

12. december 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Femistad, tabletter**

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

27610

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Femistad

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

**150 mikrogram/20 mikrogram**

Hver tablet indeholder 150 mikrogram desogestrel

20 mikrogram ethinylestradiol.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 58.125 mg lactose (som vandfri lactose).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**150 mikrogram/30 mikrogram**

Hver tablet indeholder 150 mikrogram desogestrel

30 mikrogram ethinylestradiol.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 58.115 mg lactose (som vandfri lactose).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

**150 mikrogram/20 mikrogram**

Hvide til off-white, runde, bikonvekse ikke-overtrukne tabletter, præget med ’141’ på den ene side og glat på den anden.

**150 mikrogram/30 mikrogram**

Hvide til off-white, runde, bikonvekse ikke-overtrukne tabletter, præget med ’142’ på den ene side og glat på den anden.

Tabletdiameter: 5,0 mm

Tablethøjde: 2,7 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Svangerskabsforebyggende.

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

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

**Hvordan indtages Femistad**

Tabletterne skal tages på ca. samme tidspunkt 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 Femistad**

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

Tabletindtagelsen skal påbegyndes på dag 1 i kvindens naturlige cyklus (dvs. på den første dag kvinden har en menstruationsblødning). Det er tilladt at påbegynde indtagelsen på dag 2-5, men i så fald tilrådes det i første cyklus samtidigt at benytte en barrieremetode 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 Femistad på dagen, efter hun har taget den sidste aktive tablet fra sin nuværende p-pillepakke (den sidste tablet, som indeholder aktive stoffer), og senest dagen efter den tabletfrie periode eller perioden med placebotabletter. Hvis kvinden bruger p-ring eller p-plaster, er det bedst at starte med Femistad på dagen, hvor p-ringen eller p-plastret fjernes. Kvinden kan også starte på den dag, hvor hun skulle have startet på en ny p-ring eller et nyt p-plaster, men ikke senere end denne dag.

*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, hvor implantatet eller indlægget fjernes; ved skift fra injektion, når næste injektion skulle være givet). I alle disse tilfælde skal kvinden rådes til samtidigt at bruge en barrieremetode i de første 7 dage af tabletindtagelsen.

*Efter abort i 1. trimester*

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

*Efter fødsel eller abort i 2. trimester*

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 samtidigt at benytte en barrieremetode i de første 7 dage af tabletindtagelsen. Har hun imidlertid allerede haft samleje, bør graviditet udelukkes, eller kvindens første menstruation afventes.

**Glemte tabletter**

Hvis kvinden har glemt tabletindtagelse i **mindre end 12 timer**, nedsættes den svangerskabsforebyggende 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 svangerskabsforebyggende 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.

Derfor 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 samtidigt. Herefter fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Samtidigt bør hun benytte en barrieremetode, f.eks. et kondom, i de næste 7 dage. Hvis samleje har fundet sted i de forudgående 7 dage, bør muligheden for graviditet overvejes. Jo flere tabletter, der glemmes og jo tættere dette sker på den månedlige tabletfrie periode, desto større er risikoen for graviditet.

*Uge 2*

Kvinden skal tage den sidst glemte tablet, så snart hun husker det, selv hvis det betyder, at hun skal tage 2 tabletter samtidigt. Herefter fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Under forudsætning af at tabletterne er taget korrekt i de 7 dage, der er gået forud for den glemte tablet, er det ikke nødvendigt at tage yderligere svangerskabsforebyggende forholdsregler. Hvis dette imidlertid ikke er tilfældet, eller hvis mere end 1 tablet er glemt, skal kvinden rådes til 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 svangerskabsforebyggende 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 samtidigt. 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, inklusive 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.

**Råd ved gastrointestinale forstyrrelser**

Ved alvorlige gastrointestinale lidelser (f.eks. opkastning og diarré), sker der muligvis ikke en fuldstændig absorption, og der bør anvendes andre svangerskabsforebyggende metoder.

Hvis man har opkastninger eller diarré indenfor 3-4 timer efter tabletindtagelse, bør der tages en ny tablet hurtigst muligt. Den nye tablet bør tages indenfor 12 timer efter den normale tid for tabletindtagning hvis muligt. Hvis der er gået længere end 12 timer, gælder forholdsreglerne angående glemte tabletter i pkt. 4.2 ’glemte tabletter’. Hvis kvinden ikke ønsker at ændre sin normale tabletindtagelse, er hun nødt til at tage de(n) nødvendig(e) ekstra tablet(ter) fra en anden blisterpakning.

