

14. juli 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Liberelle, tabletter**

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

30875

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Liberelle

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 250 mikrogram norgestimat og 35 mikrogram ethinylestradiol.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Lactosemonohydrat 75,74 mg, se pkt. 4.4.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Blå, cylinderformede, bikonvekse tabletter med en diameter på 6 (5,9-6,1) mm og en tykkelse på 2,5 (1,5-3,5) mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Svangerskabsforebyggelse.

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

**4.2 Dosering og administration**

Til oral anvendelse.

**Sådan skal Liberelle tages**

Tabletterne skal tages i den rækkefølge, som er angivet på blisterkortet, hver dag på ca. samme tidspunkt, om nødvendigt med lidt væske. Der tages én tablet hver dag i 21 fortløbende dage. Der startes på det næste blisterkort efter en 7‑dages tabletpause, hvor der som regel indtræder en bortfaldsblødning. Bortfaldsblødningen starter sædvanligvis på anden- eller tredjedagen efter den sidste tablet og er muligvis ikke ophørt, før næste blisterkort påbegyndes.

Sådan påbegyndes indtagelse af Liberelle

- Ingen forudgående brug af hormonelle kontraceptiva (indenfor den sidste måned)

Tabletindtagelsen skal påbegyndes på dag 1 i kvindens naturlige cyklus (dvs. på den første dag, hvor kvinden har en menstruationsblødning).

- Det er tilladt at påbegynde indtagelsen på dag 2-5, men i så tilfælde tilrådes det at benytte en barrieremetode også i de første 7 dage af den første cyklus.

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

Kvinden bør helst starte med at tage Liberelle dagen efter den sidste aktive tablet (den sidste tablet, der indeholder det aktive stof) af hendes tidligere kontraceptiva af kombinationstypen, men senest dagen efter den sædvanlige tabletfrie periode eller placeboperiode med hendes tidligere kontraceptiva af kombinationstypen. Når kvinden har anvendt vaginalring eller transdermalt plaster, skal hun helst begynde på Liberelle på den dag, hvor vaginalringen eller plasteret bliver fjernet, dog senest den dag, hvor næste vaginalring/plaster normalt skulle opsættes/påsættes.

Ved skift fra rene gestagenpræparater (minipiller, injektion, implantat) eller fra en gestagenfrigivende spiral

Kvinden kan skifte fra minipiller på hvilken dag, det skal være (ved skift fra implantat eller spiral på den dag, det fjernes; ved skift fra injektion, når næste injektion skulle være givet), men bør i alle tilfælde rådes til også at benytte en barrieremetode i de første 7 dage af tabletindtagelsen.

Efter abort i første trimester

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

Efter fødsel eller abort i andet 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 tabletindtagelsen, eller hun skal afvente sin første menstruation.

For ammende kvinder, se pkt  4.6.

**Glemte tabletter**

Hvis kvinden har glemt tabletindtagelse i **mindre end 12 timer**, er den kontraceptive beskyttelse ikke nedsat. Kvinden skal tage tabletten, så snart hun kommer i tanker om det, og herefter tage de resterende tabletter som normalt.

Hvis kvinden har glemt tabletindtagelse i **mere end 12 timer**, kan den kontraceptive beskyttelse være nedsat. Ved glemte tabletter følges disse to grundlæggende regler:

1. Tabletindtagelsen må aldrig afbrydes i mere end 7 dage.
2. Det kræver 7 dages uafbrudt tabletindtagelse 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 kommer i tanker om det, selv hvis det betyder, at hun skal tage 2 tabletter samtidigt. Herefter fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Samtidig bør der benyttes 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 tabletpausen, jo større er risikoen for graviditet.

* Dag 8‑14

Kvinden skal tage den sidste glemte tablet, så snart hun kommer i tanker om det, selv hvis det betyder, at hun skal tage 2 tabletter samtidigt. Herefter fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Hvis 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 hun imidlertid har glemt mere end 1 tablet, skal hun rådes til at anvende en yderligere svangerskabsforebyggende metode i 7 dage.

