****

21. november 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Etindros 28, filmovertrukne tabletter**

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

28301

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Etindros 28

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

24 lyserøde, filmovertrukne tabletter (aktive tabletter)

Hver filmovertrukket tablet indeholder 3 mg drospirenon og 0,02 mg ethinylestradiol.

*Hjælpestof med kendt virkning*

Lactosemonohydrat 44 mg.

4 hvide, filmovertrukne placebotabletter (inaktive tabletter)

Tabletten indeholder ikke aktive stoffer.

*Hjælpestof med kendt virkning*

Vandfri lactose 89,5 mg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

De aktive tabletter er lyserøde, runde, filmovertrukne tabletter med en diameter på 5,7 mm.

Placebotabletterne er hvide, runde, filmovertrukne tabletter med en diameter på 5,7 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Oral kontraception.

I forbindelse med beslutningen om at ordinere Etindros 28 skal der tages hensyn til den enkelte kvindes risikofaktorer for venøs tromboemboli (VTE), samt til, hvordan risikoen for VTE med Etindros 28 er, sammenlignet med andre hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen (se pkt. 4.3 og 4.4).

**4.2 Dosering og administration**

**Indgivelsesmåde**

Oral anvendelse

**Dosering**

**Sådan tages Etindros 28**

Tabletterne skal tages hver dag på omtrent samme tidspunkt, om nødvendigt med lidt væske, i den rækkefølge, som er vist på blisterpakningen. Tabletterne tages kontinuerligt.

Der tages én tablet daglig i 28 fortløbende dage. Hver efterfølgende blisterpakning påbegyndes dagen efter den sidste tablet i den foregående blisterpakning. Der indtræder normalt ophørsblødning 2-3 dage efter indtagelse af den første placebotablet (sidste række), og den er muligvis ikke ophørt, før næste blisterpakning påbegyndes.

Sådan påbegyndes indtagelse af Etindros 28

* Ingen forudgående anvendelse 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).

* Skift fra andre hormonale kontraceptiva (hormonale kontraceptiva af kombinationstypen (COC), p-ring eller p-plaster).

Kvinden bør fortrinsvis starte med Etindros 28 dagen efter den sidste aktive tablet (den sidste tablet indeholdende aktivt stof) af de tidligere COC'er, men senest dagen efter den sædvanlige tabletfri periode eller placebotabletperiode af de tidligere COC'er. I tilfælde af, at kvinden har anvendt p-ring eller p-plaster, skal hun fortrinsvis starte med Etindros 28 den dag p-ringen eller p-plastret fjernes, men senest når næste p-ring eller p-plaster skulle være begyndt.

* Skift fra progestogenpræparat (ren progestogenpille, injektion, implantat) eller fra et intrauterint indlæg, der frigiver progestogen (spiral).

Kvinden kan skifte fra rene progestogenpiller 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 efter 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 af tabletindtagelsen. Har hun imidlertid allerede haft samleje, bør graviditet udelukkes, før hun påbegynder indtagelse af COC'er, eller hun skal afvente sin første menstruation.

Se pkt. 4.6 vedrørende anvendelse under amning.

Håndtering af glemte tabletter

Glemte tabletter i den sidste (4.) række i blisterpakningen er placebotabletter, og der kan derfor ses bort fra dem. De skal dog kasseres for at undgå utilsigtet forlængelse af placebotabletperioden. Følgende råd gælder kun for **glemte aktive 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 brugeren har glemt indtagelse af en tablet 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. Den anbefalede periode med hormonfrie placebotabletter er 4 dage. Tabletindtagelse må aldrig afbrydes i længere tid 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:

*Dag 1-7*

Kvinden skal tage den sidste glemte tablet, så snart hun husker det, også selvom det betyder, at hun skal tage 2 tabletter samtidig. Herefter fortsætter hun med at tage de resterende tabletter 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 placebotabletperioden, jo højere er risikoen for graviditet.

*Dag 8-14*

Kvinden skal tage den sidste glemte tablet, så snart hun husker det, også selvom det betyder, at hun skal tage 2 tabletter samtidig. Herefter fortsætter hun med at tage de resterende tabletter på det sædvanlige tidspunkt. Under forudsætning af, at tabletterne er taget korrekt i de 7 dage 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 svangerskabsforebyggende metode i 7 dage efter den sidste glemte tablet.