**Hvordan fremskyndes eller udskydes menstruationen**

For at udskyde en menstruationsperiode, bør kvinden fortsætte med at tage en anden pakke Femistad uden en tabletfri 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 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 ønsket. 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 af desogestrel hos unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

**Indgivelsesmåde**

Til oral anvendelse

**4.3 Kontraindikationer**

Hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen bør ikke anvendes under følgende forhold: Hvis en sådan tilstand skulle opstå for første gang under p-pillebrug, skal brugen af p-piller afbrydes straks.

* Tilstedeværelse af eller risiko for venøs tromboemboli (VTE)
* Venøs tromboemboli – nuværende VTE (behandlet med antikoagulans) eller tidligere (f.eks. dyb venetrombose [DVT] eller lungeemboli [PE])
* Kendt arvelig eller erhvervet disposition for venøs tromboemboli, f.eks. APC-resistens (herunder faktor V Leiden), antitrombin-III-mangel, protein C-mangel, protein S-mangel
* Større operation med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4)
* En høj risiko for venøs tromboemboli pga. tilstedeværelse af flere risikofaktorer (se pkt. 4.4)
  + - Tilstedeværelse af eller risiko for arteriel tromboemboli (ATE)
* Arteriel tromboemboli – nuværende arteriel tromboemboli, tidligere arteriel tromboemboli (f.eks. myokardieinfarkt) eller prodromalsymptomer (f.eks. angina pectoris)
* Cerebrovaskulær sygdom – nuværende apopleksi, tidligere apopleksi eller prodromalsymptomer (f.eks. transitorisk iskæmisk attak, TIA)
* Kendt arvelig eller erhvervet disposition for arteriel tromboemboli, f.eks. hyperhomocysteinæmi og antifosfolipid-antistoffer (anticardiolipin-antistoffer, lupusantikoagulans).
* Migræne med fokale neurologiske symptomer i anamnesen.
* En høj risiko for arteriel tromboemboli pga. tilstedeværelse af flere risikofaktorer (se pkt. 4.4) eller pga. tilstedeværelse af én alvorlig risikofaktor såsom:
  + - diabetes mellitus med vaskulære symptomer
    - svær hypertension
    - svær dyslipoproteinæmi
* Nuværende pancreatitis eller tidligere pancreatitis med samtidig svær hypertriglyceridæmi.
* Nuværende eller tidligere svær leversygdom, forudsat at leverfunktions­værdierne ikke er normaliseret.
* Nuværende eller tidligere levertumorer (benigne eller maligne).
* Kendte eller mistænkte maligne tilstande som er påvirkelige af kønshormoner (f.eks. i genitialia eller mammae).
* Endometrial hyperplasi
* Udiagnosticeret vaginalblødning.
* Overfølsomhed overfor de aktive indholdsstoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Femistad 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 Femistads 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 Femistad bør seponeres.

**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. Femistad 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 Femistad, 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.**