* Dag 15‑21

Risikoen for nedsat beskyttelse er stor på grund af den kommende tabletpause på 7 dage. Dog kan kvinden forebygge, at den kontraceptive beskyttelse nedsættes ved at justere tabletindtagelsen. Når kvinden følger en 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 den første af de to muligheder, og samtidig anvende en anden svangerskabsforebyggende metode i de næste 7 dage:

1. Kvinden skal tage den sidste glemte tablet, så snart hun kommer i tanker om 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 starte på det næste blisterkort, så snart hun er færdig med det aktuelle blisterkort; hun skal altså ikke holde pause mellem blisterkortene. Kvinden får sandsynligvis først bortfaldsblødning ved slutningen af det andet blisterkort, men hun kan få pletblødning eller gennembrudsblødning på de dage, hun tager tabletter.
2. Kvinden kan også rådes til at stoppe tabletindtagelsen fra det nuværende blisterkort. Hun skal da holde en tabletpause 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 tabletter og herefter ikke får nogen bortfaldsblødning i den første normale tabletpause, bør muligheden for graviditet overvejes.

**Sådan udskydes bortfaldsblødningen**

Hvis kvinden ønsker at udskyde menstruationen, skal hun fortsætte med et andet blisterkort med Liberelle uden at holde en tabletpause. Udskydelse af menstruationen kan fortsætte så længe som ønsket indtil slutningen af det andet blisterkort. Under udskydelse af menstruationen kan kvinden opleve gennembrudsblødning eller pletblødning. Regelmæssig indtagelse af Liberelle genoptages så efter den sædvanlige tabletpause.

Hvis kvinden ønsker at flytte menstruationen til en anden ugedag end den, hun er vant til med den nuværende tabletindtagelse, kan hun rådes til at afkorte den kommende tabletpause med så mange dage, som hun ønsker. Jo kortere pausen er, jo større er risikoen for, at hun ikke får nogen bortfaldsblødning og for, at hun får gennembrudsblødning eller pletblødning i løbet af det næste blisterkort (ligesom det er tilfældet ved udskydelse af menstruationen).

**Forholdsregler i tilfælde af gastrointestinale forstyrrelser**

I tilfælde af svære gastrointestinale forstyrrelser (f.eks. opkastning eller diarré) er der muligvis ikke sket en fuldstændig absorption af p-pillerne, og der skal tages yderligere svangerskabsforebyggende forholdsregler. Hvis opkastning forekommer inden for 3‑4 timer efter indtagelse af en aktiv tablet, bør en ny p-pille indtages så hurtigt som muligt. Den nye tablet skal om muligt tages inden for 12 timer efter det sædvanlige tidspunkt for tabletindtagelsen. Hvis der er gået mere end 12 timer, gælder forholdsreglerne angående glemte tabletter, som beskrevet under pkt. 4.2. ”Glemte tabletter”. Hvis kvinden ikke ønsker at ændre sin normale tabletindtagelse, er hun nødt til at tage den/de ekstra tabletter fra et andet blisterkort.

**Ældre**

Dette præparat er ikke indiceret til postmenopausale kvinder.

**Børn**

Dette præparat er ikke indiceret før menarche.

**4.3 Kontraindikationer**

* Tilstedeværelse af eller risiko for venøs tromboemboli (VTE)
  + Venøs tromboemboli – nuværende VTE (behandlet med antikoagulantia) 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 (se pkt. 4.4).
  + 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, lupus antikoagulans).
  + 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
* Aktuel eller tidligere svær leversygdom, såfremt leverfunktionsværdierne ikke er normaliseret.
* Tidligere eller nuværende levertumorer (benigne eller maligne).
* Påviste eller formodede maligne tilstande i genitalia eller mammae, hvis relateret til kønshormoner.
* Endometriehyperplasi.
* Udiagnosticeret vaginalblødning.
* Kolestatisk ikterus under graviditet eller ikterus i forbindelse med tidligere brug af p-piller.
* Hjerteklapsygdom med komplikationer.
* Aktuel eller tidligere pancreatitis, hvis forbundet med svær hypertriglyceridæmi.
* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Liberelle er kontraindiceret til samtidig brug sammen med lægemidler, der indeholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir, lægemidler, der indeholder glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se pkt. 4.5).

Hvis en af ovennævnte tilstande skulle opstå for første gang under brug af Liberelle, skal tabletterne straks seponeres.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**Advarsler**

Hvis nogle af nedenstående tilstande eller risikofaktorer er til stede, skal egnetheden af Liberelle drøftes med kvinden.

