

 18. juli 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Mirabella 28, filmovertrukne tabletter**

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

 29918

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Mirabella 28

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Lyserøde tabletter (aktive tabletter)

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mikrogram levonorgestrel og 20 mikrogram ethinylestradiol.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver tablet indeholder 89,38 mg lactose.

Filmovertrækket indeholder Allura Red AC (E129) og sojalecithin.

Hvide tabletter (placebotabletter)

Tabletterne indeholder ikke aktive stoffer.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver tablet indeholder 89,50 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

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

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

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Oral kontraception.

Inden der tages beslutning om at ordinere Mirabella 28, bør den enkelte kvindes aktuelle risikofaktorer tages i betragtning, især risikofaktorerne for venøs tromboemboli (VTE), og risikoen for VTE med Mirabella 28 bør sammenlignes med risikoen ved andre hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen (se pkt. 4.3 og 4.4).

**4.2 Dosering og administration**

Administrationsvej: Oral anvendelse.

**Sådan bruges Mirabella 28 tabletter**

Tabletterne skal tages hver dag på cirka samme tidspunkt, om nødvendigt med en smule væske. Tabletterne skal tages i den rækkefølge, der er vist på blisterpakningen. Tabletindtagelsen er kontinuerlig. Der skal tages én tablet dagligt i 28 dage i træk. Den næste pakning startes dagen efter den sidste tablet i foregående pakning. Bortfaldsblødningen starter som regel på dag 2-3 efter opstart af placebotabletterne, og den er ikke nødvendigvis færdig, før kvinden starter på den næste pakning.

**Sådan opstartes Mirabella 28 tabletter**

* Ingen forudgående brug af hormonelle kontraceptiva (i den seneste måned)

Kvinden skal starte med at tage tabletterne på dag 1 i sin naturlige cyklus (dvs. den første menstruationsdag).

Kvinden kan også starte på dag 2-5, men så anbefales det, at hun også bruger en barrieremetode i de første 7 dage af den første cyklus.

* Skift fra et hormonelt kontraceptivum af kombinationstypen (p-piller af kombinationstypen, p-ring eller p-plaster)

Kvinden skal helst starte med at tage Mirabella 28 dagen efter den sidste aktive tablet (den sidste tablet indeholdende de aktive stoffer) af de tidligere anvendte p-piller af kombinationstypen, og senest dagen efter den sædvanlige tabletpause eller placeboperiode. Hvis kvinden har anvendt p-ring eller p-plaster, skal hun helst starte med at bruge Mirabella 28 den dag, ringen eller plastret fjernes, og senest den dag, hvor næste plaster eller ring skulle anbringes.

* Skift fra en metode med progestogen alene (minipille, injektion, implantat) eller fra en progestogen-spiral

Kvinden kan skifte fra minipillen til Mirabella 28 på en hvilken som helst dag (fra et implantat eller en spiral på fjernelsesdagen eller fra injektioner på dagen for næste planlagte injektion), men i alle tilfælde bør hun rådes til også at bruge en barrieremetode i de første 7 dage med tabletindtagelse.

* Efter abort i første trimester

Kvinden kan starte med det samme. Hvis hun gør det, behøver hun ikke at tage yderligere svangerskabsforebyggende foranstaltninger.

* Efter fødsel eller abort i andet trimester

Se pkt. 4.6 vedrørende kvinder, der ammer

Som følge af en øget risiko for tromboemboliske hændelser i postpartum-perioden bør indtagelsen starte tidligst 28 efter fødsel hos kvinder, der ikke ammer, eller efter abort i andet trimester. Der bør anvendes en yderligere ikke-hormonel præventionsmetode i de første 7 dage af indtagelsen. Hvis hun allerede har haft samleje, bør graviditet dog udelukkes, inden hun begynder at bruge p-piller af kombinationstypen, ellers skal hun vente til sin første menstruation.

Behandlingsvarighed

Mirabelle 28 kan anvendes så længe, kvinden ønsker en hormonel præventionsmetode, og fordelene ved hormonel prævention er større end helbredsrisiciene (se pkt. 4.4 vedrørende regelmæssige opfølgningsundersøgelser).

**Glemte tabletter**

Mirabella 28 indeholder en meget lav dosis af begge hormoner, og derfor er den svangerskabsforebyggende effektmargin smal, hvis kvinden glemmer en tablet.

Hvis det er **mindre end 12 timer** siden, at kvinden skulle have taget tabletten, er den svangerskabsforebyggende virkning ikke nedsat. Kvinden bør tage tabletten, så snart hun kommer i tanker om det, og så tage de efterfølgende tabletter på det sædvanlige tidspunkt.

Hvis det er **mere end 12 timer** siden, at kvinden skulle have taget tabletten, kan den svangerskabsforebyggende virkning være nedsat. Følgende to grundregler kan anvendes i tilfælde af glemte tabletter:

1. Indtagelsen af aktive tabletter må aldrig afbrydes i mere end 7 dage.
2. Det kræver 7 dages uafbrudt tabletindtagelse at opretholde tilstrækkelig undertrykkelse af hypothalamus-hypofyse-gonade-aksen.

Det betyder, at der kan gives følgende råd i daglig praksis:

*Uge 1*

Kvinden bør tage den glemte tablet, så snart hun kommer i tanker om det, også selvom det betyder, at hun skal tage to tabletter på samme tid. Derefter fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Derudover bør hun bruge en barrieremetode, såsom kondom, i de næste 7 dage. Hvis kvinden har haft samleje i løbet af de forudgående 7 dage, skal muligheden for graviditet tages i betragtning. Jo flere tabletter kvinden glemmer, og jo tættere på placebotabletperioden hun glemmer dem, jo højere er risikoen for graviditet.

*Uge 2*

Kvinden bør tage den glemte tablet, så snart hun kommer i tanker om det, også selvom det betyder, at hun skal tage to tabletter på samme tid. Derefter fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Hvis kvinden har taget tabletterne korrekt i de 7 dage, der går forud for den første glemte tablet, behøver hun ikke at tage yderligere svangerskabsforebyggende foranstaltninger. Hvis hun imidlertid har glemt mere end 1 tablet, bør hun rådes til at tage ekstra forholdsregler i 7 dage.

