

6. marts 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Novypil 28, filmovertrukne tabletter**

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

 26998

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Novypil 28

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

**21 lysegule filmovertrukne tabletter**

1 filmovertrukket tablet indeholder:

150 mikrogram desogestrel og 20 mikrogram ethinylestradiol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

64,3 mg lactose (som lactosemonohydrat).

**7 grønne filmovertrukne placebotabletter**

Indeholder ingen aktive stoffer.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

37,26 mg vandfri lactose og 3 mikrogram Sunset Yellow FCF (E110).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Lysegul, rund, bikonveks, filmovertrukket tabletter med en diameter på ca. 6 mm, mærket "P9" på den ene side og "RG" på den anden.

Placebotabletterne er grønne, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, diameter ca. 6 mm, uden prægning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Oral prævention.

I forbindelse med beslutningen om at ordinere Novypil 28 skal der tages hensyn til den enkelte kvindes aktuelle risikofaktorer, især risikofaktorer for venøs tromboemboli (VTE), samt til, hvordan risikoen for VTE med Novypil 28 er sammenlignet med andre hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen (se pkt. 4.3 og 4.4).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Der tages 1 tablet dagligt, startende med de gule (aktive) tabletter i 21 dage efterfulgt af de grønne (placebo) tabletter i 7 dage. Hver efterfølgende pakke påbegyndes dagen efter den sidste tablet i den foregående pakke. Under indtagelse af de sidste 7 placebotabletter indtræder der sædvanligvis en blødning. Blødningen starter sædvanligvis på 2. eller 3. dagen efter indtagelse af den første placebotablet og er muligvis ikke ophørt, før næste pakke påbegyndes.

**Sådan tages Novypil 28**

Tabletterne skal tages på ca. samme tidspunkt hver dag i den rækkefølge, som er angivet på pakken.

**Sådan påbegyndes indtagelse af Novypil 28**

*Ingen forudgående indtagelse af hormonelle præventionsmidler (inden for den sidste måned)*

Tabletindtagelsen skal påbegyndes på dag 1 i kvindens naturlige cyklus (dvs. på den første dag kvinden har en menstruationsblødning). Det er tilladt at påbegynde indtagelsen på dag 2-5, men i så fald tilrådes det i første cyklus at benytte en barrieremetode samtidig i de første 7 dage af tabletindtagelsen.

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

Kvinden skal starte med Novypil 28 på dagen, efter hun har taget den sidste aktive tablet fra hendes nuværende kombinerede hormonelle præventionsmiddel (den sidste tablet, som indeholder aktivt stof), dog senest dagen efter den tabletfrie periode eller perioden med placebo tabletter (tabletter uden aktivt stof).

Hvis kvinden bruger p-ring eller p-plaster, er det bedst, at starte med Novypil 28 på dagen hvor p-ringen eller p-plastret fjernes. Kvinden kan også starte på den dag, hvor hun skulle have startet på en ny p-ring eller p-plaster, men ikke senere end denne dag.

Har kvinden brugt sin tidligere antikonceptionsmetode regelmæssigt og korrekt og hvis kvinden ikke er gravid kan hun også skifte fra sit tidligere hormonelle præventionsmiddel på en hvilken som helst dag i cyklus.

Den hormonfrie periode fra den tidligere antikonceptionsmetode må ikke forlænges længere end anbefalet.

Ikke alle administrationsformer af hormonel antikonception (p-plaster, p-ring) er nødvendigvis markedsført i alle EU lande.

*Skift fra rene gestagenpræparater (minipiller, injektion, implantat, intrauterint indlæg (IUD) indeholdende gestagen)*

Kvinden kan skifte fra minipiller på hvilken dag, det skal være (ved skift fra implantat eller intrauterint indlæg på den dag implantatet eller indlægget fjernes; ved skift fra injektion, når næste injektion skulle være givet). I alle disse tilfælde skal kvinden tilrådes at bruge en barrieremetode samtidig i de første 7 dage af tabletindtagelsen.

*Efter abort i 1. trimester*

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

*Efter fødsel eller abort i 2. trimester*

For ammende kvinder - se pkt. 4.6.

Kvinden bør rådes til at starte på dag 21-28 efter fødsel eller abort i 2. trimester. Starter kvinden senere, bør hun rådes til at benytte en barrieremetode samtidig i de første 7 dage af tabletindtagelsen. Har hun imidlertid allerede haft samleje, bør graviditet udelukkes, eller kvindens første menstruation afventes, før hun begynder med Novypil 28.

**Glemte tabletter**

 Hvis kvinden har glemt tabletindtagelse i **mindre end 12 timer**, nedsættes den kontraceptive beskyttelse ikke. Kvinden skal tage tabletten, så snart hun husker det, og de resterende tabletter tages som normalt.

 Hvis kvinden har glemt tabletindtagelse i **mere end 12 timer**, kan den kontraceptive beskyttelse være nedsat. Håndtering af glemte tabletter kan styres ved hjælp af følgende to grundlæggende regler.

1. Tabletindtagelse af aktive tabletter må aldrig udskydes i en periode længere end 7 dage.

2. Der kræves 7 dages uafbrudt tabletindtagelse af aktive tabletter for at opnå tilstrækkelig suppression af hypothalamus-hypofyse-ovarie-aksen.