Kvinden skal informeres om at kontakte lægen i tilfælde af forværring eller første forekomst af en hvilken som helst af disse tilstande eller risikofaktorer, så lægen kan beslutte, om Liberelle bør seponeres.

**Lægeundersøgelse/konsultation**

En komplet anamnese (herunder familieanamnese) skal indhentes, og graviditet skal udelukkes inden opstart eller genoptagelse af behandling med Liberelle. 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 Liberelle 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 om 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 kontraceptiva IKKE beskytter mod hiv-infektioner (aids) og andre seksuelt overførte sygdomme.

***Kredsløbsforstyrrelser***

**Risiko for venøs tromboemboli (VTE)**

Anvendelsen af et hormonelt kontraceptivum af kombinationstypen øger risikoen for venøs tromboemboli (VTE) sammenlignet med ingen anvendelse. **Præparater, der indeholder levonorgestrel, norgestimat (herunder Liberelle) eller norethisteron, er forbundet med den laveste risiko for VTE. Beslutningen om at anvende Liberelle bør kun træffes efter en samtale med kvinden, så det sikres, at hun forstår risikoen for VTE med Liberelle, hvordan hendes aktuelle risikofaktorer påvirker denne risiko, og at hendes risiko for VTE er størst i det første år, hvor præparatet anvendes. Der er også nogen evidens for, at risikoen øges, når behandling med et hormonelt kontraceptivum af kombinationstypen genstartes efter en pause på 4 uger eller mere.**

Blandt kvinder, der ikke bruger et hormonelt kontraceptivum af kombinationstypen, 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, at ud af 10.000 kvinder, der anvender et hormonelt kontraceptivum af kombinationstypen, der indeholder levonorgestrel, vil ca. 6 kvinder udvikle en VTE i løbet af et år.

Nuværende evidens antyder, at risikoen for VTE under anvendelse af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, der indeholder norgestimat, svarer til risikoen ved hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, der indeholder levonorgestrel.

Dette antal VTE’er pr. år er lavere end det forventede antal hos kvinder under graviditet eller i post partum-perioden.

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



Trombose i andre blodkar er set ekstremt sjældent hos brugere af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen 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).

Liberelle 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 risikoen er højere end summen af de individuelle faktorer – i dette tilfælde skal hendes samlede risiko for VTE tages i betragtning. Der bør ikke ordineres et hormonelt kontraceptivum af kombinationstypen, hvis balancen mellem fordele og risici anses for at være negativ (se pkt. 4.3).

**Tabel: Risikofaktorer for VTE**

|  |  |
| --- | --- |
| **Risikofaktor** | **Kommentar** |
| Fedme (BMI over 30 kg/m2) | Risikoen stiger væsentligt med øget BMI.  Især vigtigt 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, inklusive flyrejse > 4 timer, kan også udgøre en risikofaktor for VTE, især hos kvinder med andre risikofaktorer | I disse situationer tilrådes det at seponere brugen af 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 Liberelle 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 hormonelt kontraceptivum af kombinationstypen. |
| Andre helbredstilstande forbundet med VTE | Cancer, systemisk lupus erythematosus, hæmolytisk uræmisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsygdom (Crohns sygdom eller ulcerøs colitis) og seglcellesygdom |
| 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 den 6‑ugers puerperiperiode, 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 hormonelt kontraceptivum af kombinationstypen.

* 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:
* pludselig indtræden af uforklarlig stakåndethed eller hurtig vejrtrækning
* pludselig hoste, som kan være forbundet med hæmoptyse
* skarpe brystsmerter
* svær ørhed eller svimmelhed
* hurtigt eller uregelmæssigt hjerteslag.

Nogle af disse symptomer (f.eks. stakåndethed og 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 let blålig misfarvning af en ekstremitet.

Hvis okklusionen forekommer i øjnene, kan symptomerne gå fra smertefri synssløring 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 (f.eks. myokardieinfarkt) eller for cerebrovaskulære hændelser (f.eks. transitorisk iskæmisk attak, apopleksi). Arterielle tromboemboliske hændelser kan være dødelige.

