

18. april 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Kosidina, tabletter**

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

29500

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Kosidina

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

75/20 mikrogram: Hver tablet indeholder 0,075 mg (svarende til 75 mikrogram) gestoden og 0,020 mg (svarende til 20 mikrogram) ethinylestradiol.

75/30 mikrogram: Hver tablet indeholder 0,075 mg (svarende til 75 mikrogram) gestoden og 0,030 mg (svarende til 30 mikrogram) ethinylestradiol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 59,12 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

75/20 mikrogram: Runde, hvide tabletter med en diameter på cirka 5,7 mm. Tabletterne er præget med et *'C'* på den ene side og *'34'* på den anden side.

75/30 mikrogram: Runde, hvide tabletter med en diameter på cirka 5,7 mm. Tabletterne er præget med et *'C'* på den ene side og *'33'* på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Oral svangerskabsforebyggelse.

Ved beslutning om at ordinere Kosidina skal der tages højde for den enkelte kvindes aktuelle risikofaktorer, især hvad angår venøs tromboemboli (VTE), og for risikoen for VTE med Kosidina sammenlignet med andre hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen (se pkt. 4.3 og 4.4).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Sådan skal Kosidina tages*

Tabletterne skal tages hver dag på omtrent det samme tidspunkt i den rækkefølge, der er vist på blisterkortet. Hvis det er nødvendigt, kan de indtages med lidt væske. Der skal tages én tablet om dagen i 21 dage. Hvert efterfølgende blisterkort skal påbegyndes efter en 7-dages tabletfri periode, hvor bortfaldsblødningen vil indtræde. Denne blødning starter som regel på 2. eller 3. dag efter indtagelse af den sidste tablet og stopper måske ikke, før der startes på det næste blisterkort.

*Sådan påbegyndes indtagelse af Kosidina*

*Ingen forudgående brug af hormonelle kontraceptiva inden for den sidste måned*

Kvinden skal starte med at tage tabletterne på den første dag i hendes naturlige cyklus (dvs. på den første dag, hvor hun har sin naturlige menstruationsblødning). Kvinden kan også starte med at tage tabletterne på dag 2-5, men i så tilfælde anbefales det, at der også anvendes en barrieremetode i de første 7 dage med indtagelse af tabletterne i den første cyklus.

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

Kvinden bør starte med at tage Kosidina dagen efter indtagelse af den sidste aktive tablet i hendes tidligere p-pillepakke - og ikke senere end dagen efter den sædvanlige tabletfri periode eller den sidste placebotablet af hendes tidligere p-piller. Hvis kvinden har brugt en p-ring eller et p-plaster, skal hun helst starte med at tage Kosidina den dag, hvor p-ringen eller p-plasteret fjernes, og senest når hun skulle have haft næste p-ring eller p-plaster.

*Ved skift fra et præparat med gestagen alene (minipiller, injektion, implantat eller en spiral, der frigiver gestagen)*

Kvinden kan skifte fra minipiller på en hvilken som helst dag. Hun bør tage den første tablet dagen efter en hvilken som helst tablet i pakken med minipiller. Ved skift fra implantat eller spiral bør kvinden starte med at tage Kosidina den dag, hvor implantatet fjernes. Hvis hun skifter fra injektioner, bør hun starte på Kosidina den dag, hvor hun skulle have haft næste injektion. I alle disse tilfælde skal kvinden rådes til også at bruge en barrieremetode i de første 7 dage, hvor hun tager p-pillerne.

*Efter en abort i første trimester*

Kvinden kan starte med at tage p-pillerne med det samme. Hvis hun gør det, behøver hun ikke at anvende anden prævention.

*Efter en fødsel eller en abort i andet trimester*

Se pkt. 4.6 vedrørende ammende kvinder.

Kvinder, der ikke ammer, eller som har aborteret i andet trimester, bør rådes til at begynde at tage tabletterne på dag 21-28 efter fødslen eller aborten. Hvis hun starter senere, bør hun rådes til også at anvende en barrieremetode i de første 7 dage, hvor hun tager p-pillerne. Hvis hun allerede har haft samleje, skal muligheden for graviditet udelukkes, før hun begynder at tage p-pillerne, eller hun skal vente på sin første menstruation.

*Glemte tabletter*

Hvis det er mindre end 12 timer siden, at tabletten skulle være taget, er den svangerskabsforebyggende virkning ikke nedsat. Kvinden skal tage tabletten, så snart hun kommer i tanker om det og derefter tage resten af tabletterne, som hun plejer.

Hvis det er mere end 12 timer siden, at tabletten skulle være taget, kan den svangerskabsforebyggende virkning være nedsat. Følgende regler kan være nyttige i forbindelse med glemte tabletter.

1. Tabletindtagelsen skal aldrig afbrydes i mere end 7 dage.
2. Det kræver 7 dage med uafbrudt tabletindtagelse at opnå tilstrækkelig suppression af hypothalamus-hypofyse-ovarie-aksen. Følgende råd kan derfor gives i daglig praksis:

*Uge 1*

Kvinden skal tage den sidste glemte tablet, så snart hun kommer i tanker om det, også selvom det betyder, at hun skal tage 2 tabletter samtidigt. Herefter skal hun fortsætte med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. I de næste 7 dage skal hun samtidig bruge en barrieremetode, f.eks. kondom. Hvis hun har haft samleje i løbet af de sidste 7 dage, skal hun overveje muligheden for, at hun kan være gravid. Jo flere tabletter, kvinden glemmer, og jo tættere det sker på den månedlige tabletfrie periode, jo højere er risikoen for graviditet.