Således kan følgende råd gives i daglig praksis:

*Uge 1*

 Kvinden skal tage den sidst glemte tablet, så snart hun husker det, selv hvis det betyder, at hun skal tage 2 tabletter samtidig. Herefter fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Samtidig bør hun benytte en barrieremetode, f.eks. kondom, i de næste 7 dage. Hvis samleje har fundet sted i de foregående 7 dage, bør muligheden for graviditet overvejes. Jo flere tabletter, der glemmes og jo tættere dette sker på den månedlige placebotabletperiode, desto større er risikoen for graviditet.

*Uge 2*

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

*Uge 3*

Risikoen for nedsat svangerskabsforebyggelse er overhængende på grund af den kommende 7 dages placebotablet-periode. Dog kan den nedsatte kontraceptive beskyttelse forebygges ved at justere tabletindtagelsen. Ved at følge en af følgende to muligheder er det derfor ikke nødvendigt at tage yderligere svangerskabsforebyggende forholdsregler, forudsat at alle tabletter er taget korrekt i de 7 dage, der er gået forud for den glemte tablet. Hvis dette ikke er tilfældet, skal kvinden rådes til at følge den første af de to muligheder og samtidig anvende en anden svangerskabsforebyggende metode i de efterfølgende 7 dage.

 1. Kvinden skal tage den sidst glemte tablet, så snart hun husker det, selv hvis det betyder, at hun skal tage 2 tabletter samtidig. Herefter fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt, indtil de aktive tabletter er brugt op. De 7 placebotabletter (grønne) kasseres. Hun skal begynde på den næste pakke straks efter at have taget den sidste aktive tablet i den nuværende pakke, dvs. der tages ingen placebotabletter. Det er ikke sandsynligt, at kvinden får sin menstruation førend i slutningen af anden pakke, men hun kan opleve at få pletblødning eller gennembrudsblødning på de dage, hun tager tabletter.

 2. Kvinden kan også rådes til at stoppe med tabletindtagelse af aktive tabletter fra den nuværende pakke. Hun skal da fortsætte med placebotabletterne (de grønne tabletter) og herefter fortsætte med næste blisterark. Det totale antal hormonfrie dage må aldrig overstige 7 dage.

*Uge 4*

Den svangerskabsforebyggende effekt er ikke nedsat, og de efterfølgende tabletter tages til sædvanlig tid.

Hvis kvinden har glemt tabletter og herefter ikke får sin menstruation i placebotabletperioden, bør muligheden for graviditet overvejes.

**Forholdsregler ved gastrointestinale forstyrrelser**

Ved alvorlige gastrointestinale lidelser sker der muligvis ikke en fuldstændig absorption og der bør anvendes andre svangerskabsforebyggende metoder.

Hvis man har opkastninger indenfor 3-4 timer efter indtagelse af de aktive tabletter, gælder forholdsreglerne angående glemte tabletter som beskrevet ovenfor. Hvis kvinden ikke ønsker at ændre sin normale tabletindtagelse, er hun nødt til at tage de(n) nødvendig(e) ekstra tablet(ter) fra en anden pakke.

**Sådan fremskyndes eller udskydes menstruationen**

Det er ikke en indikation for produktet at udskyde menstruationen. Imidlertid hvis der i ekstraordinære tilfælde er brug for at udskyde menstruationen, bør kvinden fortsætte med en anden pakke Novypil 28 uden at tage placebotabletterne fra den første pakke. Udskydelse af menstruationen kan fortsætte så længe som ønsket indtil slutningen af den anden pakke. Under udskydelse af menstruationen kan kvinden opleve gennembrudsblødning eller pletblødning. Regelmæssig indtagelse af Novypil 28 genoptages efter perioden med placebotabletter på 7 dage.

For at fremskynde menstruationen til en anden ugedag end den kvinden er vant til med den nuværende tabletindtagelse, kan hun rådes til at forkorte placebotabletperioden med så mange dage, som ønskes. Jo kortere placebotabletperioden er, jo større er risikoen for, at hun ikke får sin menstruation og vil få gennembrudsblødning og pletblødning ved indtagelse af den næste pakke (som det også er tilfældet ved udskydelse af menstruationen).

*Pædiatrisk population*

Novypil 28’s sikkerhed og virkning hos unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data

Administration

Til oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

Hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen bør ikke anvendes under følgende forhold. Hvis nedenstående tilstand skulle opstå for første gang, under brugen af et kombineret hormonelt præventionsmiddel, skal brugen af produktet afbrydes straks.