**Risikofaktorer for ATE**

Risikoen for arterielle tromboemboliske komplikationer eller for en cerebrovaskulær hændelse hos kvinder, der bruger hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, stiger hos kvinder med risikofaktorer (se tabel). Liberelle 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. Der bør ikke ordineres et hormonelt kontraceptivum af kombinationstypen, 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 hormonelt kontraceptivum af kombinationstypen. Kvinder over 35 år, der fortsætter med at ryge, skal stærkt tilrådes at bruge en anden præventionsmetode. |
| Hypertension |  |
| Fedme (BMI 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 hormonelt kontraceptivum af kombinationstypen. |
| Migræne | En øget anfaldsfrekvens eller sværere migræneanfald (som kan være prodromalsymptomer på 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 hormonelt kontraceptivum af kombinationstypen.

* Symptomer på en cerebrovaskulær hændelse kan omfatte:
* pludseligt opstået følelsesløshed eller svaghed 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- eller 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 (MI) 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 stakåndethed
* hurtige eller uregelmæssige hjerteslag.

Leveradenomer

I sjældne tilfælde er der indberettet godartede levertumorer og i endnu sjældnere tilfælde maligne levertumorer hos brugere af p-piller af kombinationstypen. I enkeltstående tilfælde har disse tumorer medført livstruende intraabdominale hæmoragier. En levertumor bør overvejes i differentialdiagnosticeringen, hvis der er stærke smerter i det øvre abdomen, leverforstørrelse eller tegn på intraabdominal hæmoragi hos kvinder, som anvender p-piller af kombinationstypen.

Brystcancer

En meta-analyse af 54 epidemiologiske studier har vist, at kvinder som bruger p-piller af kombinationstypen, har en let øget relativ risiko (RR = 1,24) for at få diagnosticeret brystcancer. Det observerede mønster med en øget risiko kan skyldes en tidligere diagnosticering af brystcancer hos brugerne af p-piller af kombinationstypen, de biologiske virkninger af p-piller af kombinationstypen eller en kombination af begge. De ekstra tilfælde af brystcancer, der bliver diagnosticeret hos aktuelle brugere af p-piller af kombinationstypen eller hos kvinder, der har brugt p-piller af kombinationstypen i de seneste 10 år, er oftere lokaliseret til brystet end hos kvinder, der aldrig har brugt p-piller af kombinationstypen.

Brystcancer er sjældent blandt kvinder under 40 år, uanset om de tager p-piller af kombinationstypen eller ej. Selvom denne baggrundsrisiko stiger med alderen, er stigningen i antallet af diagnosticerede brystcancertilfælde hos nuværende og tidligere brugere af p-piller af kombinationstypen lille i forhold til den samlede risiko for brystcancer (se søjlediagram).

Den vigtigste risikofaktor for brystcancer hos brugere af p-piller af kombinationstypen er kvindens alder, når hun stopper med at bruge p-piller af kombinationstypen; jo ældre hun er, jo større er risikoen for en brystcancerdiagnose. Det er mindre vigtigt, hvor længe kvinden har brugt p-piller af kombinationstypen, og den forhøjede risiko forsvinder gradvist i løbet af 10 år efter ophør med p-piller af kombinationstypen, således at risikoen tilsyneladende ikke er forhøjet længere efter 10 år.

Den potentielt øgede risiko for brystcancer skal drøftes med brugeren og afvejes mod fordelene ved p-piller af kombinationstypen, herunder evidensen for, at de reducerer risikoen for at udvikle visse andre cancersygdomme (f.eks. ovarie- og endometriecancer) betydeligt.



Cervixcancer

I nogle epidemiologiske studier er der rapporteret om en øget risiko for cervixcancer hos langtidsbrugere af p-piller af kombinationstypen (> 5 år), men der er stadig uenighed om, i hvilken udstrækning dette fund skyldes medvirkende årsager i forbindelse med seksualadfærd og andre faktorer som f.eks. humant papillomavirus (HPV).

Andre tumorer

Risikoen for endometrie- og ovariecancer er reduceret ved anvendelse af højdoserede p-piller af kombinationstypen (50 µg ethinylestradiol). Om dette også gælder for lavdoserede p-piller af kombinationstypen, er endnu ikke bekræftet.

Blødningsforstyrrelser

Gennembrudsblødning, pletblødning og/eller manglende bortfaldsblødning kan forekomme hos patienter, der tager p-piller, især i de første 3 måneder.