*Uge 2*

Kvinden skal tage den sidste glemte tablet, så snart hun kommer i tanker om det, også selvom det betyder, at hun skal tage 2 tabletter samtidigt. Herefter skal hun fortsætte med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Hvis hun har taget tabletterne korrekt i de 7 dage, der går forud for forglemmelsen, behøver hun ikke at tage andre svangerskabsforebyggende forholdsregler. Hvis hun ikke har taget tabletterne korrekt, eller hvis hun har glemt mere end 1 tablet, skal hun anvende en barrieremetode, dvs. kondom, i de næste 7 dage.

*Uge 3*

Risikoen for nedsat beskyttelse er overhængende på grund af den kommende tabletfri periode. Det er dog muligt at forhindre nedsættelsen af den svangerskabsforebyggende virkning ved at justere indtagelsen af tabletter.

Hvis kvinden følger en af følgende to metoder, behøver hun ikke at tage andre svangerskabsforebyggende forholdsregler, forudsat at hun havde taget tabletterne korrekt i de 7 dage, der gik forud for forglemmelsen. I modsat fald bør kvinden rådes til at følge den første af de to metoder og samtidig bruge en barrieremetode, dvs. kondom, i de næste 7 dage.

1. Kvinden skal tage den sidste glemte tablet, så snart hun kommer i tanker om det, også selvom det betyder, at hun skal tage 2 tabletter samtidigt. Herefter skal hun fortsætte med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Hun skal begynde på det næste blisterkort umiddelbart efter, at hun tog den sidste tablet i det aktuelle blisterkort; altså uden pause imellem blisterkortene. Kvinden vil sandsynligvis ikke få sin menstruation før afslutningen af det andet blisterkort, men hun kan få plet- eller bortfaldsblødning på de dage, hvor hun tager tabletterne.
2. Kvinden kan også rådes til at stoppe med at tage tabletter fra det aktuelle blisterkort. I så tilfælde skal hun holde en pause uden tabletter på op til 7 dage, inklusive de dage hvor hun glemte at tage tabletter, og herefter fortsætte med det næste blisterkort.

Hvis kvinden har glemt tabletterne og efterfølgende ikke får sin menstruation i den første normale tabletfri periode, skal hun overveje muligheden for, at hun kan være gravid.

*Råd i tilfælde af gastrointestinale forstyrrelser*

I tilfælde af svære gastrointestinale forstyrrelser (f.eks. opkastning eller diarré) vil tabletterne eventuelt ikke være fuldstændigt absorberet, og der bør tages yderligere svangerskabsforebyggende forholdsregler. I tilfælde af opkastning 3-4 timer efter indtagelse af en tablet, bør der tages en ny tablet (erstatning) så hurtigt som muligt. Den nye tablet bør om muligt tages senest 12 timer efter det sædvanlige tidspunkt for tabletindtagelse. Hvis der er gået mere end 12 timer, gælder rådet vedrørende glemte tabletter i pkt. 4.2. Hvis kvinden ikke ønsker at ændre sin sædvanlige tidsplan for indtagelse af tabletter, skal hun tage den/de ekstra tablet/tabletter fra et andet blisterkort.

*Sådan udsættes bortfaldsblødning*

For at udsætte en bortfaldsblødning skal kvinden fortsætte med et nyt blisterkort med Kosidina uden en tabletfri periode. Udsættelsen kan vare så længe som ønsket indtil afslutningen af det andet blisterkort. Under udsættelsen kan kvinden opleve gennembrudsblødning eller pletblødning. Efter den sædvanlige tabletfrie periode på 7 dage skal hun genoptage den regelmæssige indtagelse af Kosidina.

Hvis kvinden ønsker at flytte sin menstruation til en anden ugedag, end hun er vant til med den nuværende tidsplan, kan hun rådes til at afkorte den næste tabletfrie periode med så mange dage, som hun ønsker. Jo kortere periode, jo højere er risikoen for, at kvinden ikke får en bortfaldsblødning og vil opleve gennembrudsblødning og pletblødning under brugen af det efterfølgende blisterkort (som det er tilfældet, når en bortfaldsblødning udsættes).

**Børn og unge**

Kosidina er kun indiceret efter menarche.

Administration

Oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

Hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen (CHC) må ikke anvendes i følgende tilfælde. Hvis et sådant forhold skulle opstå for første gang under p-pillebrug, skal brugen af p-piller straks afbrydes.

* + Tilstedeværelse af eller risiko for venøs tromboemboli (VTE)
* Venøs tromboemboli – aktuel VTE (på antikoagulantia) eller tidligere (f.eks. dyb venetrombose [DVT] eller lungeemboli [LE])
* Arvelig eller erhvervet disposition for venøs tromboemboli, såsom APC-resistens, (inklusive Factor V Leiden), antitrombin-III-mangel, protein C-mangel, protein S-mangel
* Større kirurgiske indgreb med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4)
* Høj risiko for venøs tromboemboli som følge af tilstedeværelse af flere risikofaktorer (se pkt. 4.4)
* Tilstedeværelse af eller risiko for arteriel tromboemboli (ATE)
* Arteriel tromboemboli – aktuel arteriel tromboemboli, tidligere arteriel tromboemboli (f.eks. myokardieinfarkt) eller prodromale tilstande (f.eks. angina pectoris)
* Cerebrovaskulær sygdom – aktuelt slagtilfælde, tidligere slagtilfælde eller prodromale tilstande (f.eks. transitorisk iskæmisk attak, TIA)
* Arvelig eller erhvervet disposition for arteriel tromboemboli, såsom hyperhomocysteinæmi og antiphospholipid-antistoffer (anticardiolipin-antistoffer, lupus antikoagulant).
* Migræne med fokale neurologiske symptomer i anamnesen.
* Høj risiko for arteriel tromboemboli som følge af flere risikofaktorer (se pkt. 4.4) eller tilstedeværelse af én alvorlig risikofaktor, såsom:

- diabetes mellitus med vaskulære symptomer

- alvorlig hypertension

- alvorlig dyslipoproteinæmi

* Konstaterede eller formodede maligne tilstande relateret til kønshormoner (f.eks. i kønsorganerne eller brystet)
* Aktuelle eller tidligere alvorlige leverforstyrrelser, såsom abnorme leverfunktionstest
* Aktuelle eller tidligere benigne eller maligne levertumorer
* Udiagnosticeret vaginalblødning
* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kosidina 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 en eller flere af nedenfor nævnte tilstande eller risikofaktorer er til stede, bør Kosidinas velegnethed drøftes med kvinden.