*Dag 15-24*

Risikoen for nedsat sikkerhed er overhængende på grund af den kommende placebotabletperiode. Dog kan den nedsatte kontraceptive beskyttelse stadig forebygges ved at justere tabletindtagelsen. Ved at følge en af følgende to valgmuligheder 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 første glemte tablet. Hvis dette ikke er tilfældet, skal kvinden rådes til at følge det første af de to valgmuligheder og samtidig anvende en anden svangerskabsforebyggende metode i de næste 7 dage.

1. Kvinden skal tage den sidste glemte tablet, så snart hun husker det, også selvom det betyder, at hun skal tage 2 tabletter samtidig.

Herefter fortsætter hun med at tage tabletter på det sædvanlige tidspunkt, indtil de aktive tabletter er opbrugt. De 4 placebotabletter fra den sidste række skal kasseres.

Den næste blisterpakning skal påbegyndes med det samme. Brugeren får sandsynligvis ikke nogen ophørsblødning, før de aktive tabletter i den anden pakning er taget, men hun kan opleve pletblødning eller gennembrudsblødning på de dage, hvor hun tager tabletter.

1. Kvinden kan også rådes til at ophøre med at tage de aktive tabletter fra den igangværende blisterpakning. Derefter skal hun tage placebotabletter fra den sidste række i op til 4 dage, inklusive de dage, hvor hun har glemt tabletter, og derefter fortsætte med den næste blisterpakning.

Hvis kvinden har glemt tabletter og efterfølgende ikke får ophørsblødning i placebotabletperioden, bør muligheden for graviditet overvejes.

Forholdsregler i tilfælde af gastrointestinale lidelser

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

Udskydelse af ophørsblødning

For at udskyde menstruationen bør kvinden fortsætte med en anden blisterpakning med Etindros 28, uden at tage placebotabletterne fra den nuværende pakning. Udskydelse af menstruationen kan fortsætte så længe som ønsket, indtil slutningen af de aktive tabletter i den anden pakke. Under udskydelse af menstruationen kan kvinden opleve gennembrudsblødning eller pletblødning. Regelmæssig indtagelse af Etindros 28 genoptages så efter placebotabletperioden.

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

***Yderligere oplysninger om særlige populationer***

*Pædiatrisk population*

Etindros 28 er kun indiceret efter menarchen.

*Ældre*

Etindros 28 er ikke indiceret efter menopausen.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Etindros 28 er kontraindiceret hos kvinder med svær leversygdom. Se også pkt. 4.3 og 5.2.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Etindros 28 er kontraindiceret hos kvinder med svær nyreinsufficiens eller akut nyresvigt. Se også pkt. 4.3 og 5.2.

**4.3 Kontraindikationer**

Kombinerede hormonale orale kontraceptiva (CHC) bør ikke anvendes, under følgende forhold: Hvis en sådan tilstand skulle opstå for første gang under CHC-brug, skal brugen 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. APCresistens (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).
* 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 pankreatit, hvis det er forbundet med alvorlig hypertriglyceridæmi
* Nuværende eller tidligere alvorlig hepatisk sygdom, forudsat at værdierne for leverfunktion ikke er normaliserede
* Alvorlig nyreinsufficiens eller akut nyresvigt
* Nuværende eller tidligere levertumorer (benigne eller maligne)
* Kendte eller mistænkte maligne tilstande relateret til kønshormoner (f.eks. i genitalia eller mammae)
* Udiagnosticeret vaginalblødning
* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Etindros 28 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 Etindros 28 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 Etindros 28 bør seponeres. I tilfælde af mistænkt eller påvist venøs eller arteriel tromboemboli bør brugen af kombinerede hormonelle kontraceptiva afbrydes. I tilfælde af påbegyndt antikoagulant behandling bør passende alternativ kontraception påbegyndes på grund af teratogeniciteten af antikoagulanter (coumariner).

* Kredsløbsforstyrrelser

**Risiko for venøs tromboemboli (VTE)**

Anvendelsen 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. Etindros 28 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 Etindros 28, hvordan hendes aktuelle risikofaktorer påvirker denne risiko, og at hendes risikofor 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 højere hos den enkelte kvinde, afhængigt af kvindens underliggende risikofaktorer (se nedenfor).

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

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

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

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

Antal VTE-hændelser



Ingen brug af kombineret Kombineret hormonelt Kombineret hormonelt

præventionsmiddel præventionsmiddel, der præventionsmiddel, der

(2 hændelser) indeholder levonorgestrel indeholder gestoden

(5-7 hændelser) (9-12 hændelser)

Trombose i andre blodkar er set ekstremt sjældent hos brugere af et kombineret hormonelt præventionsmiddel, 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).