Hvis blødningsforstyrrelserne varer ved i mere end tre cyklusser eller indtræder efter tidligere regelmæssige cyklusser, bør ikke‑hormonelle årsager overvejes, og der bør tages adækvate, diagnostiske forholdsregler for at udelukke malignitet eller graviditet.

Nogle kvinder får ikke bortfaldsblødning i tabletpausen. Hvis p-pillerne af kombinationstypen er indtaget i henhold til instruktionerne i pkt. 4.2, er det usandsynligt, at kvinden er gravid. Er p-pillerne af kombinationstypen imidlertid ikke indtaget i henhold til instruktionerne forud for den første udeblevne bortfaldsblødning, eller hvis to bortfaldsblødninger udebliver, skal graviditet udelukkes, før der fortsættes med indtagelsen af p-pillerne af kombinationstypen.

**Andre tilstande**

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

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

* Det er blevet indberettet, at følgende tilstande kan opstå eller blive forværret under både graviditet og brug af p-piller af kombinationstypen, men beviset for en forbindelse med brug af p-piller af kombinationstypen er utilstrækkelig: gulsot og/eller pruritus relateret til kolestase; galdesten; porfyri; systemisk lupus erythematosus; hæmolytisk uræmisk syndrom; Sydenhams chorea; herpes gestationis; høretab på grund af otosklerose.

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

- Akutte eller kroniske leverfunktionsforstyrrelser kan nødvendiggøre seponering af kombinations-p-pillen, indtil leverfunktionsværdierne er normaliseret. Tilbagevendende forekomst af kolestatisk gulsot og/eller kolestaserelateret pruritus, som indtrådte under tidligere graviditet eller under tidligere brug af kønshormoner, nødvendiggør seponering af p-piller af kombinationstypen.

Selvom p-piller af kombinationstypen kan have en indvirkning på den perifere insulinresistens og glucosetoleransen, er der intet, der tyder på, at det er nødvendigt at ændre det terapeutiske regime hos diabetikere, som bruger p-piller af kombinationstypen med en lav dosis (indeholdende < 0,05 mg ethinylestradiol). Diabetikere bør dog overvåges nøje, når de bruger p-piller af kombinationstypen, især i starten.

- Forværring af epilepsi, af Crohns sygdom og af ulcerøs colitis er blevet indberettet under anvendelse af p-piller af kombinationstypen.

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

Nedtrykthed og depression er velkendte bivirkninger ved hormonelle kontraceptiva (se pkt. 4.8). Depression kan være en alvorlig tilstand og indebære en risiko for selvmordsadfærd og selvmord. Kvinder skal rådes til at kontakte deres læge, hvis de oplever humørændringer og depressive symptomer, også kort tid efter opstart af behandlingen.

**Hjælpestoffer**

Tabletterne 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**

**Potentielt nedsat svangerskabsforebyggende virkning ved samtidig administration af andre lægemidler**

Bemærk: Produktresuméet for samtidigt administrerede lægemidler skal læses med henblik på at identificere potentielle interaktioner.

**Andre lægemidlers indvirkning på Liberelle**

Der kan forekomme interaktioner med lægemidler, der inducerer mikrosomale enzymer, hvilket kan medføre øget clearance af kønshormoner, og hvilket kan føre til gennembrudsblødning og/eller kontraceptivt svigt.

Behandling

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-induktionen være opretholdt i omkring 4 uger.

*Korttidsbehandling*

Kvinder, der bliver behandlet med enzym-inducerende lægemidler, bør midlertidigt anvende en barrieremetode eller en anden form for prævention i tillæg til p-pillen af kombinationstypen. 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 afsluttet p-pillerne i et blisterkort, skal hun med det samme fortsætte med det næste blisterkort uden at holde den sædvanlige tabletpause.

*Langtidsbehandling*

Hos kvinder, der er i langtidsbehandling med leverenzym-inducerende aktive stoffer, anbefales et andet pålideligt, ikke-hormonelt kontraceptivum.

Følgende interaktioner er beskrevet i litteraturen.

Stoffer, der øger clearance af p-piller af kombinationstypen (nedsat virkning af p-piller af kombinationstypen pga. enzym-induktion), f.eks.

