

6. marts 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Microstad, overtrukne tabletter**

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

 27821

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Microstad

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 En tablet indeholder 150 mikrogram levonorgestrel og 30 mikrogram ethinylestradiol.

 Hjælpestoffer: 1 tablet indeholder 52 mg lactosemonohydrat og 15 mg saccharose.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Overtrukne tabletter

 Hvide, runde, bikonvekse, overtrukne tabletter.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Svangerskabsforebyggelse

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

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

**Hvordan indtages Microstad?**

Tabletterne skal tages på ca. samme tidspunkt hver dag, evt. med lidt væske, i den rækkefølge, der er angivet på blisterpakningen.

Der tages en tablet dagligt i 21 på hinanden følgende dage. Hver efterfølgende blisterpakning startes efter en 7‑dages tabletfri periode, hvorunder der i reglen forekommer en pauseblødning. Denne blødning vil i reglen starte den 2. eller 3. dag efter indtagelse af den sidste tablet, og den vil måske ikke være ophørt, før den næste blisterpakning påbegyndes.

**Sådan påbegyndes indtagelse af Microstad**

*Intet hormonelt præventionsmiddel anvendt i den foregående måned.*

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

* *Skift fra et andet kombineret hormonelt præventionsmiddel (kombinations p-pille, p-ring eller p-plaster):*

Kvinden bør tage den første tablet dagen efter indtagelse af den sidste aktive tablet i hendes hidtidige p-piller eller senest dagen efter den normale tabletfri periode.

Hvis kvinden hidtil har benyttet p-ring (vaginalring) eller p-plaster (depotplaster), skal hun tage den første tablet den dag ringen eller plasteret fjernes, eller allersenest den dag, hvor næste ring eller plaster skulle have været anbragt.

* *Ved overgang fra en ren progesteron-metode (rene progesteron-piller, injektion, implantat eller gestagenspiral (hormonspiral))*

Skift fra rene progesteronpiller kan ske på hvilket som helst tidspunkt i cyklus, og Microstad bør påbegyndes den følgende dag.

Skift fra implantat eller gestagenspiral bør ske samme dag disse fjernes og skift fra injektion bør ske på datoen for næste planlagte injektion. I alle disse tilfælde anbefales brug af en supplerende barrieremetode i de første 7 dage af behandlingen.

* *Efter abort i 1. trimester*

Kvinden kan starte tabletindtagelsen umiddelbart. I så fald kræves ingen yderligere præventionsforanstaltninger.

* *Efter præmatur fødsel eller abort i 2. trimester*

Kvinden skal tilrådes at starte på dag 21‑28 efter fødslen hos ikke-ammende kvinder eller aborten i 2. trimester, Hvis hun starter senere end dette, bør hun tilrådes samtidig anvendelse af en barrieremetode i de første 7 dage af tabletindtagelsen. Hvis hun allerede har haft samleje, skal graviditet dog udelukkes, før hun påbegynder tabletindtagelsen, eller hun skal afvente den første efterfølgende menstruation.

*Amning*

Se pkt. 4.6.

Glemte tabletter

Dersom kvinden har glemt at indtage en tablet i **mindre end 12 timer**, er præventionsbeskyttelsen ikke reduceret. Kvinden bør indtage tabletten, så snart hun kommer i tanke om det, og de resterende tabletter skal indtages som sædvanlig.

**Hvis forsinkelsen overstiger 12 timer**, kan den præventive beskyttelse være reduceret. Håndtering af glemte tabletter kan ske efter en af følgende to grundregler:

1. Tabletterne bør aldrig seponeres i mere end 7 dage.
2. Det kræver 7 dages uafbrudt tabletindtagelse at bevare tilstrækkelig undertrykkelse af hypothalamus-hypofyse-ovarie-aksen.

Derfor kan følgende råd gives i daglig praksis:

* *Uge 1:*

Kvinden skal tage den sidste oversprungne tablet, så snart hun kommer i tanke om det, selv om det betyder, at hun skal tage 2 tabletter på en gang. Derefter fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Hun skal samtidig benytte en barrieremetode, f.eks. kondom, i de næste 7 dage. Hvis der har fundet samleje sted i de foregående 7 dage, bør muligheden for graviditet tages i betragtning. Jo flere tabletter, der er glemt, og jo tættere på den normale tabletfri periode, dette sker, desto større er risikoen for graviditet.