*Uge 3*

Som følge af den forestående 7-dages placebotabletperiode er der stor risiko for nedsat pålidelighed. Det er dog stadigt muligt at forhindre reduceret svangerskabsforebyggende virkning ved at justere planen for tabletindtagelse. Hvis kvinden følger en af to følgende fremgangsmåder, behøver hun altså ikke at tage yderligere svangerskabsforebyggende foranstaltninger, forudsat at hun har taget alle tabletterne korrekt i de 7 dage, der går forud for den første glemte tablet. Hvis det ikke er tilfældet, bør hun følge den første af disse to fremgangsmåder og tage yderligere forholdsregler i de næste 7 dage også.

1. Kvinden bør tage den sidste glemte tablet, så snart hun kommer i tanker om det, også selvom det betyder, at hun skal tage to tabletter på samme tid. Så fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanligt tidspunkt, indtil alle de aktive tabletter er brugt op. De 7 placebotabletter i sidste række skal bortskaffes. Næste blisterpakning skal startes med det samme. Kvinden vil sandsynligvis ikke få nogen bortfaldsblødning, før hun afslutter den anden paknings aktive tabletter, men hun kan få plet- eller gennembrudsblødning på dage med tabletindtagelse.
2. Kvinden kan også rådes til ikke at tage flere aktive tabletter fra den aktuelle blisterpakning. I så fald skal hun tage placebotabletterne i den sidste række i 7 dage, inklusive de dage, hvor hun har glemt tabletter, og så fortsætte med den næste blisterpakning.

Hvis kvinden har glemt tabletter, og hun ikke får bortfaldsblødning i placebotablet­perioden, skal muligheden for graviditet tages i betragtning.

**Anbefalinger i tilfælde af gastrointestinale forstyrrelser**

I tilfælde af svære gastrointestinale forstyrrelser kan absorptionen være ufuldstændig, og der bør tages yderligere svangerskabsforebyggende foranstaltninger.

Hvis kvinden får opkastning eller kraftig diarré i løbet af 3-4 timer efter indtagelse af en aktiv tablet, gælder retningslinjerne for glemte tabletter under pkt. 4.2 ”Glemte tabletter” (se også pkt. 4.4). Hvis kvinden ikke ønsker at ændre den normale plan for tabletindtagelse, skal hun tage den/de ekstra tablet/tabletter fra en anden blisterpakning. I tilfælde af vedvarende eller tilbagevendende gastrointestinale forstyrrelser, skal der anvendes yderligere ikke-hormonelle præventionsmetoder, og lægen skal informeres.

**Sådan ændres startdagen for menstruation/udskydes bortfaldsblødning**

For at udskyde bortfaldsblødningen skal kvinden fortsætte med endnu en blisterpakning med Mirabella 28 uden at tage placebotabletterne i den aktuelle pakning. Hun kan udskyde blødningen i så lang tid, som hun ønsker det, indtil afslutningen af de aktive tabletter i den anden pakning. Kvinden kan opleve gennembruds- eller pletblødning i udskydelses­perioden. Herefter genoptager kvinden den regelmæssige indtagelse af Mirabella 28 efter placebotabletperioden.

Hvis kvinden ønsker at ændre startdagen for sin bortfaldsblødning til en anden ugedag, kan hun rådes til at afkorte den næste placebotabletperiode med så mange dage, som hun ønsker. Jo kortere pausen er, jo højere er risikoen for, at hun ikke får nogen bortfaldsblødning, og for, at hun vil opleve gennembrudsblødning og pletblødning i løbet af den næste pakning (ligesom ved udskydelse af en bortfaldsblødning).

**4.3 Kontraindikationer**

P-piller af kombinationstypen bør ikke anvendes, hvis et eller flere af følgende forhold gør sig gældende. Skulle et af forholdene indtræde for første gang, mens kvinden bruger p-piller af kombinationstypen, bør præparatet seponeres omgående.

* Graviditet eller mistanke om graviditet
* Tilstedeværelse af eller risiko for venøs tromboemboli (VTE)
* Venøs tromboemboli – aktuel VTE (i antikoagulansbehandling) eller VTE i anamnesen (f.eks. dyb venetrombose [DVT] eller lungeemboli [LE])
* Kendt arvelig eller erhvervet disposition for venøs tromboemboli, såsom APC-resistens (inklusive faktor V Leiden), antitrombin III-mangel, protein C-mangel, protein S-mangel
* Større kirurgisk indgreb med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4)
* En 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 – aktuel apopleksi, tidligere apopleksi eller prodromale tilstande (f.eks. transitorisk iskæmisk attak, TIA)
* Kendt arvelig eller erhvervet disposition for arteriel tromboemboli, såsom hyperhomocysteinæmi og antiphospholid-antistoffer (anticardiolipin-antistoffer, lupus-antikoagulans)
* Migræne med fokale neurologiske symptomer i anamnesen
* En høj risiko for arteriel tromboemboli på grund af flere risikofaktorer (se pkt. 4.4) eller tilstedeværelse af én alvorlig risikofaktor, såsom:
	+ diabetes mellitus med vaskulære symptomer
	+ svær hypertension
	+ svær dyslipoproteinæmi
	+ rygning (se pkt. 4.4)
		- Aktuel eller tidligere pancreatitis, hvis dette er forbundet med svær hypertriglyceridæmi
		- Aktuel eller tidligere svær leversygdom, så længe leverfunktionsværdierne ikke er normaliseret (herunder Dubin-Johnsons syndrom og Rotors syndrom)
		- Aktuelle eller tidligere levertumorer (benigne eller maligne)
		- Kendte eller formodede maligniteter, der er påvirket af kønssteroider (f.eks. i kønsorganerne eller brysterne)
		- Udiagnosticeret vaginalblødning
		- Amenorré uden kendt årsag
* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Mirabella 28 indeholder sojaolie. Du må ikke bruge dette lægemiddel, hvis du er overfølsom over for jordnødder eller soja. Mirabella 28 er kontraindiceret ved samtidig brug af lægemidler, der indeholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir, glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Advarsler

Hvis en af ovennævnte risikofaktorer er til stede, bør egnetheden af Mirabella 28 drøftes med kvinden.