Barbiturater, bosentan, carbamazepin, phenytoin, primidon, rifampicin og hiv‑lægemidlerne ritonavir, nevirapin og efavirenz og muligvis også felbamat, griseofulvin, oxcarbazepin, topiramat og produkter, der indeholder naturmidlet perikon (*Hypericum perforatum*).

Lægemidler med forskellig virkning på clearance af p-piller af kombinationstypen

Mange kombinationer af hiv‑proteasehæmmere og non‑nukleosid revers transkriptasehæmmere, herunder kombinationer med hcv‑hæmmere, kan øge eller reducere koncentrationen af østrogen eller gestagener i plasma, når de administreres sammen med p-piller af kombinationstypen. Nettoeffekten af disse ændringer kan i nogle tilfælde være klinisk relevant.

Derfor skal produktresuméet for samtidig indgivet hiv/hcv-medicin gennemgås for at identificere potentielle interaktioner og eventuelt relaterede anbefalinger. I tvivlstilfælde skal kvinder, der får behandling med protease‑hæmmere eller non‑nukleosid revers transkriptasehæmmere, anvende yderligere barriereprævention.

Lægemidler, der reducerer clearance af p-piller af kombinationstypen (enzymhæmmere)

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

Samtidig administration af stærke CYP3A4‑hæmmere kan øge plasmakoncentrationerne af østrogenet eller gestagenet eller begge dele.

Etoricoxib-doser på 60‑120 mg/dag har vist sig at øge plasmakoncentrationerne af ethinylestradiol henholdsvis 1,4‑1,6 gange, når de tages sammen med en et hormonelt kontraceptivum af kombinationstypen, der indeholder 0,035 mg ethinylestradiol.

**Liberelles indvirkning på andre lægemidler**

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

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 Liberelle skifte til en anden kontraceptionsmetode (f.eks. rene gestagenpræparater eller ikke-homornelle metoder), inden de begynder at få behandling med disse kombinationsregimer. Liberelle kan genoptages 2 uger efter ophør af behandling med disse kombinationsregimer.

Laboratorieprøver

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

**Brug i graviditeten**

Hvis kvinden bliver gravid, mens hun tager Liberelle, bør yderligere indtagelse stoppes. I de fleste epidemiologiske undersøgelser er der hverken set øget risiko for medfødte misdannelser hos spædbørn født af kvinder, som anvendte p-piller af kombinationstypen før graviditeten, eller nogen teratogen virkning ved utilsigtet anvendelse af ethinylestradiolholdige p-piller af kombinationstypen i den tidlige graviditet.

Den øgede risiko for VTE i postpartumperioden skal tages i betragtning, når behandling med Liberelle genoptages (pkt. 4.2 og 4.4).

**Brug i ammeperioden**

Amning

P-piller af kombinationstypen kan påvirke laktationen i form af nedsat mængde og ændret sammensætning af modermælken. Derfor bør brug af p-piller af kombinationstypen generelt ikke anbefales, før den ammende kvinde har afvænnet barnet fuldstændigt. Små mængder af kontraceptive steroider og/eller deres metabolitter kan blive udskilt med mælken under brug af p-piller af kombinationstypen. Disse mængder kan påvirke barnet.

Fertilitet

Liberelle er indiceret til forebyggelse af graviditet. Se pkt. 5.1 for oplysninger om, hvordan kvinden bliver fertil igen.

**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 og betjene maskiner. Der er ikke set nogen indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner hos brugere af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Der er set en øget risiko for arterielle og venøse trombotiske og tromboemboliske hændelser, herunder myokardieinfarkt, apopleksi, transitorisk iskæmisk attak, venetrombose og lungeemboli, hos kvinder, der bruger hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen. Dette omtales mere detaljeret i pkt. 4.4.

Alle bivirkninger, der er blevet indberettet i forbindelse med brug af Liberelle i kliniske studier eller efter markedsføringen af tabletter med norgestimat og ethinylestradiol, er angivet i nedenstående tabel.