* *Uge 2:*

Kvinden skal tage den sidste oversprungne tablet, så snart hun kommer i tanke om det, selv om det betyder, at hun skal tage 2 tabletter på en gang. Derefter fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Forudsat at tabletterne er taget korrekt i de 7 dage forud for den første oversprungne tablet, er det ikke nødvendigt at træffe yderligere præventive foranstaltninger. Er dette derimod ikke tilfældet, eller hvis der er glemt mere end 1 tablet, bør kvinden tilrådes, desuden at benytte en barrieremetode (som f.eks. kondom) i 7 dage.

* *Uge 3:*

Risikoen for præventionssvigt er overhængende på grund af den efterfølgende tabletfri periode. Den reducerede præventionsbeskyttelse kan dog forebygges ved at justere tabletindtagelsen. Ved at følge et af følgende to alternativer er det derfor ikke nødvendigt at træffe yderligere præventionsforanstaltninger, forudsat at alle tabletter er taget korrekt i de 7 dage forud for den oversprungne tablet. Er dette derimod ikke tilfældet, bør kvinden tilrådes at følge det første af de to alternativer. Derudover bør hun samtidig benytte en barrieremetode (som f.eks. kondom) i de næste 7 dage.

1. Kvinden skal tage den sidste oversprungne tablet, så snart hun kommer i tanke om det, selv om det betyder, at hun skal tage 2 tabletter på en gang. Derefter skal hun fortsætte med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Hun bør påbegynde den næste blisterpakning umiddelbart efter indtagelse af den sidste tablet i den aktuelle blisterpakning, dvs. der vil ikke være nogen tabletfri periode mellem blisterpakningerne. Det er usandsynligt, at der vil forekomme en pauseblødning før efter afslutningen af den anden blisterpakning, men hun kan opleve pletblødning eller gennembrudsblødning de dage, hun tager tabletterne.

2. Kvinden kan også tilrådes at ophøre med at tage tabletter fra den aktuelle blisterpakning. I så fald skal kun holde en tabletfri periode på op til 7 dage, inklusive de dage, hvor hun glemte at tage sine tabletter, hvorefter hun fortsætter med en ny blisterpakning. Hvis kvinden har sprunget tabletter over og derefter ikke får en pauseblødning under den første tabletfri periode herefter, skal muligheden for graviditet tages i betragtning.

Forholdsregler ved gastrointestinale forstyrrelser

Ved alvorlige gastrointestinale symptomer (f.eks. opkastning eller diarre) sker der muligvis ikke en fuldstændig absorption at det aktive stof, og der bør anvendes andre svangerskabs­forebyggende metoder. Ved opkastning eller alvorlig diarré inden for 3-4 timer efter tabletindtagelse bør der hurtigst muligt tages en ny tablet. Den nye tablet bør så vidt muligt tages inden for 12 timer efter det normale tidspunkt for indtagelse. Hvis der er gået mere end 12 timer, gælder de samme forholdsregler som for glemte tabletter (se pkt. 4.2). Såfremt kvinden ikke ønsker at ændre sin hidtidige tidsplan for tabletindtagelsen, kan hun tage den eller de nødvendige ekstra tabletter fra et andet blisterark.

Sådan forsinkes eller ændres en pauseblødning

For at forsinke en pauseblødning bør kvinden fortsætte med den næste blisterpakning med Microstad efter indtagelse af den sidste tablet i den aktuelle pakning, uden en tabletfri periode. Forlængelsen kan vare så længe, det ønskes, indtil slutningen af den anden blisterpakning. Under forlængelsen kan kvinden opleve gennembrudsblødninger eller pletblødninger. Regelmæssig indtagelse af Microstad genoptages efter de sædvanlige 7 dages tabletfri periode.

For at flytte sin pauseblødning til en anden ugedag, end kvinden plejer med den aktuelle tabletindtagelse, kan hun rådes til at forkorte den kommende tabletfri periode med så mange dage, hun har behov for. Jo kortere intervallet er, desto større risiko er der for, at hun ikke får en ophørsblødning og kan opleve gennembrudsblødning eller pletblødning under den anden blisterpakning (hvilket også er tilfældet ved forsinkelse af en blødning).

Yderligere information til specielle populationer

*Børn og unge*

Microstad er kun indiceret efter første menstruations indtræden.

*Ældre*

Ikke relevant

Administration

Til oral anvendelse. Tabletten kan tages med lidt vand hvis nødvendigt.