* Tilstedeværelse af eller risiko for venøs tromboemboli (VTE)
* Venøs tromboemboli – nuværende VTE (behandlet med antikoagulans) eller tidligere (f.eks. dyb venetrombose [DVT] eller lungeemboli [PE])
* Kendt arvelig eller erhvervet disposition for venøs tromboemboli, f.eks. APC‑resistens (herunder faktor V Leiden), antitrombin‑III‑mangel, protein C‑mangel, protein S‑mangel
* Større operation med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4)
* En høj risiko for venøs tromboemboli pga. tilstedeværelse af flere risikofaktorer (se pkt. 4.4)
* Tilstedeværelse af eller risiko for arteriel tromboemboli (ATE)
* Arteriel tromboemboli – nuværende arteriel tromboemboli, tidligere arteriel tromboemboli (f.eks. myokardieinfarkt) eller prodromalsymptomer (f.eks. angina pectoris)
* Cerebrovaskulær sygdom – nuværende apopleksi, tidligere apopleksi eller prodromalsymptomer (f.eks. transitorisk iskæmisk attak, TIA)
* Kendt arvelig eller erhvervet disposition for arteriel tromboemboli, f.eks. hyperhomocysteinæmi og antifosfolipid‑antistoffer (anticardiolipin‑antistoffer, lupusantikoagulans).
* Migræne med fokale neurologiske symptomer i anamnesen (se pkt. 4.4).
* 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 pankreatitis forbundet med svær hypertriglyceridæmi.
* Nuværende eller tidligere svær leversygdom, så længe leverfunktions­værdierne ikke er normaliseret.
* Nuværende eller tidligere levertumorer (benigne eller maligne).
* Kendte eller mistænkte maligne tilstande som er påvirkelige af kønshormoner (f.eks. i genitalia eller mammae).
* Udiagnosticeret vaginal blødning
* Endometriehyperplasi.
* Kendt eller mistænkt graviditet.
* Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Novypil 28 er kontraindiceret ved samtidig brug af lægemidler, der indeholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir, lægemidler, der indeholder glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir(se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**Advarsler**

Hvis nogle af nedenstående tilstande eller risikofaktorer er til stede, skal Novypil 28s egnethed drøftes med kvinden.

I tilfælde af forværring eller første forekomst af en hvilken som helst af disse tilstande eller risikofaktorer skal kvinden informeres om at kontakte egen læge for at beslutte, om anvendelsen af Novypil 28 bør seponeres.

*Kredsløbssygdomme:*

**Risiko for venøs tromboemboli (VTE)**

Anvendelse af et kombineret hormonelt præventionsmiddel øger risikoen for venøs tromboemboli (VTE) sammenlignet med ingen anvendelse. **Præparater, der indeholder levonorgestrel, norgestimat eller norethisteron er forbundet med den laveste risiko for VTE. Risikoniveauet for andre præparater som f.eks. Novypil 28 kan være op til to gange højere. Beslutningen om at anvende et andet præparat end et præparat med den laveste risiko for VTE bør kun træffes efter en samtale med kvinden, så det sikres, at hun forstår risikoen for VTE med Novypil 28, hvordan hendes aktuelle risikofaktorer påvirker denne risiko, og at hendes risiko for VTE er størst i det første år, hvor produktet anvendes. Der er også nogen evidens for, at risikoen øges, når behandling med et kombineret hormonelt præventionsmiddel genstartes efter en pause på 4 uger eller mere.**

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

Det vurderes,[[1]](#footnote-1) at ud af 10.000 kvinder, der tager et kombineret hormonelt præventionsmiddel, der indeholder desogestrel, vil mellem 9 og 12 kvinder udvikle en VTE i løbet af ét år. Dette kan sammenlignes med ca. 6[[2]](#footnote-2) blandt kvinder, der tager et kombineret hormonelt præventionsmiddel, der indeholder levonorgestrel.

I begge tilfælde er antallet af VTE’er pr. år mindre end det forventede antal under graviditet eller i *postpartum*-perioden.

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

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



Trombose i andre blodkar er set ekstremt sjældent hos brugere af et kombineret hormonelt præventionsmiddel, f.eks. i hepatiske, mesenteriske, renale eller retinal vener og arterier.

**Risikofaktorer for VTE**

Risikoen for venøse tromboemboliske komplikationer hos kvinder, der bruger af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, kan stige væsentligt, hvis kvinden har yderligere risikofaktorer, især hvis der er flere risikofaktorer (se tabel).

Novypil 28 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* over 30 kg/m²) | Risikoen stiger væsentligt med øget BMI.Især vigtig at tage hensyn til, hvis der også er andre risikofaktorer. |
| Langvarig immobilisering, større operation, alle operationer i ben eller bækken, neurokirurgi eller større 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 plaster/p-pille/ring (i tilfælde med elektiv kirurgi mindst fire uger før) og ikke genoptage anvendelsen før to uger efter fuldstændig remobilisering. Der bør anvendes en anden præventionsmetode for at undgå uønsket graviditet.Antitrombotisk behandling skal overvejes, hvis Novypil 28 ikke er blevet seponeret på forhånd. |
| Positiv familieanamnese (venøs tromboemboli hos en søskende eller en forælder, især i en relativt ung alder, f.eks. før 50 år) | Hvis der er formodning om en arvelig disposition, bør kvinden henvises til en specialist med henblik på rådgivning, inden der træffes beslutning om anvendelse af et kombineret hormonelt præventionsmiddel. |
| Andre helbredstilstande forbundet med VTE | Cancer, systemisk lupus erythematosus, hæmolytisk‑uræmisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsygdom (Crohns sygdom eller ulcerativ colitis) og seglcelleanæmi |
| Stigende alder | Især over 35 år |

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

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

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

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

Symptomer på dyb venetrombose (DVT) kan omfatte:

* unilateral hævelse af benet og/eller foden eller langs en vene i benet;
* smerte eller ømhed i benet, som muligvis kun mærkes, når personen står eller går,
* øget varme i det pågældende ben; rød eller misfarvet hud på benet.