I tilfælde af forværring eller indtræden af en af disse tilstande eller risikofaktorer bør kvinden rådes til at kontakte sin læge for at finde ud af, om brugen af Mirabella 28 bør ophøre.

Mirabella 28 indeholder farvestofferne Allura Red AC (E129) og indigocarmin (E132), som kan medføre allergiske reaktioner.

Kredsløbsforstyrrelser

Tilstedeværelse af én alvorlig risikofaktor eller flere risikofaktorer for hhv. venøs eller arteriel sygdom kan også udgøre en kontraindikation. Der bør også tages højde for muligheden for antikoagulansbehandling. Brugere af p-piller af kombinationstypen skal have udtrykkeligt at vide, at de skal kontakte deres læge, hvis de får mulige symptomer på trombose. I tilfælde af formodet eller bekræftet trombose skal brugen af p-piller af kombinationstypen seponeres. Der bør iværksættes anden passende kontraception på grund af teratogeniciteten af antikoagulansbehandling (coumariner).

Den øgede risiko for tromboemboli i puerperiet skal tages i betragtning (se pkt. 4.6).

**Risiko for venøs tromboemboli (VTE)**

Brug af et hvilket som helst hormonelt kontraceptivum af kombinationstypen øger risikoen for venøs tromboemboli (VTE) sammenlignet med ingen brug. **Præparater, der indeholder levonorgestrel, norgestimat eller norethisteron, er forbundet med den laveste risiko for VTE. Der bør kun træffes beslutning om at anvende Mirabella 28 efter drøftelser med kvinden for at sikre, at hun forstår risikoen for VTE med Mirabella 28, hvordan hendes nuværende risikofaktorer påvirker denne risiko, og at hendes risiko for VTE er højest i det allerførste år, hvor hun bruger lægemidlet. Der er også nogen evidens for, at risikoen er forøget, når brugen af et hormonelt kontraceptivum af kombinationstypen genoptages efter en pause på 4 uger eller mere.**

Blandt kvinder, som ikke bruger hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, og som ikke er gravide, vil cirka 2 ud af 10.000 udvikle en VTE i løbet af perioden på et år. Risikoen kan imidlertid være meget højere hos den enkelte kvinde, afhængigt af hendes underliggende risikofaktorer (se nedenfor).

Det estimeres, at ud af 10.000 kvinder, som bruger et hormonelt kontraceptivum af kombinationstypen indeholdende levonorgestrel, vil cirka 6[[1]](#footnote-1) udvikle en VTE i løbet af et år.

Dette antal VTE’er pr. år er færre end det forventede antal hos kvinder i graviditeten eller i postpartum-perioden.

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

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

Antal VTE-hændelser



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Ingen brug af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen (2 hændelser) | Levonorgestrel-holdige hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen (5-7 hændelser) |  |

I ekstremt sjældne tilfælde er der blevet rapporteret om tromboser i andre blodkar 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 brugere af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen kan stige betydeligt hos kvinder med yderligere risikofaktorer, især hvis der er flere risikofaktorer (se tabel).

Mirabella 28 er kontraindiceret, hvis kvinden har flere risikofaktorer, som udsætter hende for en høj risiko for venetromboser (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 så tilfælde bør hendes totale risiko for VTE tages i betragtning. Hvis afvejningen af fordele og risici vurderes at være negativ, bør der ikke ordineres et hormonelt kontraceptivum af kombinationstypen (se pkt. 4.3).

**Risikofaktorer for VTE**

|  |  |
| --- | --- |
| **Risikofaktor**  | **Kommentar**  |
| Svær overvægt (BMI over 30 kg/m²)  | Risikoen stiger betydeligt i takt med et højere BMI. Det er især vigtigt at overveje, om der også er andre risikofaktorer. |
| Længerevarende immobilisering, større kirurgiske indgreb, enhver form for kirurgi i benene eller pelvis, neurokirurgi eller betydeligt traume Bemærk: Midlertidig immobilisering, herunder flyrejser > 4 timer, kan også udgøre en risikofaktor for VTE, især hos kvinder med andre risikofaktorer.  | I sådanne situationer er det tilrådeligt at seponere brugen af p-plaster/p-piller/p-ring (i tilfælde af elektiv kirurgi i mindst 4 uger forinden) og først genoptage brugen 2 uger efter fuldstændig remobilisering. Der bør anvendes en anden kontraceptionsmetode for at undgå uønsket graviditet. Antitrombotisk behandling bør overvejes, hvis Mirabella 28 ikke er blevet seponeret på forhånd.  |
| Positiv familiær anamnese (venøs tromboemboli hos en søskende eller forældre, især i en relativt tidlig alder, eksempelvis inden 50-års-alderen)  | Hvis der er mistanke om arvelig disposition, bør kvinden henvises til en specialist med henblik på rådgivning, før der tages beslutning om at anvende et hormonelt kontraceptivum af kombinationstypen.  |
| Andre sygdomstilstande forbundet med VTE  | Cancer, systemisk lupus erythematosus, hæmolytisk uræmisk syndrom, kronisk tarmbetændelse (Crohns sygdom eller ulcerøs colitis) og seglcellesygdom  |
| Stigende alder  | Særligt efter 35-års-alderen  |

Der er ikke enighed om den mulige indvirkning af åreknuder og overfladisk tromboflebitis på indtræden eller progression af venetromboser.

Der skal tages højde for den øgede risiko for tromboemboli under graviditet og i særdeleshed i den 6-ugers puerperiumperiode (se oplysninger om graviditet og amning i pkt. 4.6).

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

Kvinden bør rådes til at søge øjeblikkelig lægehjælp og oplyse sundhedspersonalet om, at hun tager et hormonelt kontraceptivum af kombinationstypen, hvis hun får symptomer.

Symptomerne 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 eventuelt kun kan mærkes i stående stilling eller i forbindelse med gang;
* varmefornemmelse i det berørte ben; rødme eller misfarvet hud på benet.

Symptomerne på lungeemboli (LE) kan omfatte:

* pludselig indtræden af uforklarlig stakåndethed eller hurtig vejrtrækning;
* pludselig hoste, som kan være forbundet med hæmoptyse;
* skarpe brystsmerter;
* svær omtumlethed eller svimmelhed;
* hurtige eller uregelmæssige hjerteslag.