**4.3 Kontraindikationer**

Orale kombinations-præventionsmidler (COC) bør ikke anvendes, hvor en af nedennævnte lidelser er til stede. Dersom en sådan lidelse skulle opstå for første gang, mens der tages orale præventionsmidler, skal den orale prævention omgående seponeres:

* Overfølsomhed over for de aktive indholdsstoffer eller et eller flere af hjælpestofferne listet i pkt. 6.1.
* Tilstedeværelse af eller risiko for venøs tromboemboli (VTE)
* Venøs tromboemboli – nuværende VTE (behandlet med antikoagulans) eller tidligere (f.eks. dyb venetrombose [DVT] eller lungeemboli [PE])
* Kendt arvelig eller erhvervet disposition for venøs tromboemboli, f.eks. APC-resistens (herunder faktor V Leiden), antitrombin-III-mangel, protein C-mangel, protein S-mangel
* Større operation med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4)
* En høj risiko for venøs tromboemboli pga. tilstedeværelse af flere risikofaktorer (se pkt. 4.4)
* Tilstedeværelse af eller risiko for arteriel tromboemboli (ATE)
* Arteriel tromboemboli – nuværende arteriel tromboemboli, tidligere arteriel tromboemboli (f.eks. myokardieinfarkt) eller prodromalsymptomer (f.eks. angina pectoris)
* Cerebrovaskulær sygdom – nuværende apopleksi, tidligere apopleksi eller prodromalsymptomer (f.eks. transitorisk iskæmisk attak, TIA)
* Kendt arvelig eller erhvervet disposition for arteriel tromboemboli, f.eks. hyperhomocysteinæmi og antifosfolipid-antistoffer (anticardiolipin-antistoffer, lupusantikoagulans).
* Migræne med fokale neurologiske symptomer i anamnesen.
* En høj risiko for arteriel tromboemboli pga. tilstedeværelse af flere risikofaktorer (se pkt. 4.4) eller pga. tilstedeværelse af én alvorlig risikofaktor såsom:

• diabetes mellitus med vaskulære symptomer

• svær hypertension

• svær dyslipoproteinæmi

* Nuværende eller tidligere alvorlig leversygdom, forudsat at leverfunktionsværdierne ikke er normaliseret.
* Nuværende eller tidligere levertumorer (benigne eller maligne).
* Kendte eller mistænkte maligne tilstande, der er påvirket af kønshormonerne (f.eks. i genitalia eller mammae).
* Udiagnosticeret vaginalblødning.
* Microstad er kontraindiceret ved samtidig brug af lægemidler indeholdende ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir, 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 Microstads 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 Microstad bør seponeres.

**Risiko for venøs tromboemboli (VTE)**

Anvendelse af et kombineret hormonelt præventionsmiddel øger risikoen for venøs tromboemboli (VTE) sammenlignet med ingen anvendelse. **Beslutningen om at anvende Microstad bør kun træffes efter en samtale med kvinden, så det sikres, at hun forstår risikoen for VTE med hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, 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 er estimeret([[1]](#footnote-1)) at ud af 10.000 kvinder, der tager et kombineret hormonelt præventionsmiddel, der indeholder levonorgestrel, vil ca. 6(2[[2]](#footnote-2)) kvinder udvikle en VTE i løbet af ét år.

Antallet af 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.

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

****

**Antal**

**VTE-hændelser**

Kombineret hormonelt præventionsmiddel, der indeholder levonorgestrel

(5‑7 hændelser)

 Ingen brug af kombineret hormonelt præventionsmiddel (2 hændelser)

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

Microstad er kontraindiceret, hvis en kvinde har flere risikofaktorer, som giver hende en høj risiko for venetrombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinde har mere end én risikofaktor, er det muligt, at stigningen i risiko er højere end summen af de individuelle faktorer – i dette tilfælde skal hendes samlede risiko for VTE tages i betragtning. Et kombineret hormonelt præventionsmiddel bør ikke ordineres, hvis balancen mellem fordele og risici anses for at være negativ (se pkt. 4.3).

**Tabel: Risikofaktorer for VTE**

|  |  |
| --- | --- |
| **Risikofaktor** | **Kommentar** |
| Fedme (*body mass index* på over 30 kg/m²) | Risikoen stiger væsentligt med øget BMI.Især vigtig at tage hensyn til, hvis der også er andre risikofaktorer til stede. |
| Langvarig immobilisering, større operation, alle operationer i ben eller bækken, neurokirurgi eller større traumeBemærk: 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 pille (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 Microstad 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).