Symptomer på lungeemboli (PE) kan omfatte:

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

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

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

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

**Risiko for arteriel tromboemboli (ATE)**

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

**Risikofaktorer for ATE**

Risikoen for arterielle tromboemboliske komplikationer eller cerebrovaskulær hændelse hos kvinder, der bruger hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, stiger hos kvinder med risikofaktorer (se tabel). Novypil 28 er kontraindiceret, hvis en kvinde har én alvorlig eller flere risikofaktorer for ATE, som giver hende en høj risiko for arteriel trombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinde har mere end én risikofaktor, er det muligt, at stigningen i risiko er højere end summen af de individuelle faktorer – i dette tilfælde skal hendes samlede risiko tages i betragtning. Et kombineret hormonelt præventionsmiddel bør ikke ordineres, hvis balancen mellem fordele og risici anses for at være negativ (se pkt. 4.3).

**Tabel: Risikofaktorer for ATE**

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

**Symptomer på ATE**

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

Symptomer på en cerebrovaskulær hændelse kan omfatte:

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

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

Symptomer på myokardieinfarkt (MI) kan omfatte:

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

Tumorer

Epidemiologiske studier indikerer, at langtidsbrug af p-piller giver en yderligere øget risiko for udvikling af livmoderhalskræft hos kvinder smittet med humant papillomatøst virus (HPV). Men det er stadig usikkert i hvilken udstrækning dette fund kan være påvirket af andre faktorer (f.eks. forskellighed i antal af seksualpartnere eller i brug af barrieremetoder).

En meta-analyse fra 54 epidemiologiske studier har vist, at kvinder som bruger p-piller, har en let øget relativ risiko (RR = 1,24) for at få diagnosticeret brystkræft. Denne øgede risiko falder gradvist i løbet af 10 år efter ophør med p-piller. Eftersom brystkræft er en sjælden tilstand hos kvinder under 40 år, er stigningen i antallet af diagnosticerede mammacancer-tilfælde hos nuværende og tidligere p-pille brugere lille i forhold til den samlede risiko for mammacancer. Disse studier fremsætter ikke bevis for en årsagssammenhæng. Det observerede mønster af øget risiko kan skyldes en tidligere diagnosticering af brystkræft hos p-pillebrugerne, de biologiske virkninger af p-piller, eller en kombination af begge. De diagnosticerede tilfælde af brystkræft hos p-pillebrugere har en tendens til at være mindre klinisk fremskredne end de diagnosticerede tilfælde af brystkræft hos ikke-brugere.

Der er i sjældne tilfælde rapporteret om benigne levertumorer, og endnu sjældnere maligne levertumorer hos brugere af kombinerede hormonelle præventionsmidler. I enkelte tilfælde har disse tumorer medført livstruende, intraabdominale blødninger. En levertumor bør tages i betragtning ved differentialdiagnosticering, når der optræder stærke smerter i øvre abdomen, ved leverforstørrelse eller ved tegn på intraabdominal blødning hos kvinder, som anvender kombinerede hormonelle præventionsmidler.

Andre forhold

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

Selvom der er rapporteret om små stigninger i blodtrykket hos mange kvinder, som bruger kombinerede hormonelle præventionsmidler, er klinisk betydende blodtryksstigninger sjældne. En systemisk sammenhæng mellem brug af kombinerede hormonelle præventionsmidler og klinisk forhøjet blodtryk er ikke fastslået. Hvis vedvarende klinisk betydende hypertension imidlertid udvikles under brug af kombinerede hormonelle præventionsmidler, bør lægen afbryde behandlingen og behandle hypertensionen. Hvor det skønnes hensigtsmæssigt, kan behandlingen med kombinerede hormonelle præventionsmidler genoptages, hvis normale blodtryksværdier kan opnås med antihypertensiv behandling.

Det er rapporteret, at følgende tilstande er opstået eller er blevet forværret under såvel graviditet som ved anvendelse af kombinerede hormonelle præventionsmidler, men der er ikke evidens for kausal sammenhæng med kombinerede hormonelle præventionsmidler: gulsot og/eller pruritus i forbindelse med kolestase; dannelse af galdesten; porfyri; systemisk lupus erythematosus; hæmolytisk uræmisk syndrom; Sydenham's chorea; herpes gestationis; høretab forårsaget af otosklerose.

Akutte eller kroniske forstyrrelser af leverfunktionen kan nødvendiggøre seponering af kombinerede hormonelle præventionsmidler, indtil leverfunktionsværdierne er normaliserede. Tilbagefald af kolestatisk gulsot, som indtrådte første gang under graviditet eller tidligere brug af kønshormoner, nødvendiggør seponering af kombinerede hormonelle præventionsmidler.