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

Øvrige tegn på vaskulær okklusion kan omfatte: pludselig smerte, hævelse og let blåfarvning af en ekstremitet.

I tilfælde af okklusion i øjet kan symptomerne strække sig fra smertefri sløring af synet, som kan progrediere til synstab. Undertiden kan synstab indtræde næsten med det samme.

**Risiko for arteriel tromboemboli (ATE)**

I epidemiologiske studier er brugen af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen blevet forbundet med en øget risiko for arteriel tromboemboli (myokardieinfarkt) eller for cerebrovaskulære hændelser (f.eks. transitorisk iskæmisk attak, apopleksi). Arterielle tromboemboliske hændelser kan være fatale.

**Risikofaktorer for ATE**

Risikoen for arterielle tromboemboliske komplikationer eller for en cerebrovaskulær hændelse hos brugere af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen stiger hos kvinder med risikofaktorer (se tabel). Mirabella 28 er kontraindiceret, hvis kvinden har én alvorlig eller flere risikofaktorer for ATE, som 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 stigningen i risikoen er højere end summen af de enkelte faktorer – i så tilfælde bør hendes totale risiko tages i betragtning. Hvis afvejningen af fordele og risici vurderes at være negativ, bør der ikke ordineres et CHC.

**Risikofaktorer for ATE**

|  |  |
| --- | --- |
| **Risikofaktor** | **Kommentar** |
| Stigende alder | Særligt efter 35-års-alderen |
| Rygning | Kvinder bør rådes til ikke at ryge, hvis de ønsker at bruge et hormonelt kontraceptivum af kombinationstypen. Kvinder over 35 år, som fortsætter med at ryge, bør på det kraftigste rådes til at bruge en anden kontraceptionsmetode. |
| Hypertension |
| Svær overvægt (BMI over 30 kg/m²) | Risikoen stiger betydeligt i takt med et højere BMI. Særligt vigtigt hos kvinder med yderligere risikofaktorer |
| Positiv familiær anamnese (arteriel tromboemboli hos søskende eller forældre, især i en relativt tidlig alder, eksempelvis inden 50-års-alderen) | Hvis der er mistanke om arvelig disposition, bør kvinden henvises til en specialist med henblik på rådgivning, før der tages beslutning om at anvende et hormonelt kontraceptivum af kombinationstypen. |
| Migræne | Øget hyppighed eller sværhedsgrad af migræne i forbindelse med brug af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen (hvilket kan være prodromalsymptomer på en cerebrovaskulær hændelse) kan udgøre en indikation for øjeblikkelig seponering. |
| Andre sygdomstilstande forbundet med vaskulære bivirkninger | Diabetes mellitus, hyperhomocysteinæmi, hjerteklapsygdom og atrieflimren, dislipoproteinæmi og systemisk lupus erythematosus  |

**Symptomer på ATE**

Kvinden bør rådes til at søge øjeblikkelig lægehjælp og oplyse sundhedspersonalet om, at hun tager et hormonelt kontraceptivum af kombinationstypen, hvis hun får symptomer.

Symptomerne på en cerebrovaskulær hændelse kan omfatte:

* pludselig følelsesløshed eller svaghed i ansigt, arme eller ben, især i den ene side af kroppen;
* pludselig indtræden af gangproblemer, svimmelhed, manglende balance- eller koordinationsevne;
* pludselig indtræden af forvirring, tale- eller forståelsesproblemer;
* pludselige problemer med at se på ét eller begge øjne;
* pludselig, kraftig eller langvarig hovedpine uden kendt årsag;
* bevidsthedstab eller besvimelse med eller uden krampeanfald.

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

Symptomerne på myokardieinfarkt (MI) kan omfatte:

* smerter, ubehag, trykken, tyngde, en fornemmelse af sammenklemning eller fylde i brystet, armen eller under brystbenet;
* ubehag med udstråling til ryggen, kæben, halsen, armen, maven;
* mæthedsfornemmelse, fordøjelsesbesvær eller kvælningsfornemmelse;
* øget svedtendens, kvalme, opkastning eller svimmelhed;
* ekstrem svaghed, angst eller stakåndethed;
* hurtige eller uregelmæssige hjerteslag.

Tumorer

I visse epidemiologiske studier er der rapporteret om en øget risiko for cervixcancer ved langvarig brug af p-piller af kombinationstypen, men der er stadig uenighed om, i hvilken grad dette fund kan tilskrives konfunderende indvirkninger af seksuel adfærd og andre faktorer, såsom humant papillomavirus (HPV).

En metaanalyse af 54 epidemiologiske studier har vist, at der er en let forøget relativ risiko (RR = 1,24) for brystcancer hos kvinder, som aktuelt bruger p-piller af kombinationstypen. Denne øgede risiko forsvinder gradvist i løbet af 10 år efter ophør af p-piller af kombinationstypen. I og med at brystcancer er sjældent hos kvinder under 40 år, er det ekstra antal brystcancerdiagnoser hos kvinder, der bruger eller har brugt p-piller af kombinationstypen, lavt i forhold til den generelle risiko for brystcancer. Disse studier giver ingen evidens for årsagssammenhæng.

Det observerede mønster med en øget risiko kan skyldes tidligere diagnosticering af brystcancer hos brugere af p-piller af kombinationstypen, de biologiske virkninger af p-piller af kombinationstypen eller en kombination af begge. De tilfælde af brystcancer, der bliver diagnosticeret hos kvinder, som har brugt p-piller af kombinationstypen, har tendens til at være klinisk mindre fremskredne end de tilfælde af brystcancer, som bliver diagnosticeret hos kvinder, som aldrig har brugt p-piller af kombinationstypen.

Der er i sjældne tilfælde indberettet benigne levertumorer og i endnu sjældnere tilfælde maligne levertumorer hos brugere af p-piller af kombinationstypen. I enkeltstående tilfælde har disse tumorer ført til livstruende intraabdominale blødninger. Levertumor bør betragtes som differentialdiagnose i tilfælde af kraftige smerter i øvre abdomen, leverforstørrelse eller tegn på intraabdominal blødning hos kvinder, der tager p-piller af kombinationstypen.

Andre tilstande

Kvinder med hypertriglyceridæmi eller hypertriglyceridæmi i familieanamnesen kan have en øget risiko for pancreatitis, når de bruger p-piller af kombinationstypen.