**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 ATE (f.eks. myokardieinfarkt) eller med cerebrovaskulær hændelse (f.eks. transitorisk iskæmisk attak, apopleksi). ATE tilfælde kan være fatale.

**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). Microstad 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 relativ ung alder, f.eks. under 50 år) | Hvis der er formodning om en arvelig disposition, bør kvinden henvises til en specialist med henblik på rådgivning, inden der træffes beslutning om anvendelse af et kombineret hormonelt præventionsmiddel. |
| Migræne | En øget anfaldsfrekvens eller sværere migræneanfald (som kan være prodromalsymptomer for en cerebrovaskulær handelse) under anvendelse af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen kan være en grund til øjeblikkelig seponering |
| Andre helbredstilstande associeret med uønskede vaskulære hændelser | Diabetes mellitus, hyperhomocysteinæmi, hjerteklapsygdom og atrieflimren, dyslipoproteinæmi og systemisk lupus erythematosus. |

**Symptomer på ATE**

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

Symptomer på en cerebrovaskulær hændelse kan omfatte:

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

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

Symptomer på myokardieinfarkt kan omfatte:

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

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

En meta-analyse af 54 epidemiologiske studier har vist, at kvinder, som bruger p-piller, har en let øget relativ risiko (RR = 1,24) for at få diagnosticeret brystcancer. Denne øgede risiko forsvinder gradvist i løbet af 10 år efter ophør med p-pillerne. Eftersom brystcancer forekommer sjældent hos kvinder under 40 år, er stigningen i antallet af diagnosticerede brystcancertilfælde hos nuværende og tidligere p-pillebrugere lille i forhold til den samlede risiko for brystcancer. Disse studier fremsætter ikke bevis for en årsagssammenhæng.

Det observerede mønster på en øget risiko kan skyldes en tidligere diagnosticering af brystcancer hos p-pillebrugerne, de biolo­gis­ke virkninger af p-piller eller en kombination af begge. De diagnosticerede tilfælde af brystcancer hos permanente p-pillebrugere har en tendens til at være mindre klinisk fremskredne end de diagnosticerede tilfælde af brystcancer hos ikke-brugere.

Der er i sjældne tilfælde indberettet benigne levertumorer, og endnu sjældnere maligne levertumorer hos p-pillebrugere. I isolerede tilfælde har disse tumorer medført livstruende, intraabdominale hæmoragier. En levertumor bør overvejes ved den differentielle diagnosticering, når der optræder stærke smerter i det øvre abdomen, ved leverforstørrelse eller ved tegn på intra-abdominal hæmoragi hos kvinder, som anvender p-piller.

Ved anvendelse af høj-dosis p-piller (50 µg ethinylestradiol) er risikoen for endometrial- og ovariecancer reduceret. Om dette også gælder lav-dosis p-piller er stadig ikke klarlagt.

* Andre tilstande

Kvinder med hypertriglyceridæmi eller familiær disposition herfor kan have en øget risiko for pancreatitis, når de tager p-piller, se pkt. 4.3.

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

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

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

Akutte eller kroniske forstyrrelser i leverfunktionen kan nødvendiggøre seponering af p-pillerne, indtil leverfunktionsværdierne normaliseres. Tilbagevendende forekomst af kolestatisk gulsot og/eller kolestase-relateret pruritus, som indtrådte under tidligere graviditet eller under tidligere brug af kønshormoner, nødvendiggør seponering af p-pillerne.

Selvom p-piller kan have en indvirkning på den perifere insulinresistens og glukosetolerans, er der intet, der tyder på, at det er nødvendigt at ændre det terapeutiske regime hos diabetikere, som bruger p-piller med en lav dosis. Diabetikere bør dog overvåges nøje under p-pillebrug, især i starten.

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.

En forværring af Crohns sygdom og af colitis ulcerosa er blevet indberettet under anvendelse af p-piller.

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

Lægeundersøgelse/konsultation

Før start på eller genoptagelse af behandling med ethinylestradiol/levonorgestrel kombinationer skal der indhentes en komplet personlig og familiemæssig anamnese, og graviditet skal udelukkes. Blodtrykket skal måles, og der skal foretages en objektiv undersøgelse i overensstemmelse med kontraindikationerne (se pkt. 4.3) og advarslerne (se pkt. 4.4). Det er vigtigt, at henlede kvindens opmærksomhed på informationen vedrørende venøs og arterial trombose, inklusive risikoen for Microstad sammenlignet med andre p-piller, symptomerne på VTE og ATE, de kendte risici-faktorer og hvad der skal gøres i tilfælde af mistanke om trombose.