Selvom kombinerede hormonelle præventionsmidler kan have en indvirkning på den perifere insulinresistens og glucosetolerance, er der ikke evidens, der tyder på, at det er nødvendigt at ændre det terapeutiske regime hos velbehandlede diabetikere, som bruger kombinerede hormonelle præventionsmidler. Diabetikere bør dog overvåges nøje under brug af kombinerede hormonelle præventionsmidler.

Crohns sygdom og colitis ulcerosa er blevet forbundet med brug af kombinerede hormonelle præventionsmidler.

Chloasma kan lejlighedsvis optræde, især hos kvinder med chloasma gravidarum i anamnesen. Kvinder med en tendens til chloasma bør undgå at udsætte sig for sollys eller ultraviolet stråling, mens de bruger kombinerede hormonelle præventionsmidler.

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.

**Lægeundersøgelse/Konsultation**

En komplet anamnese (herunder familieanamnese) skal indhentes, og graviditet skal udelukkes inden opstart eller genoptagelse af behandling med Novypil 28. Blodtrykket skal måles og en fysisk undersøgelse skal foretages på baggrund af kontraindikationerne (se pkt. 4.3) og advarslerne (se pkt. 4.4). Det er vigtigt at gøre kvinden opmærksom på oplysningerne om venøs og arteriel trombose, herunder risikoen ved Novypil 28 sammenlignet med andre hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, symptomerne på VTE og ATE, de kendte risikofaktorer, samt hvad der skal gøres, hvis der opstår mistanke om en trombose.

Kvinden skal også informeres om at læse indlægssedlen omhyggeligt og at overholde den vejledning, der gives deri. Undersøgelsernes hyppighed og art skal baseres på etablerede retningslinjer i praksis og tilpasses den enkelte kvinde.

Kvinder skal oplyses om, at hormonelle præventionsmidler ikke beskytter mod hiv‑infektioner (aids) og andre seksuelt overførte sygdomme.

**Nedsat virkning**

Novypil 28’s virkning kan være nedsat i tilfælde af f.eks. glemte tabletter (pkt. 4.2), gastrointestinale forstyrrelser (pkt. 4.2) eller samtidig indtagelse af anden medicin, som nedsætter plasmakoncentrationen af ethinylestradiol og/eller etonogestrel, desogestrels aktive metabolit (pkt. 4.5).

Naturlægemidler indeholdende prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*) bør ikke anvendes ved samtidig brug af Novypil 28 pga. risiko for nedsat plasmakoncentration og nedsat klinisk effekt af Novypil 28 (se pkt. 4.5).

**Nedsat cykluskontrol**

I forbindelse med anvendelse af alle typer kombinerede hormonelle præventionsmidler kan der optræde uregelmæssig blødning (pletblødning og gennembrudsblødning), især i løbet af de første måneder. Derfor er det kun relevant at evaluere forekomsten af uregelmæssig blødning efter en tilpasningsperiode på ca. 3 cykler.

Hvis blødningsuregelmæssighederne fortsætter eller opstår efter tidligere regelmæssige cykler, bør man overveje non-hormonale årsager, og der bør tages tilstrækkelige, diagnostiske forholdsregler for at udelukke malignitet eller graviditet. Dette kan omfatte udskrabning.

 Nogle kvinder får ikke en menstruationsblødning i den tabletfrie periode. Hvis de kombinerede hormonelle præventionsmidler er anvendt i henhold til instruktionerne beskrevet i pkt. 4.2, er det usandsynligt, at kvinden er gravid. Er de kombinerede hormonelle præventionsmidler imidlertid ikke anvendt i henhold til instruktionerne, forud for den første udeblevne menstruationsblødning, eller hvis to menstruationsblødninger udebliver, skal graviditet udelukkes, før der fortsættes med anvendelsen af kombinerede hormonelle præventionsmidler.

Hjælpestoffer

Novypil 28 indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactose­intolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Placebotabletterne (uden aktivt stof) indeholder farvestoffet Sunset yellow FCF (E110), som kan medføre allergiske reaktioner.

Ved fastlæggelse af valg af kontraceptiv metode(r) skal ovenstående information tages med i overvejelserne.

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

*Interaktioner*

**Bemærk**

Ved samtidig administration af anden medicin bør produktinformationen for denne gennemlæses med henblik på at identificere potentielle interaktioner.

Farmakokinetiske interaktioner

Andre lægemidlers indvirkning på Novypil 28

Der kan opstå interaktioner med lægemidler eller naturlægemidler, der inducerer mikrosomale enzymer, **især cytokrom P450 isoenzymer** **(CYP)**, som kan resultere i forhøjet clearance af kønshormoner og derved medføre gennembrudsblødning og/eller kontraceptivt svigt.

Håndtering

Enzyminduktion kan ses allerede efter få dages behandling. Maksimal enzyminduktion ses generelt inden for få uger. Efter seponering af behandling kan enzyminduktionen vare ved i ca. 4 uger.

Korttidsbehandling

Kvinder, som er i behandling med enzyminducerende lægemidler eller naturlægemidler, skal midlertidigt benytte en barrieremetode eller vælge en anden svangerskabsforebyggende metode ud over Novypil 28. Barrieremetoden skal anvendes i hele perioden med anden samtidig medicinanvendelse og i 28 dage efter seponering.