Selvom der er rapporteret om små stigninger i blodtrykket hos mange kvinder, der tager p-piller af kombinationstypen, er klinisk relevante stigninger sjældne. Kun i disse meget sjældne tilfælde er øjeblikkelig seponering af p-piller af kombinationstypen berettiget. Hvis konstant forhøjede blodtryksværdier eller en signifikant stigning i blodtrykket hos brugere af p-piller af kombinationstypen med præeksisterende hypertension ikke responderer tilstrækkeligt på antihypertensiv behandling, skal p-piller af kombinations­typen seponeres. Hvis det vurderes at være hensigtsmæssigt kan brugen af p-piller af kombinationstypen genoptages, hvis der kan opnås normotensive værdier med antihypertensiv behandling.

Der er rapporteret om indtræden eller forværring af følgende tilstande i forbindelse med både graviditet og brug af p-piller af kombinationstypen, men evidensen for en forbindelse med brug af p-piller af kombinationstypen er inkonklusiv: gulsot og/eller pruritus relateret til kolestase; galdesten; porfyri; systemisk lupus erythematosus; hæmolytisk uræmisk syndrom; Sydenhams korea; herpes gestationis; otosklerose-relateret høretab.

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

Akutte eller kroniske leverfunktionsforstyrrelser kan nødvendiggøre seponering af p-piller af kombinationstypen, indtil leverfunktionsmarkørerne vender tilbage til normale værdier. Tilbagevenden af kolestatisk ikterus og/eller kolestase-relateret pruritus, som oprindeligt indtrådte under graviditet eller tidligere brug af kønssteroider kræver seponering af p-piller af kombinationstypen.

Selvom p-piller af kombinationstypen kan have en indvirkning på den perifere insulinresistens og glucosetolerans, er der ingen evidens for, at det er nødvendigt at ændre behandlingsregimet hos diabetikere, der bruger lavdosis-p-piller af kombinationstypen (indeholdende < 0,055 mg ethinylestradiol). Diabetiske kvinder bør imidlertid observeres nøje, især i starten af brugen af p-piller af kombinationstypen.

Der er rapporteret om forværring af endogen depression, af epilepsi, af Crohns sygdom og af ulcerøs colitis i forbindelse med brug af p-piller af kombinationstypen.

Chloasma kan undertiden indtræde, især hos kvinder med chloasma gravidarum i anamnesen. Kvinder med tendens til chloasma bør undgå eksponering for sollys og ultraviolet stråling, mens de tager p-piller af kombinationstypen.

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.

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

**Lægeundersøgelse/konsultation**

Inden opstart eller genopstart af Mirabella 28 bør der optages en komplet anamnese (inklusive familieanamnese), og graviditet skal udelukkes. Blodtrykket bør måles, og der bør udføres en undersøgelse under vejledning 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 Mirabella 28 sammenlignet med andre hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, symptomerne på VTE og ATE og de kendte risikofaktorer, og at oplyse hende om, hvad hun skal gøre, hvis hun får mistanke om trombose.

Kvinden bør også rådes til at læse indlægssedlen grundigt og til at følge rådene deri. Hyppigheden og karakteren af undersøgelser bør baseres på praksissens etablerede retningslinjer og tilpasses den enkelte kvinde.

Kvinden bør oplyses om, at p-piller ikke beskytter mod hiv-infektioner (aids) og andre seksuelt overførte sygdomme.

**Nedsat virkning**

Virkningen af p-piller af kombinationstypen kan være nedsat i tilfælde af eksempelvis glemte aktive tabletter (se pkt. 4.2), gastrointestinale forstyrrelser i perioden med indtagelse af aktive tabletter (se pkt. 4.2) eller samtidig medicinering (se pkt. 4.5).

**Nedsat cykluskontrol**

Ligesom det er tilfældet med alle p-piller af kombinationstypen, kan uregelmæssig blødning (pletblødning eller gennembrudsblødning) forekomme, især i de første måneders brug. Derfor giver det kun mening af foretage en evaluering af uregelmæssig blødning efter en tilpasningsperiode på cirka tre cyklusser.

Hvis uregelmæssighederne i blødningen varer ved eller indtræder hos kvinder, som tidligere har haft regelmæssige cyklusser, bør der tages højde for ikke-hormonelle årsager, og der skal gennemføres passende diagnostiske tiltag for at udelukke malignitet eller graviditet. Disse tiltag kan omfatte udskrabning.

Nogle kvinder kan opleve, at de ikke får bortfaldsblødning i placebotabletperioden. Hvis kvinden har taget p-pillerne af kombinationstypen i overensstemmelse med de retningslinjer, der er beskrevet i pkt. 4.2, er det usandsynligt, at kvinden er gravid. Hvis hun imidlertid ikke har taget p-pillerne af kombinationstypen i overensstemmelse med disse retningslinjer inden den første udeblevne bortfaldsblødning, eller hvis to bortfaldsblødninger udebliver, skal graviditet udelukkes, før brugen af p-piller af kombinationstypen fortsætter.

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

Bemærk: Ordinationsoplysningerne for samtidige lægemidler bør konsulteres med henblik på identificering af potentielle interaktioner.

**Andre lægemidlers indvirkning på Mirabella 28**

Lægemidler, som inducerer mikrosomale enzymer, kan resultere i interaktioner, som kan føre til øget clearance af kønshormoner og til gennembrudsblødning og/eller kontraceptionssvigt.

Håndtering

Enzyminduktion kan ses allerede efter nogle få dages behandling. Den maksimale enzyminduktion ses generelt i løbet af nogle 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 anden kontraceptionsmetode i tillæg til p-piller af kombinationstypen. Barrieremetoden skal anvendes i hele perioden med samtidig lægemiddelbehandling og i 28 dage efter seponeringen deraf. Hvis lægemiddelbehandlingen fortsætter, efter at kvinden har taget de aktive tabletter i pakningen med p-piller af kombinationstypen, skal hun kassere placebotabletterne og starte på den næste pakning med det samme.

Langvarig behandling

Det anbefales, at kvinder i langvarig behandling med enzyminducerende aktive stoffer bruger en anden pålidelig ikke-hormonel kontraceptionsmetode.

Der er rapporteret om følgende interaktioner i litteraturen.