Etindros 28 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* på 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 p-piller (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 Etindros 28 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 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 tromboemboli ske komplikationer eller cerebrovaskulær hændelse hos kvinder, der bruger hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, stiger hos kvinder med risikofaktorer (se tabel). Etindros 28 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* 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 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 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.
* ***Tumorer***

I nogle epidemiologiske studier er der rapporteret en øget risiko for cervikal cancer hos langtidsbrugere af COC'er (> 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 papillomvirus (HPV).

En metaanalyse af 54 epidemiologiske studier har vist, at kvinder, som bruger COC'er, 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 COC'er. Eftersom brystcancer er en sjælden tilstand hos kvinder under 40 år, er stigningen i antallet af diagnosticerede brystcancertilfælde hos nuværende og tidligere COC-brugere lille i forhold til den generelle 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 COC-brugere, de biologiske virkninger af COC'er eller en kombination af begge. De diagnosticerede tilfælde af brystcancer hos brugere 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 brugere af kombinations-p-piller. I isolerede tilfælde har disse tumorer medført livstruende intra-abdominale hæmoragier. En lever-tumor bør overvejes ved den differentielle diagnosticering, når der optræder stærke smerter i det øvre abdomen, ved leverforstørrelse eller ved tegn på intraabdominal hæmoragi hos kvinder, som anvender kombinations-p-piller.

Med anvendelsen af højdoserede kombinations-p-piller (50 μg ethinylestradiol) er risikoen for endometrie og ovariecancer reduceret.

Om dette også gælder for lavdoserede kombinations-p-piller, er endnu ikke bekræftet.

* ***Andre tilstande***

Progestagenkomponenten i Etindros 28 er en aldosteronantagonist med kaliumbesparende egenskaber. I de fleste tilfælde forventes ingen stigning i kaliumniveauerne. I et klinisk studie blev serumkalium imidlertid let, men ikke signifikant, øget hos patienter med mild eller moderat nyreinsufficiens og med samtidig brug af kaliumbesparende lægemidler og drospirenon. Derfor anbefales det at kontrollere serumkalium under første behandlingscyklus hos patienter med nyreinsufficiens, og hvor serumkaliumniveauet før behandlingen lå i det øvre referenceområde, og især ved samtidig indtagelse af kaliumbesparende lægemidler. Se også pkt. 4.5.

Kvinder med hypertriglyceridæmi eller familiær disposition herfor kan have en øget risiko for pankreatit, når de tager COC'er.

Selvom der er rapporteret om små stigninger i blodtrykket hos mange kvinder, som tager COC'er, er klinisk signifikante stigninger sjældne. Kun i disse sjældne tilfælde er en øjeblikkelig seponering af COC'er nødvendig. Hvis vedvarende forhøjede blodtryksværdier eller en signifikant stigning i blodtrykket ikke responderer adækvat på antihypertensive behandling under COC-brug hos kvinder med allerede eksisterende hypertension, skal anvendelsen af COC ophøre. Hvor det skønnes hensigtsmæssigt, kan COC-behandlingen 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 CHC-brug, men beviset for en forbindelse med COC-brug er ikke entydigt: gulsot og/eller pruritus i forbindelse med kolestase, galdesten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hæmolytisk uræmisk syndrom, Sydenhams chorea, herpes gestationis, høretab på grund af otosklerose.

Eksogene østrogener kan fremkalde eller forværre symptomerne på hereditært og erhvervet angioødem.

Akutte eller kroniske forstyrrelser i leverfunktionen kan nødvendiggøre ophør af COC-brug, indtil leverfunktionsværdierne normaliseres. Tilbagevendende forekomst af kolestatisk gulsot og/eller kolestaserelateret pruritus, som tidligere indtrådte under graviditet eller tidligere brug af kønshormoner, nødvendiggør ophør af COC-brug.

Selvom COC'er kan have en indvirkning på den perifere insulinresistens og glucosetolerans, er der intet, der tyder på, at det er nødvendigt at ændre det terapeutiske regime hos diabetikere, som bruger lavdosis-COC'er (der indeholder < 0,05 mg ethinylestradiol). Diabetikere bør dog overvåges nøje under COC-brug, især i starten.

En forværring af epilepsi, af Crohns sygdom og af ulcerøs colitis er rapporteret under anvendelse af COC'er.

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 COC'er.

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.