Langtidsbehandling

Hos kvinder, som er i langtidsbehandling med enzyminducerende aktive stoffer, anbefales en anden pålidelig ikke-hormonel svangerskabsforebyggende metode, der ikke påvirkes af enzyminducerende lægemidler.

Følgende interaktioner er beskrevet i litteraturen.

*Lægemidler, der øger clearance af Novypil 28 (enzyminduktion) f.eks.:*

Phenytoin, phenobarbital, primidon, bosentan, carbamazepin, rifampicin, visse hiv-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir) og non-nukleoside reverse transkriptasehæmmere (f.eks. efavirenz, nevirapin) og muligvis også oxcarbazepin, topiramat, rifabutin, felbamat, griseofulvin samt præparater, der indeholder naturlægemidler prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*).

*Lægemidler med variabel indvirkning på clearance af Novypil 28*

Ved administration sammen med hormonelle præventionsmidler kan mange kombinationer med hiv-proteasehæmmere (f.eks. nelfinavir) og non-nukleoside reverse transkriptase­hæmmere (f.eks. nevirapin) og/eller kombinationer med lægemidler mod hepatitis-C virus (hcv) (f.eks. boceprevir, telaprevir) øge eller nedsætte plasmakoncentrationen af østrogener eller gestagener, herunder etonogestrel. Nettoeffekten af disse forandringer kan være klinisk relevant i nogle tilfælde.

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

*Lægemidler der sænker clearance af Novypil 28 (enzyminhibitorer):*

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

Samtidig administration af potente (f.eks. ketoconazol, itraconazol, clarithromycin) eller moderate (f.eks. fluconazol, diltiazem, erythromycin) CYP3A4-hæmmere kan øge serumkoncentrationerne af østrogener eller gestagener, herunder etonogestrel.

Doser af etoricoxib på 60-120 mg/dag har vist sig at øge plasmakoncentrationen af ethinylestradiol henholdsvis 1,4-1,6 gange, når det blev taget samtidig med et kombineret hormonelt præventionsmiddel indeholdende 0,035 mg ethinylestradiol.

Novypil 28’s indvirkning på andre lægemidler

P-piller kan påvirke metabolismen af andre lægemidler med deraf følgende indvirkning på plasma- og vævskoncentrationerne:

*Ciclosporin*

Perorale antikonceptiva kan hæmme omsætningen af ciclosporin i leveren med øget forekomst af bivirkninger til følge.

*Lamotrigin*

Kombinations-p-piller har vist sig at kunne inducere metabolismen af lamotrigin, hvilket kan resultere i subterapeutiske plasmakoncentrationer af lamotrigin.

Kliniske data tyder på, at ethinylestradiol hæmmer clearance af CYP1A2-substrater, hvilket medfører en let (f.eks. theophyllin) eller moderat (f.eks. tizanidin) stigning i plasmakoncentrationen af disse.

*Tizanidin*

Perorale antikonceptiva kan forstærke den blodtryksnedsættende effekt af tizanidin pga. hæmning af tizanidins omsætning via CYP1A2.
Der bør udvises forsigtighed ved udskrivning af tizanidin til p-pille brugere pga. tizanidins snævre terapeutiske interval.

*Levothyroxin*

Østrogen-terapi kan medføre reduktion af frit thyroxin samt øgning af TSH hos hypothyroide kvinder i behandling med levothyroxin.

Kombinationen kan anvendes med dosisjustering.

*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).

Brugere af Novypil 28 skal derfor skifte til en anden præventionsmetode (f.eks. prævention kun indeholdende gestagen eller ikke-hormonelle metoder), før de starter behandling med disse kombinationsregimer. Der kan startes med Novypil 28 igen 2 uger efter afsluttet behandling med disse kombinationsregimer.

**Laboratorieprøver**

Brugen af kontraceptive steroider kan have indvirkning på resultaterne af visse laboratorieprøver, herunder biokemiske parametre for lever-, thyroidea -, binyre- og nyrefunktion; plasmaniveauerne for (transport)proteiner, f.eks. kortikosteroid-bindende globulin og lipid-/lipoproteinfraktioner; parametrene for kulhydratmetabolismen og parametrene for koagulationen og fibrinolysen. Ændringerne ligger sædvanligvis inden for det normale laboratorieområde.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Novypil 28 er ikke indiceret under graviditet.

Hvis graviditet forekommer under brug af Novypil 28, skal indtagelse af tabletterne stoppes. Omfattende epidemiologiske studier har dog hverken vist en øget risiko for fødselsdefekter hos børn født af kvinder, som anvendte kombinerede hormonelle præventionsmidler før graviditeten eller en teratogen virkning ved uforvarende anvendelse af kombinerede hormonelle præventionsmidler tidligt i graviditeten.

Den øgede risiko for VTE i *post partum*-perioden skal tages i betragtning, når behandling med Novypil 28 genoptages (pkt. 4.2 og 4.4).