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

Rifampicin, rifabutin, barbiturater, antiepileptika (såsom barbexaclon, carbamazepin, phenytoin, primidon, oxcarbazepin, topiramat og felbamat), griseofulvin, modafinil og visse proteasehæmmere (f.eks. ritonavir), urtepræparater indeholdende prikbladet perikon (Hypericum perforatum) må ikke anvendes samtidig med Mirabella 28, fordi de kan nedsætte den svangerskabsforebyggende virkning af Mirabella 28. Der er rapporteret om gennembrudsblødninger og uønskede graviditeter. Den enzymhæmmende virkning kan vare ved i op til 2 uger efter ophør af behandling med prikbladet perikon.

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

Ved samtidig administration af p-piller af kombinationstypen kan mange kombinationer af hiv-/hcv-proteasehæmmere (f.eks. indinavir) og non-nukleoside reverse transkriptasehæmmere øge eller reducere plasmakoncentrationen af østrogen eller progestiner. Nettovirkningen af disse ændringer kan være klinisk relevant i visse tilfælde.

Ordinationsoplysningerne for samtidige hiv-/hcv-lægemidler bør derfor konsulteres med henblik på identificering af potentielle interaktioner og tilhørende anbefalinger. I tvivlstilfælde bør der anvendes en ekstra barrieremetode hos kvinder i behandling med proteasehæmmere eller non-nukleoside reverse transkriptasehæmmere.

*Stoffer, der reducerer clearance af p-piller af kombinationstypen (enzymhæmmere):*

* aktive stoffer, der hæmmer sulfateringen af ethinylestradiol i tarmvæggen, f.eks. ascorbinsyre eller paracetamol
* atorvastatin (øger ethinylestradiols AUC med 20 %)
* samtidig administration af stærke og moderate CYP3A4-hæmmere, såsom svampemidler af imidazol-typen (f.eks. itraconazol, voriconazol, fluconazol), verapamil, makrolider (f.eks. clarithromycin, erythromycin, troleandomycin), diltiazem og grapefrugtjuice, kan øge plasmakoncentrationen af østrogenet eller progestinet eller begge.

Etoricoxibdoser på 60 til 120 mg/dag har vist sig at øge plasmakoncentrationen af ethinylestradiol hhv. 1,4 til 1,6 gange ved samtidig administration af et hormonelt kontraceptivum af kombinationstypen indeholdende 0,035 mg ethinylestradiol.

*Nedsat absorption*

Lægemidler, der øger den gastrointestinale motilitet, f.eks. metoclopramid, kan reducere absorptionen af hormoner.

**Indvirkningen af Mirabella 28 på andre lægemidler**

Troleandomycin kan øge risikoen for intrahepatisk kolestase ved samtidig administration af p-piller af kombinationstypen.

*Levonorgestrel/ethinylestradiol* kan påvirke metabolismen af visse andre aktive stoffer

* via hæmning af mikrosomale leverenzymer, hvilket resulterer i højere serumkoncentrationer af aktive stoffer såsom diazepam (og visse andre benzodiazepiner), ciclosporin, theophyllin, melatonin, tizanidin og glukokortikoider.
* via induktion af hepatisk glukuronidering, hvilket resulterer i lavere serumkoncentration af eksempelvis clofibrat, morphin, lorazepam (samt visse andre benzodiazepiner) og lamotrigin.

In vitro er ethinylestradiol en reversibel CYP2C19-, CYP1A1- og CYP1A2-hæmmer og en mekanismebaseret CYP3A4/5-, CYP2C8- og CYP2J2-hæmmer. I kliniske studier medførte brug af et hormonelt kontraceptivum indeholdende ethinylestradiol ikke nogen stigning eller kun en let stigning i plasmakoncentrationen af CYP3A4-substrater (f.eks. midazolam), mens plasmakoncentrationen af CYP1A2-substrater kunne være let forøget (f.eks. theophyllin) eller moderat forøget (f.eks. melatonin, tizanidin).

Behovet for insulin eller orale antidiabetika kan ændres som følge af en virkning på glucosetolerancen.

**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 Mirabella 28 skifte til en anden kontraceptionsmetode (f.eks. kontraception, som kun indeholder progestagen, eller ikke-hormonelle metoder) inden opstart af behandling med disse lægemiddelregimer. Brugen af Mirabella 28 kan genoptages 2 uger efter afslutning af disse lægemiddelregimer.

**Laboratorietests**

Brug af kontraceptive steroider kan påvirke resultaterne af visse laboratorietests, herunder biokemiske parametre vedrørende lever-, thyroidea-, binyre- og nyrefunktionen, plasmaniveauerne af (bære-)proteiner, f.eks. kortikosteroidbindende globulin og lipid-/lipoproteinfraktioner, parametre vedrørende kulhydratmetabolisme og koagulations- og fibrinolyseparametre, og serumniveauet af folinsyre kan være nedsat. Arten og omfanget afhænger til dels af doseringen af de anvendte hormoner.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Mirabella 28 er ikke indiceret under graviditet.

Hvis en kvinde bliver gravid, mens hun bruger Mirabella 28, bør præparatet seponeres med det samme.

Data fra anvendelse af levonorgestrel alene hos et begrænset antal gravide kvinder indikerer ingen skadelige virkninger på fosteret.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Uønskede hormonelle virkninger på den urogenitale udvikling kan ikke fuldstændigt udelukkes. Der er imidlertid ikke set nogen teratogene eller føtotoksiske virkninger i de fleste af de for nuværende tilgængelige epidemiologiske studier i relation til utilsigtet fostereksponering for progestogen/østrogenkombinationer.

Der bør tages højde for den øgede risiko for VTE i postpartum-perioden i forbindelse med genopstart af Mirabella 28 (se pkt. 4.2 og 4.4).

Amning

P-piller af kombinationstypen kan påvirke laktationen, da de kan reducere mængden af modermælk og forandre sammensætningen deraf. Små mængder af de kontraceptive steroider og/eller disses metabolitter kan blive udskilt i mælken i forbindelse med brug af p-piller af kombinationstypen. Hos ammede børn er der indberettet bivirkninger såsom gulsot og brysthævelse.