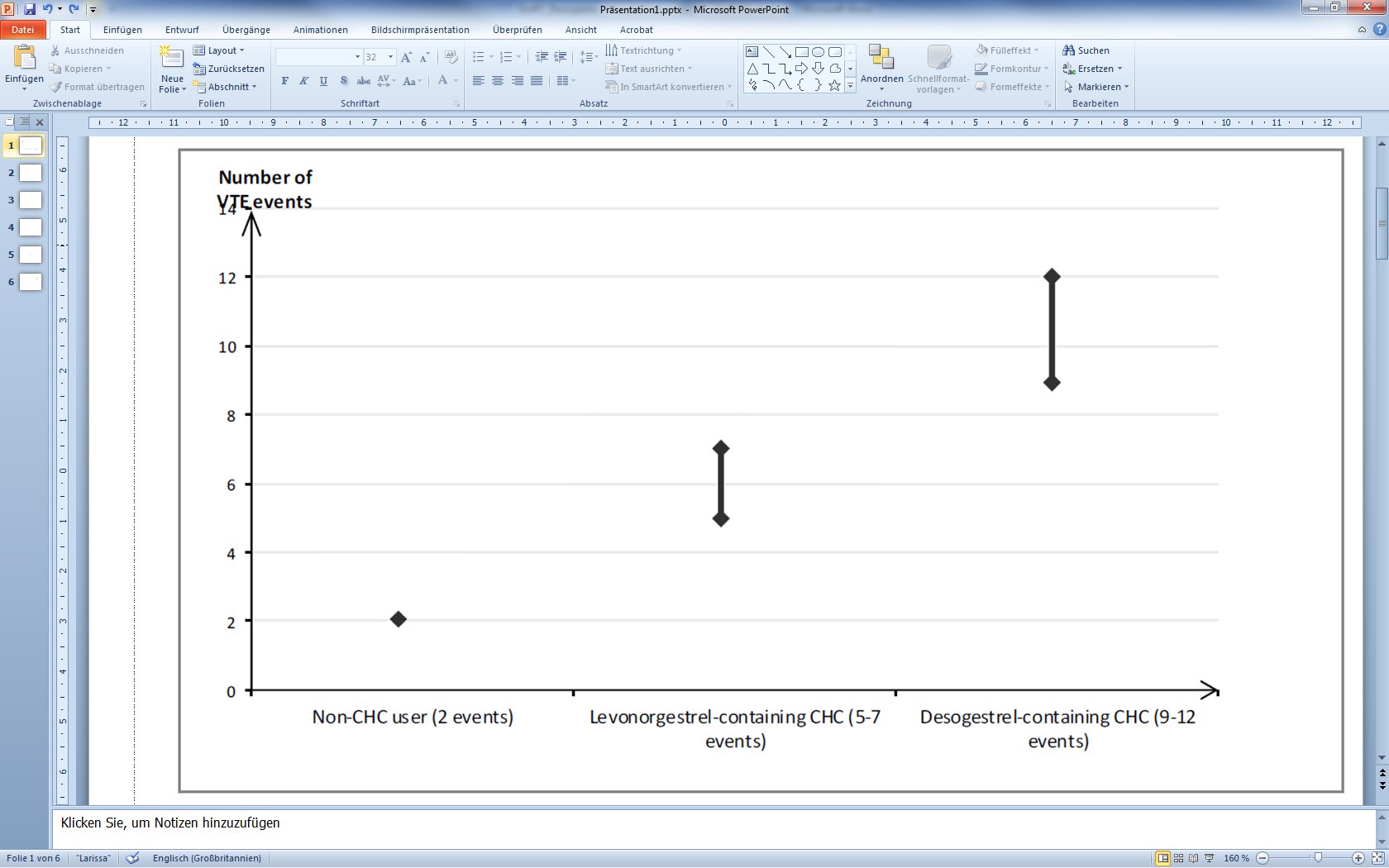
Blandt kvinder, der ikke tager et kombineret hormonelt præventionsmiddel og som ikke er gravide, vil ca. 2 ud af 10.000 udvikle en VTE i løbet af en periode på ét år. Risikoen kan imidlertid være meget større hos den enkelte kvinde, afhængigt af hendes underliggende risikofaktorer (se nedenfor).

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.

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



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

Femistad 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** | **Kommentarer** |
| 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 Femistad ikke er blevet seponeret på forhånd. |
| Positiv familieanamnese (venøs tromboemboli hos en søskende eller en forælder, især i en relativt ung alder, f.eks. før 50 år) | Hvis der er formodning om en arvelig disposition, bør kvinden henvises til en specialist med henblik på rådgivning, inden der træffes beslutning om anvendelse af et kombineret hormonelt præventionsmiddel. |
| Andre helbredstilstande forbundet med VTE | Cancer, systemisk lupus erythematosus, hæmolytisk-uræmisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsygdom (Crohns sygdom eller ulcerativ colitis) og seglcelleanæmi |
| Stigende alder | Især over 35 år |

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

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

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

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

Symptomer på dyb venetrombose (DVT) kan omfatte:

- unilateral hævelse af benet og/eller foden eller langs en vene i benet;

- smerte eller ømhed i benet, som muligvis kun mærkes, når personen står eller

går;

- øget varme i det pågældende ben; rød eller misfarvet hud på benet.