I tilfælde af forværring eller første indtræden af en eller flere af disse tilstande eller risikofaktorer bør kvinden rådes til at kontakte lægen med henblik på at fastlagt, om hun kan fortsætte med at bruge Kosidina eller ej.

I tilfælde af formodet eller bekræftet VET eller ATE bør CHC seponeres. Hvis der startes antikoagulerende behandling, bør der iværksættes alternativ kontraception, idet antikoagulerende behandling (coumariner) er forbundet med teratogenicitet.

**Risiko for venøs tromboemboli (VTE)**

Brugen af en hvilken som helst type hormonelt kontraceptivum af kombinationstypen (CHC) øger risikoen for venøs tromboemboli (VTE) sammenlignet med ingen brug. **Præparater indeholdende levonorgestrel, norgestimat eller norethisteron er forbundet med den laveste risiko for VTE. Dette risikoniveau kan være op til to gange højere med andre præparater, såsom Kosidina. Der bør kun træffes beslutning om at bruge et andet præparat end det med den laveste risiko for VTE efter drøftelser med kvinden for at sikre, at hun forstår risikoen for VTE med Kosidina, og hvordan hendes aktuelle risikofaktorer påvirker denne risiko, og at hendes risiko for VTE er højest i det første år, hvor hun bruger præparatet.**

**Der er også en vis evidens for, at risikoen stiger efter genopstart af CHC efter en pause på 4 uger eller mere.**

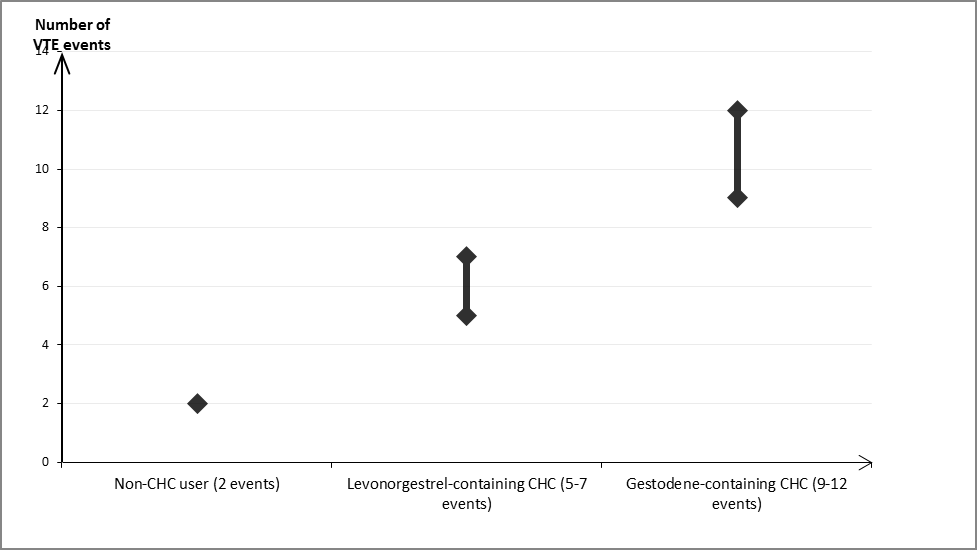
Blandt kvinder, der ikke bruger CHC, og som ikke er gravide, vil cirka 2 ud af 10.000 udvikle VTE i løbet af et år. Risikoen kan dog være meget højere hos den enkelte kvinde, afhængigt af hendes underliggende risikofaktorer (se nedenfor).

Det estimeres1, at mellem 9 og 12 ud af 10.000 kvinder, der bruger CHC indeholdende gestoden, vil udvikle en VTE i løbet af et år; til sammenligning er antallet cirka 62 blandt kvinder, der bruger CHC indeholdende levonorgestrel.

I begge tilfælde er antallet af VTE'er pr. år lavere end det forventede antal i forbindelse med graviditet eller i postpartumperioden.

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

**Antal VTE-hændelser pr. 10.000 kvinder på et år**



**Ingen brug af CHC   
(2 hændelser)**

**Levonorgestrelholdig CHC   
(5-7 hændelser)**

**Gestodenholdig CHC   
(9-12 hændelser)**

14

12

10

8

6

4

2

0

**Antal VTE-hændelser**

I ekstremt sjældne tilfælde er der rapporteret om trombose i andre blodkar, f.eks. hepatiske, mesenterielle, renale eller retinale vener og arterier, hos CHC-brugere.

1 Disse incidenser er estimeret på baggrund af de samlede epidemiologiske studiedata ved brug af relative risici for de forskellige produkter sammenlignet med CHC'er indeholdende levonorgestrel.

2 Intervalmidtpunkt på 5-7 pr. 10.000 kvindeår, baseret på en relativ risiko for CHC'er indeholdende levonorgestrel kontra ingen brug på cirka 2,3 til 3,6.

**Risikofaktorer for VTE**

Risikoen for venøse tromboemboliske komplikationer hos CHC-brugere kan stige betydeligt hos kvinder med yderligere risikofaktorer, især i tilfælde af multiple risikofaktorer (se tabel).

Kosidina er kontraindiceret hos kvinder med multiple risikofaktorer, der udsætter hende for en høj risiko for venetromboser (se pkt. 4.3). Hvis en kvinde har mere end én risikofaktor, er det muligt, at risikostigningen er større end summen af de individuelle risikofaktorer - i så tilfælde bør kvindens samlede risiko for VTE tages i betragtning. Hvis benefit-/riskforholdet vurderes at være negativt, må der ikke ordineres CHC (se pkt. 4.3).