Om muligt bør ammende kvinder anvende ikke-hormonelle præventionsmetoder, indtil de har afvænnet barnet helt fra modermælk.

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

Ikke mærkning.

Mirabella 28 påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Brug af p-piller af kombinationstypen er blev forbundet med en øget risiko for følgende:

* arterielle og venøse tromboemboliske hændelser (f.eks. venetrombose, lungeemboli, cerebrovaskulære hændelser [iskæmisk og hæmoragisk apopleksi, transitorisk iskæmisk attak], myokardieinfarkt)
* benigne levertumorer (f.eks. fokal nodulær hyperplasi, leveradenom)
* cervikal intraepitelial neoplasi og cervixkarcinom
* brystkarcinom

Se yderligere oplysninger i pkt. 4.4.

De mest almindelige bivirkninger (≥ 1/10) i forbindelse med brug af Mirabella 28 er hovedpine (herunder migræne), pletblødning og blødning mellem menstruationer.

Følgende bivirkninger er blevet indberettet i forbindelse med brug af ethinylestradiol/levonorgestrel:

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Organsystem** | **Meget almindelig****(≥1/10)** | **Almindelig****(>1/100 til <10)** | **Ikke almindelig****(>1/1.000 til <100)** | **Sjælden****(>1/10.000 til <1.000)** | **Meget sjælden (<1/10.000)** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  | Vaginitis, herunder candidiasis |  |  |  |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)** |  |  |  |  | Hepatocellulære karcinomer |
| **Immunsystemet**  |  |  |  | Allergiske reaktioner, angioødem\*, svære anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner med respirations- og kredsløbssymptomer |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  |  | Ændringer i appetit (øget eller nedsat), glucoseintolerans |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Humørændringer, herunder depression; ændringer i libido |  |  |  |
| **Nervesystemet** | Hovedpine (herunder migræne) | nervøsitet, omtumlethed, svimmelhed |  |  |  |
| **Øjne** |  |  |  | Intolerans over for kontaktlinser |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  |  |  | Venøs tromboemboli (VTE), arteriel tromboemboli (ATE) |  |
| **Mave-tarm-kanalen** |  | Kvalme, opkastning, mavesmerter | Mavekramper, flatulens, diarré |  |  |
| **Lever og galdeveje** |  |  |  | Kolestatisk ikterus |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Akne | Hududslæt, potentiel persisterende kloasma (melasma), hirsutisme, alopeci, urticaria | Erythema nodosum, erythema multiforme |  |
| **Det reproduktive system og mammae** |  | Brystømhed, brystsmerter, brystflåd, dysmenorré, ændringer i menstruationsflow, ændringer i den cervikale transformationszone og cervikalt udflåd, amenorré | Brysthævelse |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  | Væskeretention/ødem |  |  |  |
| **Undersøgelser** |  | Ændringer i vægt (stigning eller tab) | Blodtryksstigning, ændringer i serumlipidniveau, herunder hypertriglyceridæmi | Fald i serumniveauet af folinsyre\*\* |  |

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

\*\* Behandling med p-piller af kombinationstypen kan reducere serumniveauet af folinsyre. Hvis en kvinde bliver gravid kort tid efter ophør af p-piller kan reduceret serumfolatniveau være klinisk relevant.

Derudover er følgende alvorlige bivirkninger blevet indberettet hos brugere af p-piller af kombinationstypen. De er omtalt i pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen:

* Optisk neuritis (kan føre til delvist eller komplet synstab), retinal venetrombose
* Forværring af åreknuder
* Pancreatitis med samtidig svær hypertriglyceridæmi
* Iskæmisk colitis
* Leverskade (f.eks. hepatitis, nedsat leverfunktion)
* Galdeblæresygdom, herunder galdesten (p-piller af kombinationstypen kan medføre galdeblæresygdom eller forværre eksisterende galdeblæresygdom)
* Hæmolytisk-uræmisk syndrom
* Herpes gestationis
* Otosklerose
* Forværring af systemisk lupus erythematosus
* Forværring af porfyri
* Forværring af chorea minor (Sydenhams chorea)
* Forværring af depression
* Kronisk inflammatorisk tarmsygdom (Crohns sygdom og ulcerøs colitis)

*Interaktioner*

Gennembrudsblødning og/eller kontraceptionssvigt kan opstå som følge af interaktioner mellem andre lægemidler (enzyminduktorer) 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

**4.9 Overdosering**

Der er ikke rapporteret om alvorlige bivirkninger som følge af overdosering. På baggrund af den generelle erfaring med p-piller af kombinationstypen kan følgende symptomer muligvis indtræde i tilfælde af overdosering: kvalme, opkastning og hos unge piger let vaginalblødning. Der er ingen antidot, og den videre behandling bør være symptomatisk.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Den svangerskabsforebyggende virkning af p-piller af kombinationstypen er baseret på en interaktion af diverse faktorer. Den vigtigste af disse faktorer er ovulationshæmning og slimforandringer i livmoderhalsen.

Der er udført kliniske forsøg med 1.477 kvinder i alderen 17 til 49 år. Det overordnede Pearl-indeks, som blev beregnet på baggrund af disse forsøg, var 0,84 baseret på 13 behandlingscyklusser pr. år.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

**Ethinylestradiol**

Absorption

Oralt administreret ethinylestradiol absorberes hurtigt og fuldstændigt. De maksimale serumkoncentrationer på cirka 50 pg/ml nås i løbet af 1-2 timer efter indtagelse af en ethinylestradiol-/levonorgestreltablet. I løbet af absorptionen og den hepatiske first pass-metabolisme metaboliseres ethinylestradiol i omfattende grad, hvilket resulterer i en gennemsnitlig oral biotilgængelighed på cirka 45 % (interindividuel variation cirka 20-65 %).

Fordeling

Ethinylestradiol har en høj (cirka 98 %) men ikke-specifik binding til serumalbumin og inducerer en stigning i serumkoncentrationen af SHBG. Det tilsyneladende distributionsvolumen af ethinylestradiol er 2,8-8,6 l/kg.

Biotransformation

Ethinylestradiol undergår præsystemisk konjugering i både tyndtarmslimhinden og leveren. Ethinylestradiol metaboliseres primært via aromatisk hydroxylering, hvorved der dannes forskellige hydroxylerede og methylerede metabolitter, som er til stede som frie metabolitter eller som glucuronid eller sulfatkonjugater i serum. Ethinylestradiol gennemgår enterohepatisk cirkulation.