Amning

Amningen kan blive påvirket af kombinerede hormonelle præventionsmidler, eftersom de kan nedsætte mængden og ændre sammensætningen af brystmælken. Brugen af kombinerede hormonelle præventionsmidler bør derfor generelt ikke anbefales, indtil den ammende moder har afvænnet barnet fuldstændigt. Små mængder af kontraceptive steroider og/eller deres metabolitter kan blive udskilt med mælken, men der er intet, som tyder på, at dette har en skadelig indvirkning på spædbarnets sundhedstilstand.

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

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

I den første del af behandlingsperioden kan en stor del (10-30 %) af kvinderne forvente at få bivirkninger som f.eks. brystspænding, utilpashed og småblødninger. Disse bivirkninger er som regel midlertidige og forsvinder efter 2-4 måneder.

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.

Der er rapporteret andre bivirkninger hos kvinder, der anvender kombinerede hormonelle præventionsmidler. Disse er beskrevet nærmere i pkt. 4.4.

Som med alle kombinerede hormonelle præventionsmidler kan der forekomme ændringer i det vaginale blødningsmønster, især i anvendelsens første måneder. Disse kan være ændringer i blødningsfrekvens (fraværende, mindre/mere hyppig eller vedvarende), intensitet (reduceret eller øget) eller varighed.

Mulige bivirkninger set hos brugere af Novypil 28 og kombinerede hormonelle præventionsmidler generelt er listet i nedenstående tabel3. Alle bivirkninger er angivet i henhold til systemorganklasse og frekvens; meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (<1/1.000) og ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan­klasse** | **Meget almindelig (≥1/10)** | **Almindelig (≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig****(≥1/1.000 til <1/100)** | **Sjælden****(≥1/10.000 til 1/1.000)** | **Ikke kendt****(hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)** |
| Immunsystemet |  |  |  | Overfølsomhedsreak­tioner | Forværring af symptomer på hereditært og erhvervet angioødem |
| Metabolisme og ernæring |  |  | Væskeansam­ling i kroppen |  |  |
| Psykiske forstyrrelser |  | DepressionHumør­forandringNervøsitet | Mindsket libido | Øget libido |  |
| Nervesystemet |  | HovedpineSvimmelhed | Migræne |  |  |
| Øjne |  |  |  | Problemer med kontaktlinser |  |
| Øre og labyrint  |  |  | Otosklerose |  |  |
| Vaskulære sygdomme |  |  | Hypertension | Venøs tromboemboli (VTE)Arteriel tromboemboli (ATE) |  |
| Mave-tarm-kanalen  |  | KvalmeMavesmerter | DiaréOpkastning |  |  |
| Hud og subkutane væv |  | Akne | UdslætUrticaria | Erythema nodosumErythema multiformeChloasma |  |
| Det reproduktive system og mammae  | Uregelmæssige blødninger | BrystspændingerAmenorré, Dysmenorré, Præmenstruelt syndromBrystsmerter | Brystforstørrelse | Vaginal sekretion Brystsekretion |  |
| Undersøgelser |  | Vægtstigning |  | Vægttab |  |

3 Den mest passende MedDRA term til beskrivelse af en bivirkning er vist. Synonymer eller betingelser, der er relateret til hinanden er ikke vist, men bør også tages i betragtning.

*Interaktioner*

Lægemiddelinteraktioner med andre lægemidler (enzyminduktorer) og p-piller kan medføre gennembrudsblødning og/eller kontraceptivt svigt (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 foreligger ingen rapporter om alvorlige, skadevoldende virkninger efter overdosering.

Symptomer

Der kan opstå kvalme, opkastning og hos unge piger en lille vaginal blødning.

Behandling

Der findes ingen antidot, og yderligere behandling bør være symptomatisk.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kønshormoner og modulatorer af genitalsystemet; Hormonelle antikonceptiva til systemisk brug. Progestogener og estrogener, faste kombinationer, ATC-kode: G03AA09.

Virkningsmekanisme

Kombinerede hormonelle præventionsmidlers kontraceptive virkning er baseret på samtidig virkning af forskellige faktorer, hvoraf den vigtigste er hæmning af ovulation og ændringer i cervicalsekretion. Foruden beskyttelse mod graviditet har kombinerede hormonelle præventionsmidler flere positive egenskaber som, stillet over for de negative egenskaber (se pkt. 4.4 og 4.8), kan være nyttige at kende, når man skal træffe valg om svangerskabs­forebyggelse. Cyklus bliver mere regelmæssig, menstruationen er ofte mindre smertefuld, og blødningen er ikke så kraftig. Sidstnævnte kan medføre et fald i forekomsten af jernmangel.

Derudover tyder det på, at der er en reduceret risiko for endometriecancer og ovariecancer. Endvidere er det vist, at de højdoserede kombinerede hormonelle præventionsmidler (50 mikrogram ethinylestradiol) nedsætter risikoen for ovariecyster, underlivsbe­tændelse, benigne brystlidelser, ektopisk graviditetsamt endometrie- og ovariecancer. Om dette også gælder for de lavdoserede kombinerede hormonelle præventionsmidler er endnu ikke bekræftet.

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende sikkerhed og virkning hos unge under 18 år.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

*Desogestrel*

Absorption

Efter oral administration absorberes desogestrel hurtigt og omdannes til etonogestrel. Maximalserumkoncentration på ca. 2 ng/ml nås efter 1,5 time. Biotilgængeligheden er 62-81 %.