**Etindros 28 indeholder lactose og natrium**

Hver af de lyserøde tabletter i pakningen indeholder 44 mg lactosemonohydrat pr. tablet, hver af de hvide tabletter indeholder 89,5 mg. Patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorptionbør ikke anvendedette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Lægeundersøgelse/konsultation

En komplet anamnese (herunder familieanamnese) skal indhentes, og graviditet skal udelukkes inden opstart eller genoptagelse af behandling med Etindros 28. 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 Etindros 28 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 hormonelle præventionsmidler ikke beskytter mod hiv‑infektioner (aids) og andre seksuelt overførte sygdomme.

Nedsat virkning

COC'ernes virkning kan være nedsat i tilfælde af glemt indtagelse af aktive tabletter (se pkt. 4.2), opkastning eller alvorlig diarré under indtagelse af de aktive tabletter (se pkt. 4.2) eller samtidig indtagelse af anden medicin (se pkt. 4.5).

Nedsat cykluskontrol

I forbindelse med indtagelse af COC'er 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. 3 cykler.

Hvis blødningsuregelmæssigheder varer ved eller optræder efter tidligere regelmæssige cykler, bør ikke-hormonale årsager overvejes, og der bør tages tilstrækkelige diagnostiske forholdsregler for at udelukke en malignitet eller graviditet. Det kan f.eks. omfatte udskrabning.

Nogle kvinder får ikke en menstruationsblødning i perioden med placebotabletter. Hvis COC'erne er indtaget ifølge anvisningerne i pkt. 4.2, er det usandsynligt, at kvinden er gravid. Er COC'erne 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 indtagelse af COC'er.

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

Bemærk: Produktinformationen fra den samtidigt anvendte medicin bør konsulteres for at identificere potentielle interaktioner.

**Andre lægemidlers indflydelse på Etindros 28**

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 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 at kvinden har taget den sidste aktive tablet afsluttet i en p-pillepakke, skal hun kassere placebotabletterne og med det samme fortsætte med den næste p-pillepakke.

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 kombinations-p-piller (reduceret effekt af p-piller ved enzym-induktion) f.eks.*

Barbiturater, bosentan, carbamazepin, phenytoin, primidon, rifampicin og hiv-medicinen ritonavir, nevirapin og efavirenz, og muligvis også felbamat, griseofulvin, 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 kombinationer af hiv-proteasehæmmere og non-nukleosid revers transkriptasehæmmere, herunder kombinationer med hcv-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 transcriptasehæmmere, anvende yderligere barriereprævention.

*Lægemidler, der sænker clearance af kombinations-p-piller (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.

I et multidosisstudie med en kombination af drospirenon (3 mg/dag) og ethinylestradiol (0,02 mg/dag) øgede samtidig administration i 10 dage af den stærke CYP3A4-hæmmer ketoconazol AUC (0-24 t) for drospirenon og ethinylestradiol henholdsvis 2,7 og 1,4 gange.

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 en kombinations-p-pille, der indeholder 0,035 mg ethinylestradiol.

**Virkning af Etindros 28 på andre lægemidler**

COC’er kan påvirke metabolismen af visse andre aktive indholdsstoffer.

Derfor kan plasma- og vævskoncentrationerne enten stige (f.eks. cyclosporin) eller falde (f.eks. lamotrigin).

Baseret på *in vivo*-interaktionsstudier hos frivillige kvindelige forsøgspersoner, der anvender omeprazol, simvastatin oral og midazolam som markørsubstrat, er det usandsynligt, at der vil være en klinisk relevant interaktion mellem drospirenon i doser på 3 mg og den cytochrom P450-medierede metabolisme af andre aktive indholdsstoffer.

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).

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 skal brugere af Etindros 28 skifte til en alternativ præventionsmetode (f.eks. kontraceptiva, der kun indeholder gestagen, eller ikke‑hormonelle metoder), inden de begynder med disse behandlingskombinationer. Brugen af Etindros 28 kan genoptages 2 uger efter afslutning på disse behandlingskombinationer.

Hos patienter uden nyreinsufficiens viste samtidig brug af drospirenon og ACE-hæmmere eller NSAID-præparater ikke en signifikant virkning på serumkalium. Imidlertid er samtidig brug af Etindros 28 og aldosteronantagonister eller kaliumbesparende diuretika ikke undersøgt. I dette tilfælde bør serumkalium kontrolleres under den første behandlingscyklus. Se også pkt. 4.4.