Kvinden bør også instrueres i omhyggeligt at læse indlægssedlen og følge de givne råd. Hyppigheden og arten af undersøgelser bør baseres på etablerede praksisretningslinjer og tilpasses til den enkelte kvinde.

Kvinden bør vejledes om, at p-piller ikke beskytter mod HIV-infektion (AIDS) eller andre seksuelt overførte sygdomme (SOS).

**Nedsat virkning**

P-pillernes virkning kan være nedsat f.eks. i tilfælde af glemte tabletter, opkastning eller diarré eller samtidig indtagelse af anden medicin (se pkt. 4.5).

**Nedsat cykluskontrol**

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

Hvis blødningsuregelmæssighederne persisterer eller optræder efter tidligere regelmæssige cykler, bør ikke-hormonale årsager overvejes, og der bør tages adækvate, diagnostiske forholdsregler for at udelukke malignitet eller graviditet. Disse kan omfatte udskrabning.

Nogle kvinder får ikke en menstruationsblødning i den tabletfrie periode. Hvis p-pillerne er indtaget i henhold til instruktionerne beskrevet i pkt. 4.2, er det usandsynligt, at kvinden er gravid. Er p-pillerne imidlertid ikke indtaget i henhold til instruktionerne, forud for den første udeblevne menstruationsblødning, eller hvis to menstruationsblødninger udebliver, skal graviditet udelukkes, før der fortsættes med indtagelsen af p-piller.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 52 mg lactosemonohydrat.

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

Dette lægemiddel indeholder 15 mg saccharose per tablet.

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans, glucose/galactose­malabsorption og sucrase-isomaltasemangel.

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

Note: Produktresumeet for lægemidler, som kvinden er i samtidig behandling med, bør læses for at identificere eventuelle interaktioner.

* Farmakodynamiske interaktioner

I forbindelse med kliniske studier med patienter, der blev behandlet for hepatitis Cvirusinfektioner (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 ALATforhøjelser hos kvinder, der brugte ethinylestradiolholdige lægemidler såsom CHC'er (se pkt. 4.3). Derfor skal brugere af Microstad skifte til en alternativ præventionsmetode (f.eks. kun prævention af prægestagen eller ikke-hormonelle metoder) inden startbehandling med disse lægemiddelregimer. Brugen af Microstad kan genoptages 2 uger efter afslutning af disse lægemiddelregimer.

* Indvirkninger af andre lægemidler på Microstad

Der kan forekomme interaktioner med lægemidler, der inducerer mikrosomale leverenzymer, hvilket medfører øget clearance af kønshormoner, som kan medføre gennembrudsblødning og/eller kontraceptivt svigt.

Forholdsregler

Enzym-induktion kan allerede ses efter nogle få dages behandling. Maksimal enzym-induktion ses normalt inden for få uger. Efter ophør med behandling med lægemidlet kan enzym-induktion være opretholdt i omkring 4 uger.

*Korttidsbehandling*

Kvinder, der bliver behandlet med enzym-inducerende lægemidler, bør midlertidigt anvende en barrieremetode eller anden form for prævention ud over kombinations-p-pillen. Barrieremetoden skal anvendes så længe det samtidigt indgivne lægemiddel anvendes og i 28 dage efter seponering.

Hvis behandlingen med lægemidlet forsætter efter kvinden har afsluttet en p-pillepakke, skal hun fortsætte med den næste p-pillepakke lige efter den forrige pakke uden den sædvanlige tabletfri periode.

*Langtidsbehandling*

Hos kvinder, der er i langtidsbehandling med enzym-inducerende aktive stoffer, anbefales et andet pålidelig, ikke-hormonelt præventionsmiddel.

Følgende interaktioner er beskrevet i litteraturen.

*Stoffer, der øger clearance af kombinations-p-piller (reduceret effekt af p-piller ved enzym-induktion)* f.eks.:

Barbiturater, bosetan, carbamazepin, phenytoin, primodon, rifampicin og hiv-medicinen ritonavir, nevirapin og efavirenz, og muligvis også felbamat, grisofulvin, oxcarbazepin, topiramat samt produkter, der indeholder naturmedicinen perikum (hypericum perforatum).