**Tabel: Risikofaktorer for VTE**

|  |  |
| --- | --- |
| **Risikofaktor** | **Kommentar** |
| Fedme (BMI over 30 kg/m2). | Risikoen øges betydeligt i takt med stigende BMI. Det er særligt vigtigt at tage højde herfor, hvis der også er andre risikofaktorer til stede. |
| Længerevarende immobilisering, større kirurgiske indgreb, enhver kirurgi i ben eller bækken, neurokirurgi eller større traume.  Bemærk: Midlertidig immobilisering inklusive flyrejser > 4 timer kan også udgøre en risikofaktor for VTE, især hos kvinder med andre risikofaktorer. | I disse situationer tilrådes det, at kvinden ophører med at bruge p-plastret/p-pillen/p-ringen (mindst 4 uger før operationen i tilfælde af planlagt operation) og ikke genoptager brugen før 2 uger efter fuldstændig remobilisering. Der bør anvendes en anden kontraceptionsmetode for at undgå uønsket graviditet.  Antitrombotisk behandling bør overvejes, hvis  Kosidina ikke er blevet seponeret i forvejen. |
| Positiv familiær anamnese (venøs tromboemboli hos en søster, bror eller forælder i en forholdsvis tidlig alder, f.eks. inden 50 års-alderen). | Hvis der er mistanke om arvelig disposition, bør kvinden henvises til en specialist for at blive rådgivet, inden hun beslutter sig for at bruge nogen form for CHC. |
| Andre medicinske tilstande, der er forbundet med VTE. | Cancer, systemisk lupus erythematosus, hæmolytisk uræmisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsygdom (Crohns sygdom eller ulcerøs colitis) og seglcellesygdom. |
| Stigende alder. | Særligt hos patienter over 35 år. |

Der er ingen konsensus med hensyn til, hvorvidt åreknuder og overfladisk tromboflebitis muligvis kan spille en rolle i forbindelse med indtrædelse eller progression af venetrombose.

Der skal tages højde for den øgede risiko for tromboemboli under graviditet, og i særdeleshed i de første 6 uger efter fødslen (se pkt. 4.6 for at få oplysninger om graviditet og amning).

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

Kvinden bør rådes til at søge akut lægehjælp og informere lægen om, at hun bruger CHC, hvis hun får symptomer.

Symptomerne på dyb venetrombose (DVT) kan omfatte:

* unilateral hævelse i benet og/eller foden eller langs en vene i benet
* smerter eller ømhed i benet, som hun eventuelt kun kan mærke, når hun står eller går
* varme i det berørte ben, rød eller misfarvet hud på benet.

Symptomerne på lungeemboli (LE) kan omfatte:

* pludselig indtræden af uforklarlig stakåndethed eller hurtigt åndedræt
* pludselig hoste, som kan være forbundet med hæmoptyse
* skarpe brystsmerter
* alvorlig omtumlethed eller svimmelhed
* hurtig eller uregelmæssig puls.

Visse af disse symptomer (f.eks. stakåndethed og hoste) er uspecifikke og kan mistolkes som mere almindelige eller mindre alvorlige hændelser (f.eks. luftvejsinfektioner).

Andre tegn på vaskulær okklusion kan omfatte: pludselig smerte, hævelse og svagt blå misfarvning af en ekstremitet.

Hvis okklusionen sker i øjet, kan symptomerne variere fra sløret syn, der ikke er ledsaget af smerter, som kan progrediere til synstab. Undertiden kan synstabet indtræde næsten øjeblikkeligt.

**Risiko for arteriel tromboemboli (ATE)**

I epidemiologiske studier er brug af CHC'er blevet forbundet med en øget risiko for arteriel tromboemboli (myokardieinfarkt) eller for cerebrovaskulære hændelser (transitorisk iskæmisk attak, slagtilfælde). Arterielle tromboemboliske hændelser kan være fatale.

**Risikofaktorer for ATE**

Risikoen for arterielle tromboemboliske komplikationer eller for en cerebrovaskulær hændelse hos CHC-brugere stiger hos kvinder med risikofaktorer (se tabel). Kosidina er kontraindiceret hos kvinder med én alvorlig risikofaktor eller multiple risikofaktorer for ATE, der udsætter hende for en høj risiko for arterielle tromboser (se pkt. 4.3). Hvis en kvinde har mere end én risikofaktor, er det muligt, at risikostigningen er større end summen af individuelle risikofaktorer - i så tilfælde bør hendes samlede risiko tages i betragtning. Hvis benefit-/riskforholdet vurderes at være negativt, må der ikke ordineres CHC (se pkt. 4.3)

**Tabel: Risikofaktorer for ATE**

|  |  |
| --- | --- |
| **Risikofaktor** | **Kommentar** |
| Stigende alder. | Særligt hos patienter over 35 år. |
| Rygning | Kvinder bør rådes til ikke at ryge, hvis de ønsker at bruge CHC. Kvinder over 35, som fortsætter med at ryge, bør kraftigt rådes til at bruge en anden kontraceptionsmetode. |
| Hypertension |  |
| Fedme (BMI over 30 kg/m2). | Risikoen øges betydeligt i takt med stigende BMI. Særligt vigtigt hos kvinder med yderligere risikofaktorer. |
| Positiv familiær anamnese (arteriel tromboemboli hos en søster, bror eller forælder i en forholdsvis tidlig alder, f.eks. inden 50 års-alderen). | Hvis der er mistanke om arvelig disposition, bør kvinden henvises til en specialist for at blive rådgivet, inden hun beslutter sig for at bruge nogen form for CHC. |
| Migræne | En øgning af hyppigheden eller sværhedsgraden af migræne under brug af CHC (hvilket kan være et forvarsel om en cerebrovaskulær hændelse) kan være en grund til omgående seponering. |
| Andre medicinske tilstande forbundet med vaskulære hændelser. | Diabetes mellitus, hyperhomocysteinæmi, hjerteklapsygdom og atrieflimren, dyslipoproteinæmi og systemisk lupus erythematosus. |

**Symptomer på ATE**

Kvinden bør rådes til at søge akut lægehjælp og informere lægen om, at hun bruger CHC, hvis hun får symptomer.