* Andre former for interaktion
* Laboratorieanalyser

Brugen af kontraceptive steroider kan have indvirkning på resultaterne af visse laboratorieprøver, inklusive biokemiske parametre for lever-, thyreoidea-, adrenal- og renalfunktionen, plasmaniveauerne for (transport)proteiner, f.eks. kortikosteroidbindende globulin og lipid/lipoprotein-fraktioner, parametrene for kulhydratmetabolismen og parametrene for koagulation og fibrinolyse. Ændringer forbliver sædvanligvis inden for det normale laboratorieområde. Drospirenon bevirker en stigning i plasma-renin-aktivitet og plasma-aldosteron induceret af dets milde antimineralkortikoide aktivitet.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Etindros 28 er ikke indiceret under graviditet.

Hvis graviditet opstår under brug af Etindros 28, bør præparatet seponeres øjeblikkeligt. Omfattende epidemiologiske undersøgelser har hverken vist øget risiko for fødselsdefekter hos børn født af kvinder, som anvendte COC'er før graviditet, eller teratogen effekt ved utilsigtet anvendelse af COC'er under graviditet.

Dyreundersøgelser har vist bivirkninger under graviditet og amning (se pkt. 5.3). Baseret på disse dyredata kan en bivirkning grundet den hormonelle effekt af de aktive stoffer ikke udelukkes. Den generelle erfaring med anvendelse af COC'er under graviditet er imidlertid, at der ikke er bevis for faktiske bivirkninger hos mennesker.

De tilgængelige data vedrørende anvendelsen af Etindros 28 under graviditet er for begrænsede til at tillade nogen konklusion angående negative effekter af Etindros 28 på graviditet eller fostrets eller den nyfødtes helbred. Hidtil har relevante epidemiologiske data ikke været tilgængelige.

Den øgede risiko for VTE i post partum-perioden skal tages i betragtning, når behandling med Etindros 28 genoptages (pkt. 4.2 og 4.4).

Amning

Amning kan påvirkes af COC'er, eftersom de kan nedsætte mængden og ændre sammensætningen af modermælk. Derfor bør anvendelse af COC'er generelt ikke anbefales, før den ammende mor har afvænnet barnet fuldstændigt. Små mængder af kontraceptive steroider og/eller deres metabolitter kan blive udskilt i mælken under COC-brug.

Disse mængder kan påvirke barnet.

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

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der er ikke set en indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner hos brugere af COC'er

**4.8 Bivirkninger**

Se også pkt. 4.4 vedrørende alvorlige bivirkninger hos brugere af COC.

Følgende bivirkninger er rapporteret under anvendelse af Etindros 28.

Nedenstående tabel viser bivirkninger ifølge MedDRA-systemorganklasserne.

Hyppigheden er baseret på kliniske forsøgsdata. Den mest passende MedDRA-term anvendes til at beskrive en given reaktion og dens synonymer og relaterede tilstande.

**Bivirkninger forbundet med brug af Etindros 28 som oralt kontraceptivum eller i behandling af moderat acne vulgaris ifølge MedDRA-systemorganklasserne og MedDRA-termer**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse**  **(MedDRA version**  **9.1 )** | **Almindelig**  **(≥1/100 til**  **<1/10)** | **Ikke almindelig**  **(≥1/1.000 til**  **<1/100)** | **Sjælden**  **(≥1/10,000 to <1/1,000)** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)** |
|  |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  |  | Candidiasis |  |
| **Blod og lymfesystem** |  |  | Anæmi  Trombocytæmi |  |
| **Immunsystemet** |  |  | Allergisk reaktion | Overfølsomhed  Forværring af symptomer på hereditært og erhvervet angioødem |
| **Det endokrine system** |  |  | Endokrin sygdom |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  |  | Øget appetit  Anoreksi  Hyperkaliæmi  Hyponatriæmi |  |
| **Psykiske forstyrrelser** | Emotionel ustabilitet | Depression  Nervøsitet  Somnolens | Anorgasme  Insomni |  |
| **Nervesystemet** | Hovedpine | Svimmelhed  Paræstesi | Vertigo  Tremor |  |
| **Øjne** |  |  | Conjunctivitis  Tørre øjne  Øjensygdom |  |
| **Hjerte** |  |  | Takykardi |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Migræne  Varikøse vener  Hypertension | Venøs tromboemboli (VTE)  Arteriel tromboemboli (ATE)  Flebitis  Vaskulær sygdom  Epistaksis  Synkope |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Kvalme | Abdominalsmerter  Opkastning  Dyspepsi  Flatulens  Gastritis  Diarré | Forstørret abdomen  Mave-tarm-sygdom  Oppustet mavetarm-region  Hiatushernie  Oral candidiasis  Obstipation  Mundtørhed |  |
| **Lever og galdeveje** |  |  | Galdevejssmerter  Cholecystitis |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Akne  Kløe  Udslæt | Chloasma  Eksem  Alopeci  Akneiform dermatitis Tør hud  Erythema nodosum Hypertrichose  Hudsygdom  Striae i huden  Kontaktdermatitis  Lysfølsom dermatitis Hudknuder | Erythema multiforme |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Rygsmerter  Smerter i ekstremiteterne  Muskelkramper |  |  |
| **Det reproduktive system og mammae** | Brystsmerter  Metroragi\* Amenorré | Vaginal candidiasis  Bækkensmerter  Større bryster  Fibrocystisk bryst  Uterin/vaginal blødning\*  Genitalt udflåd  Hedeture  Vaginit  Menstruelle lidelser  Dysmenorré  Hypomenorré  Menoragi  Vaginal tørhed  Mistænkelig papanicolaou- smear  Nedsat libido | Dyspareuni  Vulvovaginitis  Blødning efter samleje  Gennembrudsblødning  Brystcyster  Brysthyperplasi  Brystneoplasme  Cervikal polyp  Endometrieatrofi  Ovariecyster  Uterin forstørrelse |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  | Asteni  Øget svedafsondring  Ødem (Generaliseret ødem, perifert ødem, ansigtsødem) | Utilpashed |  |
| **Undersøgelser** |  | Vægtøgning | Vægttab |  |