*Lægemidler med forskellig virkning på clearance af kombinations-p-piller*

Når lægemidlerne administreres sammen med kombinations-p-piller, kan mange kombinationer af HIV-proteasehæmmere og non-nukleosid revers transkriptasehæmmere, herunder kombinationer med HCV-hæmmere, øge eller reducere koncentrationerne af østrogen eller gestagener i plasma. Nettoeffekten af disse ændringer kan være klinisk relevant i nogle tilfælde.

Derfor skal lægen læse produktresuméet for samtidig indgivet HIV/HCV-medicin for at identificere potentielle interaktioner og eventuelt relaterede anbefalinger. I tvivlstilfælde skal kvinder, der får behandling med protease-hæmmere eller non-nucleosid revers transcriptasehæmmere, anvende yderligere barriereprævention.

*Lægemidler der nedsætter clearence af kombinations-p-piller (enzym-hæmmere)*

Den kliniske relevans er stadig ukendt

Samtidig administration af stærke CYP3A4-hæmmere kan forøge plasmakoncentrationen af østrogen eller progestin eller begge.

Etoricoxib doser på 60 til 120 mg/dag har vist at forøge plasmakoncentrationen af ethinylestradiol henholdsvis 1.4 til 1.6 gange, når det tages med en kombineret hormonel kontraceptiva indeholdende 0,035 ethinylestradiol.

**Virkning af Microstad på andre lægemidler**

Orale kontraceptiva kan forstyrre metabolismen af andre lægemidler. Derfor kan plasma og vævs koncentrationer enten forøges (f.eks. ciclosporin) eller nedsættes (f.eks. lamotrigin).

Kliniske data antyder at ethinylestradiol hæmmer clearence af CYP1A2 midler, som fører til en svag (f.eks. theofyllin) eller en moderat (f.eks. tizanidin) forøgelse i deres plasmakoncentrationer.

* Laboratorieprøver

Brugen af kontraceptive steroider kan have indvirkning på resultaterne af visse laboratoriumprøver, inklusive biokemiske parametre for lever-, thyreoidea-, binyre- og nyrefunktionen; plasmaniveauerne for (transport-) proteiner, f.eks. kortikosteroid-bindende globulin og lipid/lipoproteinfraktioner; parametrene for kulhydrat­metabolismen og parametrene for blodkoagulationen og fibrinolysen. Ændringer forbliver sædvanligvis inden for det normale laboratorieområde.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Microstad er ikke indiceret til brug under graviditet.

 Hvis graviditet indtræder under brugen af Microstad, bør præparatet seponeres øjeblikkeligt.

 Omfattende epidemiologiske undersøgelser har dog hverken vist øget risiko for fødselsdefekter hos børn født af kvinder, som anvendte p-piller før graviditeten eller teratogen effekt ved utilsigtet anvendelse af p-piller tidligt i graviditeten.

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

Amning

Amning kan påvirkes af p-piller, eftersom de kan nedsætte mængden og ændre sammensætningen af modermælken. Derfor bør anvendelsen af p-piller 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 p-pillebrug. Disse mængder kan påvirke barnet.

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

Ikke mærkning.

Microstad påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af bivirkningsprofilen

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger med Microstad er kvalme, mavesmerter, vægtøgning, hovedpine, nedtrykthed, humørsvingninger, brystsmerter, brystømhed. Disse bivirkninger forekommer hos **≥**1 % afbrugerne.

Arteriel og venøs tromboemboli er alvorlige bivirkninger

De anførte bivirkninger er rapporteret under anvendelse af ethinylestradiol/levonorgestrel