Symptomerne på en cerebrovaskulær hændelse kan omfatte:

* pludselig svaghed eller følelsesløshed i ansigtet, armen eller benet, især hvis det kun rammer den ene side af kroppen
* pludselige problemer med at gå, svimmelhed, manglende balance eller koordination
* pludselig forvirring, tale- eller forståelsesbesvær
* pludselige synsproblemer på det ene eller begge øjne
* pludselig, alvorlig eller langvarig hovedpine uden kendt årsag
* bevidsthedstab eller besvimelse med eller uden kramper.

Forbigående symptomer er tegn på et transitorisk iskæmisk attak (TIA). Symptomerne på myokardieinfarkt (MI) kan omfatte:

* smerte, gener, tryk, tyngdefornemmelse, fornemmelse af trykken eller oppustethed i brystet eller armen eller under brystbenet
* gener, der stråler ud til ryggen, kæben, halsen, armen og maven
* mæthedsfornemmelse, fordøjelsesbesvær eller kvælningsfornemmelse
* svedtendens, kvalme, opkastning eller svimmelhed
* ekstrem svaghed, angst eller stakåndethed
* hurtig eller uregelmæssig puls.

*Tumorer:*

*Cervixcancer*

I visse epidemiologiske studier er der rapporteret om en øget risiko for cervixcancer hos langtidsbrugere af kombinations-p-piller, men det er uvist, i hvilket omfang dette fund kan være påvirket af seksuel adfærd og andre faktorer, såsom humant papillomavirus (HPV).

*Brystcancer*

En metaanalyse fra 54 epidemiologiske studier har vist, at kvinder, som aktuelt bruger kombinations-p-piller, har en let forøget relativ risiko (RR = 1,24) for at få diagnosticeret brystcancer. Denne øgning af risikoen forsvinder gradvist i løbet af 10 år efter ophør med brug af kombinations-p-piller. Da brystcancer er sjælden hos kvinder under 40 år, er stigningen i antallet af diagnosticerede tilfælde af brystcancer hos nuværende og tidligere brugere af kombinations-p-piller lille i forhold til den samlede risiko for at få brystcancer.

I disse studier er der ikke dokumenteret en årsagssammenhæng. Det observerede mønster på en øget risiko kan skyldes en tidligere diagnose på brystcancer hos brugere af kombinations-p-piller, de biologiske virkninger af kombinations-p-piller eller en kombination af begge dele. De diagnosticerede tilfælde af brystcancer hos permanente brugere synes at være mindre fremskredne rent klinisk end de diagnosticerede tilfælde af cancer hos kvinder, som aldrig har taget kombinations-p-piller.

*Levertumorer*

Der er i sjældne tilfælde rapporteret om benigne og maligne levertumorer hos brugere af kombinations-p-piller. I enkeltstående tilfælde har disse tumorer ført til livstruende, intraabdominal hæmoragi. Levertumor skal tages i betragtning som differentialdiagnose i tilfælde af stærke smerter i øvre abdomen, hepatomegali eller tegn på intraabdominal hæmoragi hos kvinder, der tager kombinations-p-piller.

*Andre tilstande*

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

I tilfælde af akut eller kronisk nedsat leverfunktion bør brugen af Kosidina afbrydes, indtil leverfunktionen er normaliseret. Metaboliseringen af steroidhormoner kan være ringe hos kvinder med nedsat leverfunktion.

Selvom der er rapporteret om små stigninger i blodtrykket hos mange kvinder, der tager kombinations-p-piller, er klinisk relevante stigninger sjældne. Hvis der udvikles vedvarende klinisk hypertension under brugen af kombinations-p-piller, bør disse seponeres, og hypertensionen behandles. Hvis relevant kan kvinden genoptage brugen af kombinations-p-piller, når der er opnået normotensive værdier med den antihypertensive behandling. Hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen er kontraindiceret hos kvinder med ukontrolleret hypertension (se pkt. 4.3).

Det er indberettet, at følgende tilstande kan indtræde eller forværres under graviditet eller under brug af kombinations-p-piller, men evidensen for en sammenhæng er ikke entydig: gulsot og/eller pruritus i forbindelse med kolestase, galdesten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hæmolytisk-uræmisk syndrom, Sydenhams chorea, herpes gestationis og høretab på grund af otosklerose.

Eksogene østrogener kan fremkalde eller forværre symptomer på arvelig og erhvervet angioødem.

Kombinations-p-piller kan påvirke den perifere insulinresistens og glucosetolerans. Diabetikere bør derfor overvåges nøje i forbindelse med brug af kombinations-p-piller.

Der er rapporteret om forværring af endogen depression, af epilepsi (se pkt. 4.5), af Crohns sygdom og af colitis ulcerosa i forbindelse med brug af kombinations-p-piller.

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

Chloasma kan forekomme, især hos kvinder med chloasma gravidarum i anamnesen. Kvinder med tendens til chloasma bør undgå eksponering for sollys eller ultraviolette stråler, mens de tager kombinations-p-piller.

Lægeundersøgelse/-konsultation

Inden kvinden påbegynder eller genoptager brugen af Kosidina, bør der indhentes en komplet anamnese (herunder familieanamnese), og graviditet skal udelukkes. Blodtrykket bør måles, og der bør foretages en objektiv undersøgelse vejledt 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, inklusive risikoen ved Kosidina sammenlignet med andre CHC'er, symptomerne på VTE og ATE, de kendte risikofaktorer, og hvad hun skal gøre i tilfælde af mistanke om trombose.