Fordeling

Etonogestrel er bundet til serumalbumin og til SHBG (kønshormonbindende globulin). Kun 2-4 % af den totale mængde i serum findes som frit steroid, 40-70 % er specifikt bundet til SHBG. Den ethinylestradiol-inducerede stigning i SHBG påvirker fordelingen af serumproteinerne. Som følge heraf stiger den SHBG-bundne fraktion og den albumin-bundne fraktion falder. Desogestrels fordelingsvolumen bliver herved 1,5 l/kg.

Biotransformation

Etonogestrel metaboliseres fuldstændig via de kendte veje for steroid metabolisme. Den metaboliske clearancehastighed fra serum er ca. 2 ml/min/kg. Der er ikke set interaktion med den samtidigt indtagne ethinylestradiol.

Elimination

Koncentrationen af etonogestrel i plasma falder i to faser. Den sidste fase karakteriseres ved en halveringstid på ca. 30 timer. Udskillelse af desogestrel og dets metabolitter foregår via urin og galde i forholdet ca. 6:4.

*Steady-state* betingelser

Etonogestrels farmakokinetik påvirkes af SHBG-koncentrationerne, som stiger til det tredobbelte på grund af ethinylestradiol. Ved daglig indtagelse stiger stoffets serumkoncentration omkring 2-3 gange og når steady-state i løbet af den anden halvdel af behandlingscyklus.

*Ethinylestradiol*

Absorption

Efter oral indtagelse bliver ethinylestradiol hurtigt og fuldstændigt absorberet. Maksimal serumkoncentration på ca. 45 pg/ml nås i løbet af 1-2 timer. Som følge af præsystemisk konjugering og first-pass metabolisme er den absolutte biotilgængelighed ca. 60 %.

Fordeling

Ethinylestradiol er hovedsageligt, non-specifikt bundet til serumalbumin (ca. 98,5 %) og medfører en stigning i SHBGs plasmakoncentrationer. Fordelingsvolumen er blevet bestemt til ca. 5 l/kg.

Biotransformation

Ethinylestradiol undergår præsystemisk konjugering i både tyndtarmens slimhinde og leveren. Ethinylestradiol metaboliseres primært ved aromatisk hydroxylering, men der dannes mange forskellige hydroxylerede og metylerede metabolitter, og disse findes som frie metabolitter og som konjugater med glukuronider og sulfat. Den metaboliske clearancehastighed er ca. 5 ml/min./kg.

*In vitro* er ethinylestradiol en reversibel hæmmer af CYP2C19, CYP1A1 og CYP1A2 samt en mekanismebaseret hæmmer af CYP3A4/5, CYP2C8 og CYP2J2.

Elimination

Koncentrationen af ethinylestradiol plasma falder i to faser. Den sidste fase karakteriseres ved en halveringstid på ca. 24 timer. Uomdannet lægemiddel udskilles ikke. Ethinylestradiols metabolitter udskilles via urin og galde i forholdet ca. 4:6. Halveringstiden for metabolitudskillelse er ca. 1 dag.

Steady-state betingelser

Steady-state koncentrationer nås efter 3-4 dage når serumkoncentrationen af ethinylestradiol er 30-40 % højere end ved enkeltdosis.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier som toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, potentiel karcinogenicitet samt reproduktionstoksicitet. Man bør dog tænke på, at kønshormoner kan øge risikoen for vækst af visse hormonafhængige væv og tumorer.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne (aktive)

Kartoffelstivelse

Stearinsyre

*All*-*rac*-α-tocoferol

Lactosemonohydrat

Magnesiumstearat

Silica, kolloid vandfri

Povidon K30

Quinolingult (E104)

Tabletovertræk (aktive)

Hypromellose

Macrogol 6000

Propylenglycol

Tabletkerne (placebo)

Cellulose, mikrokrystallinsk

Lactose, vandfri

Majsstivelse, prægelatineret

Magnesiumstearat

Silica, kolloid vandfri

Tabletovertræk (placebo)

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talcum (E553b)

Indigotin (E132)

Quinolingult (E104)

Sort jernoxid (E172)

Sunset Yellow FCF (E110)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C i den originale æske for at beskytte lægemidlet mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PVDC//aluminium blisterark, i kartonæske.

Pakningsstørrelser

Hver æske indeholder 1 eller 3 blisterark med 21 aktive filmovertrukne tabletter og 7 placebo filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Gedeon Richter Plc.

1103 Budapest

Gyömrői út 19-21

Ungarn

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 46166

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 24. oktober 2011

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 6. marts 2023

1. Disse forekomster blev vurderet fra de samlede epidemiologiske studiedata med anvendelse af relative risici for de forskellige præparater sammenlignet med hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, der indeholder levonorgestrel [↑](#footnote-ref-1)
2. Middelværdi 5-7 pr. 10.000 kvindeår baseret på en relativ risiko for hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, der indeholder levonorgestrel, *versus* ingen anvendelse på ca. 2,3-3,6 [↑](#footnote-ref-2)