Symptomer på lungeemboli (PE) kan omfatte:

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

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

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

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

**Risiko for arteriel tromboemboli (ATE)**

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

**Risikofaktorer for ATE**

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

**Tabel: Risikofaktorer for ATE**

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

**Symptomer på ATE**

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

Symptomer på en cerebrovaskulær hændelse kan omfatte:

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

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

Symptomer på myokardieinfarkt kan omfatte:

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

*Tumorer*

Epidemiologiske studier indikerer, at langtidsbrug af p-piller (> 5 år) giver en yderligere øget risiko for livmoderhalskræft. Men det er stadig uklart, i hvilken udstrækning dette fund kan være påvirket af andre faktorer som seksuel adfærd og human papillomavirus (HPV).

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 tilfælde af brystkræft hos nuværende og tidligere p-pillebrugere lille i forhold til den samlede risiko for brystkræft. 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 som differentialdiagnose, når der optræder stærke smerter i øvre abdomen, ved leverforstørrelse eller ved tegn på intraabdominal blødning hos kvinder, som anvender p-piller.

Ved brug af højdosis p-piller (50μg ethinylestradiol) reduceres risikoen for endometrie- og æggestokskræft. Om dette også gælder lavdosis p-piller er endnu ikke bekræftet.

*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 er en umiddelbar seponering af p-pillerne begrundet. En sammenhæng mellem brug af p-piller og klinisk forhøjet blodtryk er ikke fastslået. Hvis en allerede eksisterende hypertension, forhøjede blodtryksværdier eller et signifikant øget niveau af blodtrykket ikke reagerer på antihypertensiv behandling under p-pillebrug, bør p-pillerne seponeres. Hvor det skønnes hensigtsmæssigt, kan p-pillebehandlingen genoptages, hvis normale blodtryksværdier kan opnås med 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 inducere eller forværre symptomer på hereditært og erhvervet angioødem.

Akutte eller kroniske forstyrrelser af leverfunktionen kan nødvendiggøre ophør af p-pillebrug, indtil leverfunktionsværdierne er normaliserede. Tilbagefald af kolestatisk gulsot og eller kolestaserelateret pruritus, som indtrådte under graviditet eller under tidligere brug af kønshormoner, nødvendiggør ophør af p-pillebrug.

Selvom p-piller kan have en indvirkning på den perifere insulinresistens og glucosetolerance, er der intet, der tyder på, at det er nødvendigt at ændre det terapeutiske regime hos diabetiske kvinder, som bruger lavdosis p-piller (indeholdende <0.05 mg ethinylestradiol). Kvinder med diabetes bør dog overvåges nøje i begyndelsen af p-pillebrugen.

Nedtrykthed og depression er velkendte bivirkninger ved hormonelle præventionsmidler (se pkt. 4.8). Depression kan være alvorligt og er en velkendt risikofaktor for selvmordadfærd og selvmord. Kvinder bør rådes til at kontakte deres læge, hvis de oplever humørsvingninger og depressive symptomer, herunder kort tid efter behandlingsstart.

Forværring af endogen depression, af epilepsi, af Crohns sygdom og af ulcerøs colitis er blevet rapporteret under anvendelse af p-piller.

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.

Femistad indeholder laktose. Patienter med sjælden, arvelig galactoseintolerans, lactasemangel (Total lactase deficiency) eller glucose- og galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

**Lægeundersøgelse/konsultation**

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

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 (pkt. 4.5.).

Naturlægemidler der indeholder perikon (Hypericum perforatum) bør ikke anvendes når man tager Femistad på grund af risikoen for nedsat plasmakoncentration og reduceret klinisk effekt af Femistad (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-hormonelle 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.

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

Bemærk: ordinationsoplysninger om samtidig brug af anden medicin bør konsulteres for at identificere potentielle interaktioner.

**Indflydelse af andre lægemidler på Femistad**

Interaktioner mellem p-piller og andre lægemidler kan lede til gennembrudsblødning og/eller svigtende svangerskabsforebyggelse. De følgende interaktioner er blevet rapporteret i litteraturen.