\*uregelmæssige blødninger fortager sig normalt under fortsat behandling

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 COC'er, og er beskrevet i pkt. 4.4:

* Venøse tromboemboliske hændelser
* Arterielle tromboemboliske hændelser
* Hypertension
* Levertumorer
* Opståen eller forværring af tilstande, hvor beviset for en forbindelse med COC-brug ikke er entydigt: Crohns sygdom, ulcerøs colitis, uterint myom, porfyri, systemisk lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhams chorea, hæmolytisk uræmisk syndrom, kolestatisk gulsot
* Chloasma
* Akutte eller kroniske forstyrrelser i leverfunktionen kan nødvendiggøre ophør af COC-brug, indtil leverfunktionsværdierne normaliseres

Hyppigheden af diagnosticeret brystcancer er øget meget lidt hos CHC-brugere. Da brystcancer er sjælden hos kvinder under 40 år, er det overskydende antal lavt i forhold til den samlede generelle risiko for brystcancer. Sammenhængen med CHC-brug er ukendt.

Se pkt. 4.3 og 4.4 for yderligere oplysninger.

*Interaktioner*

Interaktioner mellem p-piller og andre lægemidler (enzyminduktorer) 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 har hidtil ikke været nogen erfaring med overdosering af Etindros 28. På grundlag af generel erfaring med orale kontraceptiva af kombinationstypen er de symptomer, som eventuelt kan optræde i tilfælde af en overdosering: kvalme, opkastning og bortfaldsblødning. Bortfaldsblødning kan også forekomme hos piger inden menarchen, hvis de uforvarende tager lægemidlet. Der er ingen antidot, og det videre behandlingsforløb bør være symptomatisk.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Progestogener og østrogener, faste kombinationer.

ATC-kode: G 03 AA 12.

Pearl Index for metodesvigt: 0,41 (øvre tosidet 95 % konfidensgrænse: 0,85).

Samlet Pearlindeks (metodefejl + patientfejl): 0,80 (øvre tosidet 95 % konfidensgrænse: 1,30).

Den kontraceptive effekt af Etindros 28 er baseret på interaktionen af forskellige faktorer, hvoraf den vigtigste er hæmningen af ovulationen og ændringerne i endometriet.

I et 3-cyklet ovulationshæmningsstudie, hvor drospirenon 3 mg/ethinylestradiol 0,020 mg blev sammenlignet i et 24-dages-behandlingsregimen og et 21-dages, blev 24-dages-behandlingsregimenet forbundet med større supprimering af follikeludvikling. Efter en tilsigtet introduktion af doseringsfejl i den 3. cyklus af behandlingen havde en større andel af kvinderne i 21-dages-regimenet ovarieaktivitet, herunder ovulation, sammenlignet med kvinderne i 24-dages-regimenet. Ovarieaktiviteten vendte i løbet af cyklussen efter behandling tilbage til præbehandlingsniveauerne hos 91,8 % af de kvinder, der blev behandlet i 24-dages-behandlingsregimenet.