| **Systemorgan-klasse** | **Almindelig** **(≥ 1/100 til < 1/10)****Bivirkninger set i kliniske forsøg** | **Ikke almindelig** **(≥ 1/1.000 til < 1/100)****Bivirkninger set i kliniske forsøg** | **Sjælden** **(≥ 1/10.000 til < 1)** **Bivirkninger set i kliniske forsøg /1.000)** | **Bivirkninger set efter markedsføring** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Øjne |  |  | Kontaktlinseintolerance |  |
| Mave-tarm-kanalen | KvalmeMavesmerter | OpkastningDiarré |  | Crohns sygdom, ulcerativ collitis |
| Immunsystemet |  |  | Hypersensitivitet | Forværring af symptomer på arvelig eller erhvervet angio-ødem (ikke kendt, kan ikke estimeres ud fra forhånden­værende data) |
| Undersøgelser | Vægtforøgelse |  | Vægttab |  |
| Metabolisme og ernæring |  | Væskeretention.  |  | Hypertrigly-ceridmia |
| Nervesystemet | Hovedpine | Migræne |  | Forværring af chorea |
| Vaskulære sygdomme |  |  | Venøs tromboemboli (VE) og arteriel tromboemboli (ATE) |  |
| Lever og galdeveje |  |  |  | Forstyrrelser i leverfunktionen |
| Psykiske forstyrrelser | Depression,Humørsving­ninger | Nedsat libido | Øget libido |  |
| Det reproduktive system og mammae  | Ømhed i brystetBrystspænding | Forstørrede bryster | Udflåd fra brysterneUdflåd fra vagina | Menstruations-forstyrrelser, Pletblødning BrystsekretionUdflåd fra vagina |
| Hud og subkutane væv  |  | Udslæt, urtikaria | Erythema nodosumErythema multiforme  | chloasma |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

Følgende alvorlige bivirkninger er indberettet hos kvinder, der anvender p-piller af kombinationstypen og findes beskrevet under pkt. 4.4:

* Venøse tromboemboliske tilstande.
* Arterielle tromboemboliske tilstande
* Hypertension.
* Levertumorer
* Tilfælde eller forværring af tilstande, hvor det ikke er fastlagt om det har forbindelse med p-piller af kombinationstypen: Crohns sygdom, colitis ulcerosa, epilepsi, uterin myoma, porfyri, systemisk lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenham’s chorea, hæmolytisk uræmisk syndrom, kolestatisk gulsot
* Chloasma.
* Akutte eller kroniske forstyrrelser af leverfunktionen kan nødvendiggøre afbrydelse af p-piller af kombinationstypen indtil leverfunktionstest vender tilbage til normalen.
* Eksogene østrogener kan inducere eller forværre symptomer på hereditært og erhvervet angioødem.

Hyppigheden af diagnosticeret brystcancer er øget meget lidt hos p-pillebrugere. Da brystcancer er sjældent hos kvinder under 40 år, er det overskydende antal lavt i forhold til den samlede risiko for brystcancer. Sammenhængen med p-pillebrug er ukendt. For yderligere oplysninger se pkt. 4.3 og 4.4.

***Interaktioner***

Gennembrudsblødning og/eller kontraceptivt svigt kan skyldes interaktioner mellem andre lægemidler (enzym-induktorer) og p-piller (se pkt. 4.5).

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

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

**4.9 Overdosering**

 Der har ikke været indberettet alvorlige, skadevoldende virkninger efter overdosering. Overdosering kan medføre kvalme, opkastning og vaginalblødning. Der er ingen specifik antidot, og det videre behandlingsforløb bør være symptomatisk.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Progestogener og estrogener, faste kombinationer, ATC-kode: G03AA07.

Microstads kontraceptive virkning er baseret på interaktion af forskellige faktorer, hvoraf den vigtigste er hæmningen af ovulationen og ændringer i cervikalsekretionen.

Samlet Pearl Index (metodefejl + brugerfejl): 0,59 (øvre tosidet 95 % - konfidensgrænse: 0,85).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Levonorgestrel

Levonorgestrel absorberes hurtigt og fuldstændigt. Maksimal serumkoncentration på cirka 3 ng/ml opnås ca. 1 time efter indtag af ethinylestradiol/levonorgestrel kombination. Levonorgestrel serumniveauet aftager i 2 tempi. Den sidste fase karakteriseres ved en halveringstid på henholdsvis cirka 0,5 og cirka 20 timer. Den metaboliske clearence hastighed fra plasma er ca. 1,5 ml/min/kg.

Levonorgestrel udskilles ikke i uændret form men i form af metabolitter med en halveringstid på ca. en dag. Dets metabolitter udskilles i urin og galde i forholdet ca.1:1. Levonorgestrel metaboliseres i udstrakt grad. De væsentlige metabolitter i plasma er de ikke konjugerede og de konjugerede former af 3ɑ. 5β-tetrahydrolevonorgestrel. Baseret på in vitro og in vivo forsøg, er CYP3A4 hovedenzymet involveret i metabolismen af levonorgestrel.