Levermetabolisme

Der kan forekomme interaktioner med lægemidler, der inducerer mikrosomale enzymer, hvilket kan resultere i forhøjet clearance af kønshormon (f.eks. hydantoiner (f.eks. phenytoin), barbiturater, primidon, carbamazepin, rifampicin, rifabutin, bosetan og HIV-lægemidler (f.eks. ritonavir, nevirapin og nelfinavir) og muligvis også oxcarbazepin, modafinil, topirimat, felbamat, griseofulvin og produkter indeholdende naturmedicinen prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*)). Også ikke-nukleoside reverset transcriptase hæmmere (f.eks. nevirapin og efavirenz), kan påvirke levermetabolismen. Maksimal enzyminduktion ses generelt ikke i 2-3 uger, men kan vedvare i mindst 4 uger efter ophør af behandlingen.

Interferens med den enterohepatiske cirkulation

Præventionssvigt er også blevet rapporteret med antibiotika, såsom penicilliner og tetracykliner. Mekanismen af denne effekt er ikke klarlagt.

Håndtering

Kvinder i kortvarig behandling med nogle af ovennævnte lægemidler eller enkelte aktive stoffer (lægemidler, der inducerer leverenzymer) udover rifampicin bør midlertidigt benytte en barrieremetode samtidigt med p-pillerne, dvs. under den samtidige medicinering og 7 dage efter ophøret af denne. Når der anvendes mikrosomale enzymfremmende stoffer (f.eks. rifampicin) bør barrieremetoden anvendes sammen med p-pillerne i den periode, hvor medicinen gives samtidig og i 28 dage efter ophør af behandlingen.

I tilfælde af langtidsbehandling med lægemidler, der inducerer leverenzymer, anbefales det, at der anvendes en anden ikke-hormonel form for antikonception. Kvinder i behandling med antibiotika (med undtagelse af rifampicin og griseofulvin, som også virker som mikrosomal enzymfremmende lægemidler) skal bruge en barrieremetode indtil 7 dage efter ophør med denne medicin. Hvis perioden med barrieremetoden strækker sig ud over antallet af tabletter i p-pillepakken, skal kvinden påbegynde den næste p-pillepakke uden at holde den normale tabletfrie periode.

**Indflydelse af Femistad på andre lægemidler**

P-piller kan påvirke metabolismen af visse andre aktive stoffer. Derfor kan plasma- og vævskoncentrationer enten stige (f.eks. cyclosporin) eller falde (f.eks. lamotrigin).

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 Femistad skifte til en alternativ præventionsmetode (f.eks. kontraception, der kun indeholder gestagen,eller ikke-hormonelle metoder) inden de starter behandling med disse lægemiddelkombinationregimer. Brug af Femistad kan genoptages 2 uger efter afslutningen af behandlingen med disse lægemiddelkombinationregimer.

Laboratorieprøver

Brugen af steroider som antikonception kan have indvirkning på resultaterne af visse laboratorieprøver, inklusive biokemiske parametre for lever-, thyroidea-, binyre- og nyrefunktionen; plasmaniveauer for (transport)-proteiner, f.eks. kortikosteroidbindende globulin og lipid/lipoproteinfraktioner; parametre for kulhydrat­metabolisme og parametre for koagulation og fibrinolyse. Ændringerne ligger sædvanligvis inden for det normale måleområde.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

**Graviditet**

Femistad er ikke indiceret under graviditet.

Hvis graviditet forekommer under brug af Femistad, skal indtagelse af tabletterne stoppes omgående. Omfattende epidemiologiske studier har dog hverken vist en øget risiko for fødsels­defekter hos børn født af kvinder, som tog p-piller før graviditeten eller en teratogen virkning ved uforvarende indtagelse af p-piller under graviditeten.

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

**Amning**

Amningen kan blive påvirket af p-piller, eftersom de kan nedsætte mængden og ændre sammensætningen af brystmælken. Brugen af p-piller bør derfor generelt ikke anbefales, førend den ammende moder har afvænnet barnet fuldstændigt. Små mængder af steroider fra p-piller og/eller deres metabolitter kan blive udskilt med mælken under p-pillebrug, men der er ikke evidens for at dette påvirker barnets helbred.

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

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget studier over effekten på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der er ikke observeret indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner hos p-pillebrugere.

**4.8 Bivirkninger**

Meget almindelige (≥1/10)

Almindelige (≥1/100 til ≤1/10)

Ikke almindelige (≥1/1.000 til ≤1/100)

Sjældne (≥ 1/10000 til < 1/1.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndværende data)

For alvorlige bivirkninger hos p-pillebrugere se pkt. 4.4.