Kvinden bør også instrueres i omhyggeligt at læse indlægssedlen samt følge de råd, der gives. Hyppigheden og arten af undersøgelser bør baseres på etablerede kliniske retningslinjer og tilpasses den enkelte kvinde.

Kvinder bør gøres opmærksomme på, at hormonelle kontraceptiva ikke beskytter mod hiv-infektioner (aids) og andre seksuelt overførte sygdomme.

Nedsat virkning

Virkningen af p-piller kan være nedsat i tilfælde af glemte tabletter, gastrointestinale forstyrrelser (se pkt. 4.2) eller samtidig brug af andre lægemidler (se pkt. 4.5).

Nedsat cykluskontrol

Der kan forekomme uregelmæssig blødning (pletblødning eller gennembrudsblødning) i forbindelse med brug af alle kombinations-p-piller, særligt i de første måneder. Derfor er det kun relevant at evaluere forekomsten af enhver uregelmæssig blødning efter en tilpasningsperiode på ca. tre cyklusser.

Hvis uregelmæssige blødninger varer ved eller forekommer efter tidligere regelmæssige cyklusser, bør ikke-hormonelle årsager overvejes, og der bør tages passende diagnostiske tiltag med henblik på at udelukke maligniteter eller graviditet. Disse kan omfatte udskrabning.

Nogle kvinder får ikke bortfaldsblødning i den tabletfrie periode. Hvis kombinations-p-pillen er taget i henhold til de anvisninger, der er givet under pkt. 4.2, er det ikke sandsynligt, at kvinden er gravid. Hvis kombinations-p-pillerne imidlertid ikke er taget i henhold til disse anvisninger forud for den første udeblevne bortfaldsblødning, eller hvis to bortfaldsblødninger udebliver, skal graviditet udelukkes, før brugen af kombinations-p-piller genoptages.

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

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

Bemærk: Ordinationsinformationen for samtidigt administrerede lægemidler bør læses med henblik på at identificere mulige interaktioner.

Andre lægemidlers virkning på Kosidina

Der kan forekomme interaktioner med lægemidler, der inducerer mikrosomale enzymer, hvilket kan resultere i øget clearance af kønshormoner eller i gennembrudsblødning og/eller kontraceptionssvigt.

*Behandling*

Enzyminduktion kan allerede observeres efter nogle få dages behandling. Der ses som regel maksimal enzyminduktionen i løbet af få uger. Efter ophør af lægemiddelbehandlingen kan enzyminduktionen vare ved i cirka 4 uger.

*Kortvarig behandling*

Kvinder i behandling med enzyminducerende lægemidler bør midlertidigt anvende en barrieremetode eller en anden kontraceptionsmetode i tillæg til kombinations-p-pillerne. Barrieremetoden skal bruges i hele perioden med samtidig behandling og i 28 dage efter seponering heraf. Hvis lægemiddelbehandlingen strækker sig ud over afslutningen af tabletterne i det aktuelle blisterkort med kombinations-p-piller, påbegyndes det næste blisterkort med det samme uden den sædvanlige tabletfrie periode.

*Langvarig behandling*

Til kvinder i længerevarende behandling med leverenzyminducerende aktive stoffer anbefales der en anden sikker, ikke-hormonel kontraceptionsmetode.

I litteraturen er der rapporteret om nedenstående interaktioner.

*Stoffer, der øger clearance af kombinations-p-piller (nedsat virkning af kombinations-p-piller som følge af enzyminduktion), f.eks.:*

Barbiturater, bosentan, carbamazepin, phenytoin, primidon, rifampicin og hiv-lægemidlerne ritonavir, nevirapin og efavirenz og muligvis også felbamat, griseofulvin, oxcarbazepin, topiramat og præparater indeholdende urtemidlet perikon (hypericum perforatum).

*Stoffer med forskellige virkninger på clearance af kombinations-p-piller:*

Samtidig administration af kombinations-p-piller og diverse kombinationer af hiv-proteasehæmmer og non-nukleoside revers transkriptasehæmmere, inklusive kombinationer med HCV-hæmmere, kan øge eller nedsætte plasmakoncentrationerne af østrogen eller progestiner. Nettoeffekten af disse ændringer kan i visse tilfælde være af klinisk betydning.

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

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

Den kliniske relevans af potentielle interaktioner med enzymhæmmere er fortsat ukendt.

Samtidig administration af stærke CYP3A4-hæmmere kan øge plasmakoncentrationen af østrogen og/eller progestiner.

Etoricoxibdoser på 60 til 120 mg/dag er påvist at øge plasmakoncentrationen af ethinylestradiol hhv. 1,4 til 1,6 gange ved samtidig brug af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen indeholdende 0,035 mg ethinylestradiol.

Kosidinas virkninger på andre lægemidler

Kombinations-p-piller kan påvirke metabolismen af visse andre aktive stoffer. Derfor kan koncentrationerne af disse aktive stoffer i plasma og væv enten stige (f.eks. ciclosporin) eller falde (f.eks. lamotrigin).

Kliniske data tyder på, at ethinylestradiol hæmmer clearance af CYP1A2-substrater med deraf følgende lette (f.eks. theophyllin) eller moderate (f.eks. tizanidin) stigninger i plasmakoncentrationen af disse stoffer.

Farmakodynamiske interaktioner

I forbindelse med kliniske studier med patienter, der blev behandlet for hepatitis C-virusinfektioner (HCV) med lægemidler indeholdende 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 brugte ethinylestradiolholdige lægemidler, 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 Kosidina skifte til en anden kontraceptionsmetode (f.eks. kontraception med progestagen alene eller ikke-hormonelle metoder), inden de starter på et behandlingsregime med disse kombinationer af lægemidler. Kosidina kan genoptages 2 uger efter afslutning af behandlingsregimet med disse kombinationer af lægemidler.

