, visse hiv-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir) og non-nukloside reverese transkriptasehæmmere (f.eks. efavirenz, nevirapin) og muligvis også oxcarbazepin, topiramat, rifabutin, felbamat, griseofulvin samt præparater, der indeholder naturlægemidlet prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*).

*Lægemidler med variabel indvirkning på clearance af Denise*Ved administration sammen med hormonelle præventionsmidler kan mange kombinationer med hiv-proteasehæmmere (f.eks. nelfinavir) og non-nukleoside reverse transkriptasehæmmere (f.eks. nevirapin) og/eller kombinationer med lægemidler mod hepatitis-C virus (hcv) (f.eks. boceprevir, telaprevir) øge eller nedsætte plasmakoncentrationen af østrogener eller gestagener, herunder etonogestrel. Nettoeffekten af disse forandringer kan være klinisk relevant i nogle tilfælde.

Produktinformationen for samtidigt administrerede hiv-/hcv-lægemidler bør derfor konsulteres med henblik på at identificere potentielle interaktioner og tilhørende anbefalinger. I tilfælde af tvivl bør kvinder, der får proteasehæmmere eller non-nukleoside reverse transkriptasehæmmere, også anvende en barrieremetode.

*Lægemidler der sænker clearance af Denise (enzyminhibitorer)*
Den kliniske relevans af potentielle interaktioner med enzymhæmmere er endnu ukendt. Samtidig administration af potente (f.eks. ketoconazol, itraconazol, clarithromycin) eller moderate (f.eks. fluconazol, diltiazem, erythromycin) CYP3A4-hæmmere kan øge plasmakoncentrationerne af østrogener eller progestagener, herunder etonogestrel.

Doser af etoricoxib på 60-120 mg/dag viste sig at øge plasmakoncentrationen af ethinylestradiol henholdsvis 1,4-1,6 gange, når det blev taget samtidig med et kombineret hormonelt præventionsmiddel indeholdende 0,035 mg ethinylestradiol.

 **Denises indvirkning på andre lægemidler**

 P-piller kan påvirke metabolismen af visse andre aktive indholdsstoffer. Plasma- og vævskoncentrationerne kan enten stige (f.eks. ciclosporin) eller falde (f.eks. lamotrigin).

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

**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).

Derfor må brugere af Denise skifte til alternativ prævention (f.eks. prævention indeholdende udelukkende progestagen eller ikke-hormonal prævention), inden de indleder behandling med disse lægemiddelkombinationer. Brug af Denise kan genoptages 14 dage efter afsluttet behandling med disse lægemiddelkombinationer.

 **Laboratorieanalyser**

 Brug af svangerskabsforebyggende steroider kan påvirke resultaterne af visse laboratorieanalyser, herunder biokemiske parametre for lever-, skjoldbrusk-, binyre- og nyrefunktion; plasmaniveauer for (transport)proteiner, f.eks. kortikosteroid-bindende globulin og lipid-/lipoproteinfraktioner; parametre for kulhydratstofskifte og parametre for koagulation og fibrinolyse. Ændringerne forbliver i reglen inden for de normale laboratoriereference-værdier.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

 Denise er ikke indikeret under graviditet.

 Hvis der forekommer graviditet, skal behandlingen med Denise seponeres.

 Omfattende epidemiologiske undersøgelser har imidlertid hverken påvist øget risiko for misdannelser hos børn født af kvinder, der tog p-piller før graviditeten eller teratogen virkning ved utilsigtet indtagelse af p-piller tidligt i graviditeten.

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

Amning

 Amning kan påvirkes af p-piller, idet de kan reducere mængden og ændre sammensætningen af modermælken, og følgelig bør brugen af p-piller generelt ikke anbefales, før den ammende kvinde har vænnet barnet helt fra. Mindre mængder svangerskabsforebyggende steroider og/eller disses metabolitter kan udskilles i modermælk, men der er intet bevis for, at dette har en skadelig virkning på spædbarnets sundhedstilstand.

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

 Ikke mærkning.

 Der er ikke observeret nogen indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

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.

Som ved alle p-piller kan der forekomme ændringer i mønsteret af vaginale blødninger, især i de første måneder af anvendelsen. Disse kan omfatte ændringer i blødningsfrekvens (manglende, færre, mere hyppige eller kontinuerlige), intensitet (reduceret eller øget) eller varighed.

 Mulige bivirkninger set hos brugere af Denise og p-piller generelt er angivet i nedenstående tabel1.