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 med alle p-piller kan der forekomme ændringer i blødningsmønsteret, især i de første måneder. Dette kan være ændringer i blødningsfrekvens (fraværende, mindre, oftere, eller vedvarende), intensitet (reduceret eller forøget) eller varighed.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan­klasser** | **Meget almindelig (≥1/10)** | **Almindelig (>1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig (>1/1.000 til < 100)** | **Sjælden (<1/1.000)** | **Ikke kendt** |
| Infektioner og infestationer |  |  |  | Vaginal candidisis |  |
| Immunsystemet |  |  |  | Overfølsomhedsreaktioner | Forværring af symptomer på hereditært eller erhvervet angioødem. |
| Metabolisme og ernæring |  |  | Væskeretention |  |  |
| Psykiske forstyrrelser |  | Nedtrykthed  Humørsvingninger | Nedsat libido | Øget libido |  |
| Nervesystemet |  | Hovedpine Svimmelhed Nervøsitet | Migræne |  |  |
| Øjne |  |  |  | Intolerance over for kontaktlinser |  |
| Øre og labyrint |  |  |  | Otosklerose |  |
| Vaskulære sygdomme |  | Hypertension |  | Tromboemboli |  |
| Mave- tarmkanalen |  | Kvalme  Mavesmerter | Opkastninger  Diarre |  |  |
| Hud og subkutane væv |  | Acne | Udslæt  Urticaria | Erythema nodosum  Erythema  multiforme  Pruritus  Alopeci |  |
| Det reproduktive system og mammae | Uregelmæssig blødning | Amenoré  Brystsmerter Brystspændinger  Metrorrhagi | Brystforstørrelse | Vaginal sekretion Brystsekretion |  |
| Undersøgelser | Vægtstigning |  |  | Vægttab |  |

Følgende alvorlige bivirkninger er rapporteret hos kvinder, der bruger p-piller, og er diskuteret i pkt. 4.4:

* Hypertension
* Hormonafhængige tumorer (f.eks. levertumorer, brystkræft)
* Optræden eller forværring af tilstande, for hvilke der ikke er etableret nogen sammenhæng med p-piller:

Chron's sygdom, colitis ulcerosa, epilepsi, migræne, endometriose, uterin myom, porfyri, systemisk lupus erythematosus, herpes gestationis i graviditeten, Sydenhams chorea, hæmolytisk uræmisk syndrom, kolestatisk gulsot

* Chloasma
* Akut eller kronisk forstyrrelse af leverfunktionen kan nødvendiggøre seponering af p-piller, indtil værdierne for leverfunktionen er vendt tilbage til normalen.
* Hos kvinder med arveligt angioødem kan eksogene østrogener fremkalde eller forværre symptomerne for angioødem.

Frekvensen af diagnosen brystcancer er meget let forøget blandt p-pillebrugere. Da brystcancer er sjælden hos kvinder under 40 år, er den forhøjede værdi lille i forhold til den generelle risiko for brystcancer. Årsagssammenhængen med p-pillebrug er ukendt. For yderligere information, se punkt 4.3 og 4.4.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

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

**4.9 Overdosering**

Der har endnu ikke været erfaring med overdosering af Femistad. På basis af generel erfaring med p-piller kan symptomerne ved overdosering muligvis være: kvalme, opkastning og hos unge piger svag vaginalblødning. Der er ikke modgift, og videre 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 svangerskabsforebyggende virkning er baseret på samtidig virkning af forskellige faktorer, hvoraf den vigtigste er hæmning af ovulation og ændringer i den cervikale sekretion. I det største multicenterstudie (n=23.258 cykler) er det ukorrigerede Pearl Index anslået til 0,1 (95 % konfidensinterval 0,0-0,3). Ydermere rapporterede 4,5 % af kvinderne om udeblivelse af blødning og 9,2 % rapporterede om forekomst af uregelmæssige blødninger efter 6 behandlingscykler.

Femistad er p-piller med ethinylestradiol og gestagenet desogestrel.

Ethinylestradiol er et velkendt syntetisk østrogen.

Desogestrel er et syntetisk gestagen. Efter oral administration har det en stærk ægløsnings­hæmmende aktivitet.