Laboratorieprøver

Brugen af svangerskabsforebyggende steroider kan påvirke resultaterne af visse laboratorieprøver, herunder biokemiske parametre for lever-, thyroidea-, binyre- og nyrefunktionen, plasmaniveauer af (transport)proteiner, f.eks. kortikosteroidbindende globulin og lipid-/lipoprotein-fraktioner, parametre for kulhydratmetabolismen og parametre for koagulation og fibrinolyse, fald i serumfolat. Ændrede værdier forbliver generelt inden for de normale laboratorieintervaller.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Kosidina er kontraindiceret under graviditet. Hvis en kvinde bliver gravid, mens hun bruger Kosidina, bør præparatet omgående seponeres.

Omfattende epidemiologiske studier har vist, at der hverken er en øget risiko for fødselsdefekter hos børn af kvinder, der tog kombinations-p-piller før graviditeten, eller for en teratogen virkning, når kombinations-p-piller utilsigtet blev taget under graviditeten.

Der skal tages højde for den øgede risiko for VTE i postpartumperioden i forbindelse med genopstart af Kosidina (se pkt. 4.2 og 4.4).

Amning

Svangerskabsforebyggende steroider kan påvirke amningen, da de kan nedsætte mængden og ændre sammensætningen af brystmælk. Der er identificeret små mængder af svangerskabsforebyggende steroider og/eller disses metabolitter i modermælken hos ammende mødre, og der er rapporteret om nogle få bivirkninger hos barnet, herunder gulsot og brystforstørrelse. Derfor bør kvinder, der ammer, generelt frarådes at anvende svangerskabsforebyggende steroider, indtil barnet er helt afvænnet.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der er set en øget risiko for arterielle og venøse trombotiske og tromboemboliske hændelser, inklusive myokardieinfarkt, slagtilfælde, transitorisk iskæmisk attak, venetrombose og lungeemboli hos kvinder, der bruger CHC'er. Dette er omtalt nærmere i punkt 4.4.

De hyppigst indberettede bivirkninger (> 1/10) er uregelmæssig blødning, kvalme, vægtøgning, brystømhed og hovedpine. De indtræder som regel i starten af behandlingen og er forbigående.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **System­organklasse** | **Meget almindelig**  **(≥ 1/10)** | **Almindelig**  **(> 1/100**  **til < 1/10)** | **Ikke almindelig**  **(≥ 1/1.000 til < 1/100)** | **Sjælden**  **(≥ 1/10.000 til < 1/1.000)** | **Meget sjælden**  **(< 1/10.000)** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden­værende data)** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  | Vaginit, inkl. candidiasis |  |  |  |  |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)** |  |  |  |  | Hepatocellulære karcinomer |  |
| **Immunsystemet** |  |  |  | Anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner inkl. meget sjældne tilfælde af urticaria og alvorlige reaktioner med kredsløbs- og respirations-symptomer | Forværring af systemisk lupus erythematosus | Forværring af symptomer på arvelig og erhvervet angioødem |
| **Metabolisme og ernæring** |  |  | Hyperlipid-æmi, ændret appetit (øget eller reduceret) | Glucoseinto-lerans | Forværring af porfyri |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Humør-ændringer, inklusive depression; ændringer i libido; irritabilitet |  |  |  |  |
| **Nervesystemet** | Hovedpine inklusive migræne | Nervøsitet, svimmelhed |  |  | Forværring af chorea |  |
| **Øjne** |  | Synsforstyr-relser |  | Kontaktlinseintolerance | Optisk neurit\*, retinal vaskulær trombose |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  |  | Hypertension | Venøs og arteriel tromboemboli | Forværring af åreknuder |  |
| **Øre og labyrint** |  |  |  | Otosklerose |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** |  | Kvalme, opkastning, mavesmerter | Mavekramper, oppustethed |  | Pancreatitis, iskæmisk colitis | Inflammato-risk tarmsygdom (Crohns sygdom, Colitis Ulcerosa) |
| **Lever og galdeveje** |  |  |  | Kolestatisk gulsot | Galdevejssygdom inkl. galdesten\*\* | Leverbeskadigelse (f.eks. hepatitis, unormal leverfunktion), kolestase |
| **Hud og subkutane væv** |  | Akne | Udslæt, chloasma (melasma) som kan være varig, hirsutisme, alopeci | Erythema nodosum | Erythema multiforme |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |  |  |  | Hæmolytisk-uræmisk syndrom |  |
| **Det reproduktive system og mammae** | Pletblødning/ gennembrudsblødning | Brystsmerter, -forstørrelse, -sekretion; dysmenoré; ændring i menstruation, ændring i cervikal erosion og sekretion; amenoré, uregelmæssig blødning, hypomenoré, brystømhed. |  |  |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  | Væskeretention/  ødem |  |  |  |  |
| **Undersøgelser** |  | Ændringer i vægt (øgning eller tab) | Stigning i blodtryk; ændringer i serumlipidniveauer, herunder hypertriglyceridæmi | Fald i serumfolat\*\*\* |  |  |

\* Optisk neurit kan medføre delvist eller komplet synstab.

\*\* Hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen kan forværre eksisterende galdeblæresygdom og fremskynde sygdomsudviklingen hos hidtil asymptomatiske kvinder.

\*\*\* Behandling med hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen kan reducere serumfolat. Dette kan være af kliniske betydning, hvis kvinden bliver gravid kort tid efter ophør af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen.

Der er rapporteret om følgende alvorlige bivirkninger hos kvinder, som tager kombinations-p-piller, se pkt. 4.3 og 4.4.

* Venøs tromboemboli, dvs. dyb venetrombose i ben eller bækken og lungeemboli.
* Arterielle tromboemboliske forstyrrelser
* Levertumorer
* Hud og subkutane væv: chloasma
* Forværring af symptomer på arvelig og erhvervet angioødem.