Bivirkningshyppighederne er angivet på følgende måde:

|  |
| --- |
| Meget almindelig (≥1/10) |
| Almindelig (>1/100 til <1/10) |
| Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) |
| Sjælden (<1/1.000) |
| Meget sjælden (< 1/10.000) |
| Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** |  | Almindelig | Ikke almindelig | Sjælden | Ikke kendt |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  |  |  | Vaginal candidiasis |  |
| Immunsystemet |  |  |  | Hypersensi­tivitet | Forværring af symptomer på nedarvet eller erhvervet angioødem |
| Metabolisme og ernæring |  |  | Væskeansamling i kroppen |  |  |
| Psykiske forstyrrelser |  | DepressionHumørforandring | Mindsket libido | Øget libido |  |
| Nervesystemet |  | Hovedpine | MigræneSvimmelhedNervøsitet |  |  |
| Øjne |  |  |  | Intolerance over for kontaktlinser |  |
| Øre og labyrint |  |  |  | Otosklerose |  |
| Vaskulære sygdomme |  |  | Hypertension | Trombo­emboli(VTE, ATE) |  |
| Mave-tarm-kanalen |  | KvalmeMavesmerter | OpkastningDiarré |  |  |
| Hud og subkutane væv |  |  | AkneUdslætUrticaria | Erythema nodosumErythema multiformePruritusAlopeci |  |
| Det reproduktive system og mammae |  | BrystsmerterØmme brysterUregelmæssige blødninger | AmennoréForstørrede brysterMetroragi | UdflådBrystflåd |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  | Vægtforøgelse |  | Vægtreduktion |  |

 1 Den mest passende MedDRA-term til beskrivelse af en bestemt bivirkning er angivet. Synonymer eller relaterede tilstande er ikke angivet, men skal også tages i betragtning.

 Følgende alvorlige bivirkninger er indberettet hos kvinder, der brugte p-piller og drøftes i pkt. 4.4:

* Venøs tromboemboli.
* Arteriel tromboemboli.
* Hypertension.
* Hormonafhængige tumorer (f.eks. levertumorer, brystcancer).
* Forekomst eller forværring af tilstande, for hvilke der ikke med sikkerhed er påvist forbindelse til brug af p-piller: Crohns sygdom; colitis ulcerosa; epilepsi; migræne; endometriose; uterint myom; porfyri; systemisk lupus erytematose; herpes gestationis; Sydenhams chorea; hæmolytisk uræmisk syndrom; cholestatisk gulsot.
* Chloasma.
* Akutte eller kroniske forstyrrelser af leverfunktionen kan medføre, at p-pille-behandlingen må seponeres, ind til leverfunktionstallene er blevet normale igen.

Forekomsten af brystkræft er let forøget hos p-pille-brugere. Da brystkræft er sjældent hos kvinder under 40 år, er det øgede antal tilfælde lille i forhold til den overordnede risiko for brystkræft. Årsagssammenhængen med p-piller er ukendt. For yderligere information se pkt. 4.3 og 4.4.

Interaktioner
Lægemiddelinteraktioner med andre lægemidler (enzyminduktorer) og p-piller kan medføre gennembrudsblødning og/eller kontraceptivt svigt (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 foreligger ingen rapporter om alvorlige, skadelige virkninger efter overdosering. Symptomer, der kan forekomme i forbindelse med overdosering: kvalme, opkastning og hos unge piger let vaginal blødning. Der findes ingen antidot, og yderligere behandling bør være symptomatisk.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Progestogener og estrogener, faste kombinationer, ATC-kode: G03AA09.

 P-pillers antikonceptionelle virkning er baseret på interaktion af forskellige faktorer, hvoraf de vigtigste er hæmning af ægløsningen og ændringer i den cervikale slim og endometriet. Ud over at beskytte mod graviditet har p-piller flere positive egenskaber, der sammen med de negative egenskaber (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8) kan være en hjælp til at vælge præventionsmetode. Cyklus bliver mere regelmæssig, og menstruationen er ofte mindre smertefuld, og blødningen er mindre kraftig. Sidstnævnte kan medføre ringere forekomst af jernmangel.

Denise er en p-pille indeholdende ethinylestradiol og progestogenet desogestrel.

 Ethinylestradiol er et velkendt syntetisk østrogen.

 Desogestrel er et syntetisk progestogen. Efter oral administration udviser det en stærk ovulationshæmmende virkning.

 Endvidere er det vist, at brug af højdoserede p-piller (50 µg ethinylestradiol) nedsætter risikoen for fibrocystiske brysttumorer, ovariecyster, underlivsbetændelse, ektopisk graviditet og endometrie- og ovariecancer. Om dette også gælder for de lavdoserede p-piller er endnu ikke bekræftet.