Etindros 28 er et oralt kontraceptivum af kombinationstypen med ethinylestradiol og progestogenet drospirenon. I en terapeutisk dosis har drospirenon også antiandrogene og milde antimineralkortikoide egenskaber. Det har ingen østrogen, glukokortikoid og antiglukokortikoid aktivitet. Dette giver drospirenon en farmakologisk profil, der nøje ligner det naturlige hormon progesteron.

Kliniske studier indikerer, at Etindros 28s milde antimineralkortikoide egenskaber resulterer I en mild antimineralkortikoid effekt.

Der er udført to dobbeltblindede, randomiserede placebokontrollerede multicenterstudier for at evaluere effekt og sikkerhed ved Etindros 28 hos kvinder med moderat acne vulgaris.

Efter seks måneders behandling, sammenlignet med placebo, udviste Etindros 28 en statistisk signifikant større reduktion på 15,6 % (49,3 % versus 33,7 %) i inflammatoriske læsioner, 18,5 % (40,6 % versus 22,1 %) i ikke-inflammatoriske læsioner og 16,5 % (44,6 % versus 28,1 %) i samlet antal læsioner. Derudover udviste en højere procentdel af forsøgspersonerne, 11,8 % (18,6 % versus 6,8 %), en "helet" eller "næsten helet" score på ISGA-skalaen (Investigator’s Static Global Assessment scale).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

**Drospirenon**

Absorption

Oralt administreret drospirenon absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt. Efter en enkelt administration opnås maksimal serumkoncentration af det aktive indholdsstof på ca. 38 ng/ml efter 1-2 timer. Biotilgængeligheden er mellem 76 og 85 %. Samtidig fødeindtagelse har ingen indflydelse på drospirenons biotilgængelighed.

Fordeling

Efter oral administration falder serumkoncentrationen af drospirenon med en terminal halveringstid på 31 timer. Drospirenon er bundet til serumalbumin og binder ikke til kønshormonbindende globulin (SHBG) eller kortikoidbindende globulin (CBG). Kun 3-5 % af de totale serumkoncentrationer af det aktive stof er til stede som frit steroid. Den ethinylestradiolinducerede stigning i SHBG påvirker ikke serumproteinbindingen af drospirenon. Det gennemsnitlige, tilsyneladende fordelingsvolumen af drospirenon er 3,7±1,2 l/kg.

Biotransformation

Drospirenon metaboliseres i udstrakt grad efter oral administration. De væsentligste metabolitter i plasma er syreformen af drospirenon, som er dannet ved åbning af laktonringen, og 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfat, der dannes ved reduktion og efterfølgende sulfonering. Drospirenon er også underlagt oxidativ metabolisme katalyseret af CYP3A4.

*In vitro* kan drospirenon medføre svag til moderat hæmning af cytochrom P450-enzymerne CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4.

Elimination

Den metaboliske clearancehastighed for drospirenon i serum er 1,5 ± 0,2 ml/min/kg.

Drospirenon udskilles kun i spormængder i uændret form. Drospirenons metabolitter udskilles med fæces og urin i forholdet 1,2 til 1,4. Halveringstiden for udskillelse af metabolitter i urin og fæces er ca. 40 timer.

Steady state-tilstande

Under en behandlingscyklus nås de maksimale steady state-koncentrationer på ca. 70 ng/ml af drospirenon i serum efter ca. 8 dages behandling. Serumniveauer af drospirenon akkumuleres med en faktor på ca. 3 som en følge af forholdet mellem den terminale halveringstid og doseringsintervallet.

Særlige patientgrupper

Virkning ved nedsat nyrefunktion

Hos kvinder med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance CLcr, 50-80 ml/min.) var steady state-serumkoncentrationen af drospirenon sammenlignelig med den hos kvinder med normal nyrefunktion. Serumkoncentrationen af drospirenon var i gennemsnit 37 % højere hos kvinder med moderat nedsat nyrefunktion (CLcr, 30-50 ml/min.) sammenlignet med den hos kvinder med normal nyrefunktion. Behandling med drospirenon var også tolereret vel af kvinder med mildt og moderat nedsat nyrefunktion.

Drospirenonbehandlingen viste ikke nogen klinisk signifikant virkning på koncentrationen af serumkalium.