Hyppighedskategorierne er baseret på følgende konvention: 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).

| ***Bivirkningstabel*** | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  | Urinvejs-infektion, vaginal infektion |  |  |  |  |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper)** |  |  | Cervix-dysplasi | Cyster i brystet |  | Lever-adenom, brystcancer, benigne neoplasmer i brystet, fokal nodulær hyperplasi, fibroadenom i brystet |
| **Immunsystemet** |  | Overføl-somhed |  |  |  | Forværring af symptomer på hereditært og erhvervet angioødem |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Væske-retention | Nedsat og øget appetit, vægt-svingninger |  |  | Dyslipidæmi |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Humør-ændringer, depression, nervøsitet, insomni | Angst, libido-forstyrrelser |  |  |  |
| **Nervesystemet** | Hovedpine | Migræne, svimmel-hed | Synkope, paræstesi |  |  | Cerebro-vaskulær hændelse, kramper |
| **Øjne** |  |  | Nedsat syn, tørre øjne |  |  | Intolerans over for kontakt-linser, retinal vaskulær trombose\* |
| **Øre og labyrint** |  |  |  | Vertigo |  |  |
| **Hjerte** |  |  | Palpita-tioner | Takykardi |  | Myokardie-infarkt |
| **Vaskulære sygdomme** |  |  | Trombose, hyper-tension, hedeture | Venøs trombo-emboli, arteriel trombo-emboli |  | Dyb vene-trombose\*, venøs trombose\*\* |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |  | Dyspnø |  |  | Lunge-emboli\* |
| **Mave-tarm-kanalen** | Gastro-intestinale symptomer, opkastning, diarré, kvalme | Gastro-intestinale smerter, mave-smerter, oppustet-hed, obstipation, flatulens |  | Pancreatit |  |  |
| **Lever og galdeveje** |  |  |  | Hepatitis |  |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Akne, udslæt | Alopeci, hirsutisme, urticaria, pruritus, erytem, mis-farvning af huden | Hyper-hidrose, fotosensi-tivitets-reaktioner |  | Angioødem, erythema nodosum, nattesved |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Muskel-kramper, smerter i ekstremi-teterne, rygsmerter | Myalgi |  |  |  |
| **Det reproduktive system og mammae** | Dys-menoré, metroragi, abnorm bortfalds-blødning | Amenoré, genitalt udflåd, bryst-smerter | Bryst-udflåd, forstørrelse af brystet, ovarie-cyster, vulvo-vaginal tørhed | Vaginalt udflåd |  | Hæmmet laktation |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:** |  | Bryst-smerter, ødemer, asteniske tilstande |  |  |  |  |
| **Undersøgelser** |  | Vægt-øgning | Vægttab |  |  |  |

\* Ikke set i kliniske studier; derfor kan hyppigheden ikke estimeres. Se pkt. 4.4 vedrørende hyppighed baseret på den generelle indberetningshyppighed med lignende hormonellele kontraceptiva af kombinationstypen.

\*\* Fællesbetegnelsen venøs trombose omfatter Budd-Chiaris syndrom og levervenetrombose.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der er set en øget risiko for arterielle og venøse trombotiske og tromboemboliske hændelser, herunder myokardieinfarkt, apopleksi, transitorisk iskæmisk attak, venetrombose og lungeemboli, hos kvinder, der bruger hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen. Dette omtales mere detaljeret i pkt. 4.4.

Følgende alvorlige bivirkninger er indberettet hos kvinder, der anvender hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, og er beskrevet i pkt. 4.4.

* Venøse tromboemboliske hændelser.
* Arterielle tromboemboliske hændelser.
* Hypertension.
* Levertumorer.
* Opståen eller forværring af tilstande, for hvilke der ikke er klarlagt en entydig forbindelse med brugen af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen: Crohns sygdom, ulcerøs colitis, epilepsi, livmoderfibrom, porfyri, systemisk lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhams korea, hæmolytisk uræmisk syndrom, kolestatisk ikterus;
* Chloasma.
* Akutte eller kroniske leverfunktionsforstyrrelser kan nødvendiggøre seponering af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, indtil leverfunktionsværdierne er normaliseret.

Hyppigheden af diagnosticeret brystcancer er meget let forøget hos brugere af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen. Da brystcancer er sjældent hos kvinder under 40 år, er det ekstra antal lavt i forhold til den samlede risiko for brystcancer. Sammenhængen med brug af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen er ukendt. Se yderligere oplysninger i pkt. 4.3 og 4.4.

Interaktioner

Interaktioner mellem p-piller og andre lægemidler (enzym‑inducere) kan medføre gennembrudsblødning og/eller manglende svangerskabsforebyggende effekt (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 er ikke indberettet nogen alvorlige, skadelige virkninger i tilfælde af overdosering. Der kan forekomme symptomer i form af kvalme, opkastning og vaginalblødning. Der er ingen modgifte, og yderligere behandling skal 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 11.