Pædiatrisk population

 Der foreligger ingen tilgængelige kliniske data vedrørende effekt og sikkerhed hos unge under 18 år.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 **Desogestrel**

Absorption

Efter oral administration af Denise absorberes desogestrel hurtigt og omdannes til etonogestrel. De højeste plasmaniveauer nås efter 1,5 time. Den absolutte biotilgængelighed er 62-81 %.

Fordeling

Etonogestrel er bundet til serumalbumin og til kønshormonbindende globulin (SHBG). Kun 2-4 % af den totale mængde i serum findes som frit steroid, 40-70 % er specifikt bundet til SHBG. Den ethinylestradiol-inducerede stigning i SHBG påvirker fordelingen af serumproteinerne, hvilket medfører en stigning i den SHBG-bundne fraktion og et fald i den albumin-bundne fraktion. Desogestrels fordelingsvolumen bliver herved 1,5 l/kg.

Biotransformation

Etonogestrel metaboliseres fuldstændig via de kendte veje for steroidmetabolisme. Den metaboliske clearancehastighed fra serum er ca. 2 ml/min/kg. Der er ikke set interaktion med samtidigt indtagne ethinylestradiol.

Elimination

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

*Steady-state* betingelser

Etonogestrels farmakokinetik påvirkes af SHBG-koncentrationerne, som stiger til det tredobbelte på grund af ethinylestradiol. Ved daglig indtagelse stiger serumkoncentrationen af etonogestrel med en faktor 2-3 og når *steady-state* i løbet af den anden halvdel af behandlingscyklus.

**Ethinylestradiol**

Absorption

Efter oral indtagelse bliver ethinylestradiol hurtigt og fuldstændigt absorberet. Maksimal serumkoncentration på ca. 80 pg/ml nås i løbet af 1-2 timer efter indtagelse af en enkeltdosis. Som følge af præsystemisk konjugation og første-passage-metabolisme er den absolutte biotilgængelighed 60 %. Området under kurven og Cmax kan forventes at stige lidt med tiden.

Fordeling

Ethinylestradiol er stærkt, men non-specifikt bundet til serumalbumin (ca. 98,5 %) og medfører en stigning i serum SHBG-koncentrationer. Fordelingsvolumenet er blevet bestemt til ca. 5 l/kg.

Biotransformation
Ethinylestradiol undergår præsesystemisk konjugering både i tyndtarmens slimhinde og leveren. Ethinylestradiol metaboliseres primært ved aromatisk hydroxylering, men der dannes mange forskellige hydroxylerede og metylerede metabolitter, og disse findes som frie metabolitter eller som konjugater af glukuronider eller sulfat. Clearancehastigheden af ethinylestradiol i serum er ca. 5 ml/min/kg. *In vitro* er ethinylestradiol en reversibel hæmmer af CYP2C19, CYP1A1 og CYP1A2 samt en mekanismebaseret hæmmer af CYP3A4/5, CYP2C8 og CYP2J2.

Elimination

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

*Steady-state* betingelser

*Steady-state* indtræder efter 3-4 dage, hvor lægemiddelkoncentrationen i serum er ca. 30-40 % højere end efter administration af en enkelt dosis.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker, når p-piller tages som foreskrevet. Denne konklusion er baseret på konventionelle studier som toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktionstoksicitet. Man bør dog huske på, at kønshormoner kan øge væksten af visse hormonafhængige væv og tumorer.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 *all*-*rac*-α-tocoferol

 Kartoffelstivelse

 Povidon (E1201)

 Stearinsyre (E570)

 Vandfrit kolloid silica

 Lactose

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Opbevares i original emballage for at beskytte mod fugt og lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Klare, transparente PVC/PVDC-aluminiumblistre med 21 tabletter per blisterkort, der fås i blisterkort indeholdende 1×21, 3×21, 6×21 eller 13×21 tabletter. Hvert blisterkort er pakket i en lamineret pose i tre lag.

 Klare, transparente PVC/PVDC-aluminiumblistre med 21 tabletter per blisterkort, der fås i blisterkort indeholdende 1×21, 3×21, 6×21 eller 13×21 tabletter. Hvert blisterkort er pakket i en lamineret pose i tre lag sammen med 2 g molecular sieve.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 150+20 mikrogram: 51566

 150+30 mikrogram: 51567

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 18. juni 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 31. juli 2024

1. Disse forekomster blev vurderet fra de samlede epidemiologiske studiedata med anvendelse af relative risici for de forskellige præparater sammenlignet med hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, der indeholder levonorgestrel [↑](#footnote-ref-1)
2. 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-2)