Levonorgestrel er bundet til serumalbumin og til kønshormonbindende globulin (SHBG). Kun 1,5 % af den totale serumkoncentration af levonorgestrel findes som frit steroid, mens ca. 65 % er specifikt bundet til SHBG. En relative fordeling (fri albumin-bundne, SHBG-bundet) afhænger af koncentrationen af SHBG. Efter induktion af det bundne protein, stiger fordelingen bundet til SHBG, mens det frie del og en albumin-bundne nedsættes.

Efter daglig indtagelse serumniveauerne af levonorgestrel omkring en faktor 2. Steady state nås under anden halvdel af behandlingscyklus. Levonorgestrels farmakokinetik påvirkes af SHBG-niveauerne. Ved behandling med Microstad, en øgning af niveauet af SHBG, påvirker en samtidig øgning i den specifikke bindningskapacitet og derfor også en øgning af levonorgestrels serumniveau.

Levonorgestrel-niveauet ændres ikke yderligere efter 1-3 cyklus, da SHBG-induktion så er afsluttet. Sammenlignet med en enkelt dosis, opnås 3-4 gange højere levonorgestrel serum niveauer ved steady state.

Biotilgængeligheden af levonorgestrel er næsten 100%.

Ca. 0,1% af moderens dosis kan via brystmælk overføres til babyen.

Ethinylestradiol

Ved oral indtagelse af ethinylestradiol absorberes det hurtigt og fuldstændigt. Indtagelse af ethinylestradiol/levonogestrel fører til maksimal serumkoncentration på ca. 100 pg/ml opnås inden for 1-2 timer. Koncentrationen falder derefter i 2 tempi, hvor en halveringstid på ca. 1-2 timer og ca. 20 timer er beregnet. Teknisk kan disse kun beregnes ved høje doser.

En tilsyneladende fordelingsvolumen på omkring 5 l/kg og en metaboliske clearence hastighed fra plasma på ca. 5 ml/min/kg er bestemt for ethinylestradiol. Ethinylestradiol er ca 98 % non-specifikt bundet til serum-albumin.

Ethinylestradiol metaboliseres selv under absorptionsfasen og under første leverpassage hvilket fører til nedsat og individuel varierende biotilgængelighed. Ethinylestradiol elimineres ikke i uomdannet form, men i form af metabolitter med en halveringstid på ca. en dag. Udskillelsesfordelingen 40 (urin): 60 (galde).

På grund af halveringstiden af den terminale eliminationsfase fra plasma, opnås en steady state på 30 til 40 % højere plasmaniveau efter ca. 5-6 daglige administrationer.

Den fuldstændige biotilgængelighed af ethinylestradiol har betydelige individuelle forskelle. Efter oral indtagelse er det ca. 40-60 % af dosen.

Hos kvinder som er i fuld amning, kan ca. 0,2% af moderens overføres til babyen via brystmælk.

Andre lægemidler kan have en negativ eller positiv effekt på den systemiske tilgængelighed af ethinylestradiol. Der er ingen interaktioner med C-vitamin. Ved vedvarende brug inducerer ethinylestradiol den hepatiske syntese af CBG og SHBG, hvor graden af SHBG er afhængig af dosis af det samtidige administreret progesteron.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data (generel toksisitet, genotoksisitet, karcinogent potentiale og toksicitet i forbindelse med reproduktion) indikerer ingen andre virkninger end dem, der kan forklares ud fra den kendte hormonprofil ethinylestradiol og levonorgestrel.

Det bør imidlertid tages med i betragtning, at kønshormoner kan fremme væksten af visse hormonafhængige væv og tumorer.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne:

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Talcum

Povidon K-25

Magnesiumstearat

Overtræk:

Saccharose

Talcum

Calciumcarbonat

Povidon K-90

Glycerol

Macrogol 6000

Titandioxid (E171)

Carnaubavoks

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Tabletterne er pakket i PVC / PVDC / aluminium.

Pakningsstørrelser:

3 blister × 21 tabletter

13 blister × 21 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel eller affald heraf bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Stada Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

D-61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

PharmaCoDane ApS

Marielundvej 46 A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 48823

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 16. august 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 6. marts 2023

1. Disse tilfælde blev estimeret ud fra totale forsøgsdata i et epideriologisk forsøg med anvendelse af relative risici for de forskellige produkter sammenlignet med kombinerede hormonelle præventionsmidler indeholdende 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)