*Pædiatrisk population*

Der er ingen kliniske data på effekt og sikkerhed hos unge under 18 år.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Desogestrel

*Absorption*

Efter oral indtagelse af Femistad absorberes desogestrel hurtigt og omdannes til 3-keto-desogestrel. Maksimal plasmakoncentration opnås efter 1,5 timer. Den absolutte biotilgængelighed af 3-keto-desogestrel er 62-81 %.

*Distribution*

3-keto-desogestrel er bundet 95,5-99 % til plasmaproteinerne, hovedsageligt albumin og SHBG (seksualhormonbindende-globulin). Den ethinylestradiol-inducerede stigning i SHBG påvirker både mængden af bindinger og distribution af 3-keto-desogestrel i plasmaproteiner. Som konsekvens af dette vil koncentrationen af 3-keto-desogestrel stige langsomt under behandling, indtil steady state opnås indenfor 3-13 dage.

*Biotransformation*

Fase-1-metabolismen af desogestrel inkluderer cytokrom P-450-katalyseret hydroxylering og efterfølgende hydrogenering ved C3. Den aktive metabolit 3-keto-desogestrel reduceres yderligere, og nedbrydningsprodukterne konjugeres til sulfat og glukuronider. Dyreforsøg viser, at det entero-hepatiske kredsløb ikke har betydning for gestagenaktiviteten af desogestrel.

*Elimination*

3-keto-desogestrel elimineres med en halveringstid på ca. 31 timer (24-38 timer), plasmaclearance varierer fra 5,0-9,5 l/time. Desogestrel og dets metabolitter elimineres via urinen og afføringen, enten som frie steroider eller konjugerede. Forholdet mellem elimination i urinen og i afføringen er 1,5:1.

*Steady state tilstand*

I steady state tilstanden er serumniveauet af 3-keto-desogestrel forhøjet med to til tre gange.

Ethinylestradiol

*Absorption*

Ethinylestradiol bliver hurtigt absorberet, og maksimalt plasmaniveau nås efter 1,5 timer. Som konsekvens af præsystemisk konjugation og first-pass metabolisme er den absolutte biotilgængelighed 60 %. Arealet under kurven og Cmax forventes at stige lidt over tid.

*Distribution*

Ethinylestradiol er 98,8 % bundet til plasmaprotein, næsten udelukkende til albumin.

*Biotransformation*

Ethinylestradiol undergår præsystemisk konjugering både i slimhinden, tyndtarmen og leveren. Hydrolyse af de direkte ethinylestradiolkonjugater ved hjælp af tarmfloraen giver ethinylestradiol, som kan reabsorberes, og et entero-hepatisk kredsløb er hermed etableret. Den primære proces for ethinylestradiolmetabolismen er cytokrom P-450-medieret hydroxylering, hvor de primære metabolitter er 2-OH-EE og 2-metoxy-EE. 2-OH-EE bliver videre metaboliseret til kemiske reaktive metabolitter.

*Elimination*

Ethinylestradiol forsvinder fra plasmaet med en halveringstid på ca. 29 timer (26-33 timer), plasma clearance varierer fra 10-30 l/time. Ethinylestradiols konjugater og metabolitter udskilles via urinen og afføringen (forholdet 1:1).

*Steady state tilstand*

Steady state tilstand opnås efter 3 til 4 dage, når serumstofniveauet er ca. 30 til 40 % højere end efter administration af en enkelt dosis.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Toksikologiske undersøgelser har ikke vist anden effekt end den, der kan forklares ud fra den hormonelle profil for Femistad.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactose

Kartoffelstivelse

Povidon (E1201)

Stearinsyre (E570)

α-Tocopherol

Silica, kolloid (E551)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares over 25 °C.

Opbevares i original emballage for at beskytte mod fugt og lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klart, gennemsigtigt tryk-ud blisterkort af PVC/PVDC-Al med 21 tabletter pr. kalenderblisterkort.

Hvert blisterkort er pakket i en trilamineret aluminiumpose med eller uden 2 g tørremiddel.

Blisterkortene ligger i pakker indeholdende 1×21, 3×21, 6×21 eller 13×21 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Se pkt. 4.2.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

PharmaCoDane ApS

Marielundvej 46 A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

150/20 mikrogram 48081

150/30 mikrogram 48082

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. januar 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

12. december 2022

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)