Hyppigheden af diagnosticering af brystcancer er meget let forøget blandt brugere af kombinations-p-piller. Da brystcancer er sjælden hos kvinder under 40 år, er stigningen i antallet lille i forhold til den samlede risiko for at få brystcancer. Sammenhængen med brug af kombinations-p-piller kendes ikke. Der kan findes yderligere oplysninger under pkt. 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 er ikke rapporteret om alvorlige skadelige virkninger som følge af overdosering. De symptomer, der kan opstå i forbindelse med en overdosis, er: Kvalme, opkastning og vaginalblødning. Der findes ingen antidot, og den videre behandling bør være symptomatisk.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: hormonelle kontraceptiva til systemisk brug, progestogener og østrogener, faste kombinationer. ATC-kode: G 03 AA 10.

Det samlede Pearl-indeks (graviditeter som følge af metodesvigt + graviditeter som følge af manglende patientefterlevelse) for ethinylestradiol/gestoden 20/75 μg er 0,31 (øvre grænse 95 % konfidensinterval: 0,59). Pearl-indekset for metodesvigt er 0,16 (øvre grænse 95 % konfidensinterval: 0,36).

Den svangerskabsforebyggende virkning af kombinations-p-piller er baseret på interaktionen mellem forskellige faktorer. Den vigtigste af disse faktorer er hæmning af ægløsningen og ændringer i endometriet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

**Gestoden**

Absorption

Oralt indtaget gestoden absorberes hurtigt og fuldstændigt. Efter en enkeltdosis opnås den maksimale serumkoncentration på 4 ng/ml efter cirka en time. Biotilgængeligheden er ca. 99 %.

Fordeling

Gestoden bindes til serumalbumin og til kønshormonbindende globulin (SHBG). Kun 1-2 % af den totale mængde af gestoden i serum genfindes som frit steroid, mens 50-70 % bindes specifikt til SHBG. Den ethinylestradiol-inducerede stigning i SHBG påvirker fordelingen af serumproteiner, hvilket forårsager en stigning i den SHBG-bundne fraktion og et fald i den albuminbundne fraktion. Det tilsyneladende fordelingsvolumen er 0,7 l/kg.

Biotransformation

Gestoden metaboliseres fuldstændigt via de kendte mekanismer for steroidmetabolisme. Hastigheden af den metaboliske clearance er ca. 0,8 ml/min./kg. Der er ingen interaktion, når gestoden tages sammen med ethinylestradiol.

Elimination

Serumniveauet af gestoden reduceres i 2 tempi. Det sidste er karakteriseret af en halveringstid på 12-15 timer. Gestoden udskilles ikke uomdannet. Dets metabolitter udskilles i urinen og galden i forholdet 6:4. Halveringstiden for udskillelse af metabolitter er ca. 1 dag.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Farmakokinetikken af gestoden påvirkes af niveauerne af SHBG i serum, der stiger til tredobbelte værdier med ethinylestradiol. Ved daglig indtagelse stiger niveauerne af gestoden i serum til et niveau, der er cirka fire gange højere end efter en enkeltdosis, og steady state nås i løbet af den anden halvdel af behandlingscyklussen.

**Ethinylestradiol**

Absorption

Oralt indtaget ethinylestradiol absorberes hurtigt og fuldstændigt. De maksimale serumkoncentrationer på cirka 80 pg/ml nås i løbet af 1-2 timer. Den komplette biotilgængelighed, som er et resultat af præsystemisk konjugering og first-pass-metabolisme, er ca. 60 %.

Fordeling

I forbindelse med amning udskilles cirka 0,02 % af den maternelle dosis i modermælken.

Ethinylestradiol bindes primært ikke-specifikt til albumin (cirka 98,5 %) og forårsager en stigning i serumkoncentrationen af SHBG. Det tilsyneladende distributionsvolumen er cirka 5 l/kg.

Biotransformation

Ethinylestradiol gennemgår præsystemisk konjugering, både i tyndtarmens slimhinde og i leveren. Ethinylestradiol metaboliseres primært ved aromatisk hydroxylering, men der dannes en række hydroxylerede og methylerede metabolitter, og disse findes som frie metabolitter og som glucuronid- og sulfatkonjugater. Hastigheden af den metaboliske clearance af ethinylestradiol er ca. 5 ml/min./kg.

Elimination

Serumniveauet af ethinylestradiol reduceres i 2 tempi, hvoraf det sidste har en halveringstid på 24 timer. Der udskilles ikke uomdannet ethinylestradiol, men dets metabolitter udskilles i urinen og galden i forholdet 4:6. Halveringstiden for udskillelse af metabolitter er ca. 1 dag.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Steady state indtræder efter 3-4 dage, og serumniveauet af ethinylestradiol er 30-40 % højere end efter en enkeltdosis.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Ethinylestradiol og gestoden er ikke genotoksiske. Karcinogenicitetsstudier med ethinylestradiol alene eller i kombination med forskellige progestogener viser ingen særlig karcinogen risiko for kvinder, når stofferne anvendes som anvist til svangerskabsforebyggelse. Det bør dog bemærkes, at kønshormoner kan fremskynde væksten af visse hormonafhængige væv og tumorer.

Reproduktionstoksicitetsstudier vedrørende fertilitet, fosterudvikling eller reproduktionsevne med ethinylestradiol alene eller i kombination med progestogener viste ingen uønskede virkninger hos mennesker efter brug i henhold til anbefalingerne.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Povidon K-30

Magnesiumstearat

Polacrilinkalium.

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 ºC. Opbevar blisterpakningen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klar til let ugennemsigtig transparent PVC-/PVDC-alublister.

Pakningsstørrelser:

1 × 21 tabletter.

3 × 21 tabletter.

6 × 21 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

75+20 mikrogram: 54970

75+30 mikrogram: 54971

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

15. december 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

18. april 2023