Liberelles svangerskabsforebyggende virkning er baseret på interaktioner mellem forskellige faktorer, hvoraf de vigtigste er ovulationshæmning og ændringer i endometriet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

**Norgestimat**

Absorption

Norgestimat absorberes hurtigt efter oral administration. Efter enkelt eller multipel (tre cyklusser) indgift af Liberelle forbliver koncentrationen af norgestimat under kvantifikationsgrænsen i bestemmelsen (0,1 ng/ml). Norgestimats metabolitter, norelgestromin og norgestrel, findes i målbare koncentrationer i cirkulationen med opnåelse af maksimale serumkoncentrationer cirka 1,5 time efter indgift. Stigningen i norelgestromins Cmax og AUC er dosisproportional efter administration af 0,180 til 0,250 mg norgestimat

Fordeling

Norelgestromin og norgestrel har en høj binding (97 %) til serumproteiner. Norelgestromin bindes til albumin, men ikke til SHBG, mens norgestrel primært bindes til SHBG og i meget mindre grad til albumin.

Studier har vist, at norelgestromins manglende binding til SHBG er unik ved sammenligning med andre gestagener i p-piller og bidrager væsentligt at øge biologiske aktivitet. I modsætning hertil bindes norgestrel, som er dannet af norgestimat, i høj grad til SHBG, hvilket begrænser dets biologiske aktivitet.

Metabolisme

Norgestimat metaboliseres hurtigt via (intestinal og/eller hepatiske) first pass-mekanismer til norelgestromin (maksimal serumkoncentration indtræder inden for 2 timer) og norgestrel, som begge er farmakologisk aktive gestagener.

Elimination

Både norelgestromin og norgestrel metaboliseres efterfølgende, og deres metabolitter elimineres via nyrer og fæces. Eliminationshalveringstiden ved steady state var 24,9 timer for norelgestromin og 45 timer for norgestrel. Efter administration af 14C‑norgestimat blev 47 % af den administrerede radioaktivitet elimineret via urinen og 37 % via fæces.

Steady state-farmakokinetik

Efter administration af 0,250 mg norgestimat/0,035 mg ethinylestradiol var gennemsnitligt AUC0‑24t ved steady-state, baseret på ikke-SHBG-bundne serumniveauer, 18,1 t ng/ml for norelgestromin og 3,64 t ng/ml for norgestrel. Norgestrels AUC efter administration af 0,250 mg norgestimat/0,035 mg ethinylestradiol svarer til eksponeringen efter en levonorgestreldosis på cirka 30 mikrogram i kombination med ethinylestradiol.

**Ethinylestradiol**

Absorption

Ethinylestradiol absorberes hurtigt efter oral administration. Der er målbare serumkoncentrationer af ethinylestradiol i løbet af 0,5 time efter indgift, og de maksimale niveauer nås cirka 1,2 timer efter indgift.

Fordeling

Ethinylestradiol bindes i omfattende grad til serumalbumin.

Metabolisme

Ethinylestradiol metaboliseres til diverse hydroxylerede metabolitter og deres glucuronid- og sulfatkonjugater.

Elimination

Ethinylestradiol metaboliseres efterfølgende, og dets metabolitter elimineres via nyrer og fæces. Ethinylestradiols eliminationshalveringstid ved steady state var 10 til 15 timer.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker, når præparatet anvendes i overensstemmelse med doseringsvejledningen. Denne konklusion er draget på baggrund af konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktion. Der skal dog tages højde for, at kønssteroider kan fremme væksten af visse hormonafhængige væv og tumorer.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Majsstivelse

Lactosemonohydrat

Magnesiumstearat

Indigocarmin (E132)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterkort af PVC/PVDC/Al, i karton.

Pakningsstørrelser: 1 og 3 blisterkort, med hver 21 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke relevant.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Exeltis Healthcare S.L.

Avenida Miralcampo 7

Poligono Industrial Miralcampo

19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara

Spanien

**Repræsentant**

Exeltis Sverige AB

Strandvägen 7A

114 56 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

59996

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

14. januar 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

14. juli 2023