Elimination

Ethinylestradiolniveauerne i serum falder i to faser, som er karakteriseret af halveringstider på hhv. cirka 1 time og 10-20 timer.

Ethinylestradiol udskilles ikke i uomdannet form. Dets metabolitter udskilles i et urin-galde-forhold på 4:6, og halveringstiden er cirka 1 dag.

Steady state-forhold

Ethinylestradiolkoncentrationen i serum stiger cirka tofoldigt efter kontinuerlig brug af ethinyl-/levonorgestreltabletter. Som følge af den varierende halveringstid af den terminale fase i serumclearance og den daglige administration nås steady-state-forhold inden for cirka en uge.

**Levonorgestrel**

Absorption

Efter oral administration absorberes levonorgestrel hurtigt og fuldstændigt. De maksimale serumkoncentrationer på cirka 2,3 ng/ml nås i løbet af 1,3 timer efter indtagelse af en ethinylestradiol-/levonorgestreltablet. Biotilgængeligheden er næsten 100 %.

Fordeling

Levonorgestrel bindes til serumalbumin og kønshormonbindende globulin (SHBG). Kun 1,1 % af de totale serumlægemiddelkoncentrationer er til stede som frit steroid, cirka 65 % er specifikt bundet til SHBG, og cirka 35 % er ikke-specifikt bundet til albumin. Den ethinylestradiolforårsagede stigning i SHBG-koncentrationen påvirker den relative fordeling af levonorgestrel i forskellige proteinfraktioner. Induktionen af bindingsproteiner forårsager en stigning i den SHBG-bundne fraktion og et fald i den albuminbundne fraktion. Det tilsyneladende distributionsvolumen af levonorgestrel er 129 l efter en enkelt dosis.

Biotransformation

Levonorgestrel metaboliseres primært via reduktion af ∆4-3-oxo-gruppen og hydroxylering på position 2α, 1β og 16β, efterfulgt af konjugering. Størstedelen af de metabolitter, der cirkulerer i blodet, er sulfater af 3α, 5β-tetrahydro-levonorgestrel, mens eliminationen primært sker i form af glukuronider.

En del af det uomdannede levonorgestrel cirkulerer også som 17β-sulfat. Der kan være interindividuelle forskelle i den metaboliske clearance, og dette kan til dels forklare de store forskelle, der ses i levonorgestrelkoncentrationen blandt brugerne.

Elimination

Levonorgestrelniveauerne i serum falder i to faser. Terminalfasen er karakteriseret af en halveringstid på cirka 25 timer. Levonorgestrel og dets metabolitter udskilles primært via urin (40 % til 68 %), og cirka 16 % til 48 % udskilles via fæces.

Steady state

I forbindelse med kontinuerlig brug af ethinyl-/levonorgestreltabletter stiger levonorgestrelniveauet i serum cirka trefoldigt, og steady-state-forhold nås i løbet af anden halvdel af behandlingscyklussen. Farmakokinetikken af levonorgestrel påvirkes af SHBG-niveauerne i serum, som stiger 1,5-1,6 gange i forbindelse med brug af estradiol. Derfor er clearancehastigheden fra serum og distributionsvoluminet let reduceret ved steady-state (0,7 ml/min./kg og cirka 100 l).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Ethinylestradiol og levonorgestrels toksicitetsprofil er velkendt. På grund af markante artsforskelle har resultater fra dyreforsøg med østrogener kun begrænset prædiktiv værdi for administration hos mennesker.

Hos forsøgsdyr er der allerede set en embryoletal virkning af ethinylestradiol ved en relativt lav dosering. Der er set urogenitale misdannelser og feminisering af hanfostre. Levonorgestrel har udvist embryoletal virkning i dyreforsøg og ved brug af høje doser desuden virilisering af hunfostre.

Reproduktionstoksicitetsstudier med rotter, mus og kaniner frembragte ingen evidens for en teratogen virkning.

Prækliniske studier (generel toksicitet, genotoksicitet, karcinogent potentiale og reproduktionstoksicitet) har ikke vist andre virkninger end dem, der kan forklares på baggrund af den kendte hormonprofil af ethinylestradiol og levonorgestrel.

Det bør dog tages i betragtning, at kønssteroider kan fremme væksten af visse hormonafhængige væv og tumorer.

Miljørisikovurdering

Studier til vurdering af miljørisikoen har vist, at levonorgestrel og ethinylestradiol har indvirkning på reproduktionen og kan udgøre en risiko for vandmiljøet (se pkt. 6.6).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Aktive tabletter (lyserøde tabletter)

Lactose

Povidon K-30 (E1201)

Magnesiumstearat (E470b)

*Lyserødt overtræk*

Polyvinylalkohol, delvist hydrolyseret (E1203)

Talcum (E553b)

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Allura Red AC (E129)

Sojalecithin (E322)

Jernoxid, rød (E172)

Indigocarmin (E132)

Placebotabletter (hvide tabletter)

Lactose

Povidon K-30 (E1201)

Magnesiumstearat (E470b)

*Hvidt overtræk*

Polyvinylalkohol, delvist hydrolyseret (E1203)

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talcum (E553b)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterkort af lettere gennemsigtig PVC-PVDC/Alufolie.

Hvert blisterkort indeholder 21 aktive tabletter (lyserøde) og 7 placebotabletter (hvide)

Blisterkort uden kalender.

Pakningsstørrelser: 1×28 tabletter, 3×28 tabletter, 6×28 tabletter og 13×28 tabletter, i æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Levonorgestrel og ethinylestradiol kan udgøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Exeltis Healthcare S.L.

Av. Miralcampo 7-Poligono Ind. Miralcampo

19200 Azuqueca de Henares

Guadalajara

Spanien

**Repræsentant**

Exeltis Sverige AB

Strandvägen 7A

114 56 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

56465

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

2. oktober 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

18. juli 2023

1. Intervalmidtpunkt på 5-7 pr. 10.000 kvindeår, baseret på en relativ risiko ved hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen indeholdende levonorgestrel kontra ingen brug på cirka 2,3 til 3,6. [↑](#footnote-ref-1)