Virkning ved nedsat leverfunktion

I et enkeltdosisstudie faldt den orale clearance (CL/F) ca. 50 % hos frivillige forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med personer med normal leverfunktion. Det observerede fald i drospirenonclearance hos frivillige forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion medførte tilsyneladende ingen forskel i serumkoncentrationerne af kalium. Selv ved diabetes og samtidig behandling med spironolacton (to faktorer, som kan prædisponere for hyperkaliæmi hos en patient) blev der ikke set en stigning i serumkaliumkoncentrationerne, der lå over den øvre normalgrænse.

Det kan konkluderes, at drospirenon tåles godt af patienter med mildt eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B).

Etniske grupper

Der er ikke observeret nogen klinisk relevant forskel i farmakokinetikken af drospirenon eller ethinylestradiol hos japanske og kaukasiske kvinder.

**Ethinylestradiol**

Absorption

Oralt administreret ethinylestradiol absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt. Efter en enkelt oral administration nås maksimale plasmakoncentrationer på 33 pg/ml ca. 1-2 timer.

Den absolutte biotilgængelighed som resultat af præsystemisk konjugering og first-passmetabolisme er ca. 60 %. Samtidig indtagelse af mad reducerede ethinylestradiols biotilgængelighed med ca. 25 % hos de undersøgte personer, mens der ikke sås nogen forandring i den anden gruppe.

Fordeling

Serumkoncentrationen af ethinylestradiol falder i to faser, hvor den terminale fordelingsfase er karakteriseret ved en halveringstid på ca. 24 timer. Ethinylestradiol er i udtalt grad, men non-specifikt, bundet til serumalbumin (ca. 98,5 %) og inducerer en stigning i serumkoncentrationen af SHBG og kortikoidbindende globulin (CBG).

Ethinylestradiol har et tilsyneladende fordelingsvolumen på omkring 5 l/kg.

Biotransformation

Ethinylestradiol undergår en signifikant first-pass-metabolisme i tarm og lever. Den primære metabolisme af ethinylestradiol er aromatisk hydroxylering, men en lang række hydroxylerede og methylerede metabolitter dannes, og disse er til stede i form af frie metabolitter og som konjugater med glucuronider og sulfat. Den metaboliske clearancehastighed for ethinylestradiol er ca. 5 ml/min/kg.

*In vitro* er ethinylestradiol en reversibel hæmmer af CYP2C19, CYP1A1 og CYP1A2 samt en mekanismebaseret inhibitor af CYP3A4 / 5, CYP2C8 og CYP2J2.

Elimination

Ethinylestradiol udskilles ikke i uændret form i signifikant grad. Ethinylestradiols metabolitter udskilles i et urin til galde-forhold på 4:6. Halveringstiden for metabolitudskillelsen er ca. 1 dag.

Steady state-tilstande

Steady state-tilstand nås under anden halvdel af behandlingscyklen, og serumniveauer af ethinylestradiol akkumulerer med en faktor på ca. 2,0 til 2,3.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Hos laboratoriedyr har effekterne af drospirenon og ethinylestradiol kunnet relateres til forhold fra den kendte farmakologiske virkning. Reproduktionstoksicitetsstudier har i særdeleshed kunnet afsløre embryotoksiske og føtotoksiske effekter hos dyr, som anses for artsspecifikke. Seksuel differentiering blev observeret hos rottefostre, men ikke hos aber, ved udsættelse for drospirenon i mængder, der overstiger det, der anvendes af Etindros 28brugere. Miljørisikovurderingsstudier har vist, at ethinylestradiol og drospirenon kan udgøre en risiko for vandmiljøet (se pkt. 6.6).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

**Aktive filmovertrukne tabletter (lyserøde)**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Prægelatineret stivelse (majs)

Povidon K-30 (E1201)

Natriumcroscarmellose

Polysorbat 80 (E433)

Magnesiumstearat (E470b)

Tabletfilmovertræk

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talcum (E553b)

Gul jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

Sort jernoxid (E172)

**Filmovertrukne placebotabletter (hvide)**

Tabletkerne

Vandfri lactose

Povidon (E1201)

Magnesiumstearat (E470b)

Tabletfilmovertræk

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talcum (E553b)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klar til let mat, transparent PVC/PVdC-Al-blister.

Pakningsstørrelser

1×28, 3×28, 6×28 og 13×28 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3). Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Exeltis Healthcare S.L

Avda. Miralcampo No. 7

Poligono Industriale Miralcampo

Azuqueca de Henares

19200 Guadalajara

Spanien

**Repræsentant**

Exeltis Sverige AB

Strandvägen 7A

11456 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

52085

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

26. september 2014 (Etindros 21)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

21. november 2023

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)