

10. oktober 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Rigevidon 28, overtrukne tabletter**

1. **D.SP.NR.**

 20915

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Rigevidon 28

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

21 hvide overtrukne tabletter

150 mikrogram levonorgestrel og 30 mikrogram ethinylestradiol.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver tablet indeholder 31,35 mg lactose (som lactosemonohydrat) og 22,46 mg saccharose.

7 grønne overtrukne placebotabletter

Indeholder ingen aktive stoffer.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver tablet indeholder vandfri lactose 37,26 mg, saccharose 30,58 mg og Sunset Yellow FCF (E110) 0,134 µg.

Alle hjælpestoffer er anført under punkt 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Overtrukne tabletter

Aktive tabletter: Hvide, runde, bikonvekse sukkerovertrukne tabletter, diameter ca. 6 mm.

Placebotabletter: Grønne, runde, bikonvekse sukkerovertrukne tabletter, diameter ca. 7 mm.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

Oral hormonel prævention.

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

* 1. **Dosering og administration**

**Dosering**

Sådan indtages Rigevidon 28

De aktive tabletter (hvide tabletter) skal tages hver dag på omtrent samme tidspunkt i den rækkefølge, der fremgår af blisterarket, om nødvendigt med en smule væske til. Dagen efter indtagelse af den sidste hvide tablet fortsættes medicineringen med de 7 grønne tabletter (placebotabletter) fra den særskilte række i samme blisterark. Tablet indtagelsen er kontinuerlig. Der tages en tablet daglig i 28 på hinanden følgende dage.

Hver efterfølgende blisterpakning startes dagen efter sidste tablet i den foregående blisterpakning.

Pause­blødningen starter som regel 2-3 dage efter, at kvinden har taget sidste aktive tablet, og den vil måske ikke være ophørt, før det næste blisterark påbegyndes.

*Sådan påbegyndes indtagelse af Rigevidon 28*

*Intet hormonelt præventionsmiddel anvendt i den foregående måned*

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

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

Kvinden bør begynde med at tage Rigevidon 28 dagen efter indtagelse af den sidste aktive tablet i hendes hidtidige p-piller men senest dagen efter den normale tabletfri eller placeboperiode med de hidtidige kombinations p-piller.

Hvis kvinden hidtil har benyttet p-ring (vaginalring) eller p-plaster (depotplaster), skal hun begynde at tage Rigevidon 28 den dag ringen eller plasteret fjernes, og allersenest den dag, hvor næste ring eller plaster skulle have været anbragt.

*Ved skift fra et gestagenpræparat (minipiller, injektion, implantat) eller gestagenspiral (hormonspiral)*

Skift fra minipiller kan ske på hvilket som helst tidspunkt i cyklus, og Rigevidon 28 bør påbegyndes dagen efter.

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

*Efter abort i 1. trimester*

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

*Efter præmatur fødsel eller abort i 2. trimester*

Kvinden skal tilrådes at starte på dag 21-28 efter fødslen, såfremt hun ikke ammer, eller efter aborten i 2. trimester, eftersom der er en øget risiko for tromboemboli i *post partum* perioden. Hvis hun starter senere end dette, bør hun tilrådes samtidig anvendelse af en barrieremetode i de første 7 dage af tabletindtagelsen. Hvis hun allerede har haft samleje, skal graviditet dog udelukkes, før hun påbegynder tablet­indtagelsen, eller hun skal afvente den første efterfølgende menstruation.

*Amning*

Se pkt. 4.6.

**Oversprungne tabletter**

Den svangerskabsforebyggende virkning kan være nedsat i tilfælde af en glemt dosis, især hvis dosis glemmes i > 12 timer.

Såfremt kvinden glemmer én eller flere placebotabletter, påvirker det ikke den svangerskabs­forebyggende virkning.

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

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

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

Derfor kan følgende råd gives i daglig praksis:

*Uge 1:*

Kvinden skal tage den sidste oversprungne tablet, så snart hun kommer i tanke om det, selv om det betyder, at hun skal tage 2 tabletter på en gang. Derefter fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt.

Hun skal samtidig benytte en barrieremetode, f.eks. kondom, i de næste 7 dage. Hvis der har fundet samleje sted i de foregående 7 dage, bør muligheden for graviditet tages i betragtning. Jo flere tabletter, der er glemt, og jo tættere på den normale placebotabletperiode, desto større er risikoen for graviditet.

*Uge 2:*

Kvinden skal tage den sidste oversprungne tablet, så snart hun kommer i tanke om det, selv om det betyder, at hun skal tage 2 tabletter på en gang. Derefter fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt.

Forudsat at tabletterne er taget korrekt i de 7 dage forud for den glemte tablet, er det ikke nødvendigt at træffe yderligere præventive foranstaltninger. Er dette derimod ikke tilfældet, eller hvis der er sprunget mere end 1 tablet over, bør kvinden rådes til at benytte en barrieremetode (såsom kondom) i tillæg i 7 dage.

*Uge 3:*

Risikoen for nedsat beskyttelse er overhængende på grund af den kommende placeboperiode. Den reducerede præventionsbeskyttelse kan dog forebygges ved at justere tabletindtagelsen. Ved at følge et af følgende to alternativer er det derfor ikke nødvendigt at træffe yderligere præventions­foranstaltninger, forudsat at alle tabletter er taget korrekt i de 7 dage forud for den glemte tablet. Er dette derimod ikke tilfældet, bør kvinden tilrådes at følge den første af de to alternativer. Desuden bør der samtidig benyttes en barrieremetode (såsom kondom) i de næste 7 dage.

1. Kvinden skal tage den sidste oversprungne tablet, så snart hun kommer i tanke om det, selv om det betyder, at hun skal tage 2 tabletter på en gang. Derefter skal hun fortsætte med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Hun bør påbegynde den næste blisterpakning umiddelbart efter indtagelse af den sidste aktive tablet i den aktuelle blisterpakning, dvs. der vil ikke være nogen placeboperiode mellem de aktive tabletter. Det er usandsynligt, at der vil forekomme en pauseblødning før efter afslutningen af den anden blisterpakning, men hun kan opleve pletblødning eller gennembrudsblødning de dage, hun tager tabletterne.
2. Kvinden kan også tilrådes at ophøre med at tage tabletter fra den aktuelle blisterpakning. I så fald skal kun holde en placeboperiode på op til 7 dage, inklusive de dage, hvor hun glemte at tage sine tabletter, hvorefter hun fortsætter med en ny blisterpakning.

Hvis kvinden har sprunget tabletter over og derefter ikke får en pauseblødning under den første normale placebo­periode herefter, skal muligheden for graviditet tages i betragtning.

**Forholdsregler ved gastrointestinale forstyrrelser**

Ved alvorlige gastrointestinale symptomer (f.eks. opkastning eller diarré) sker der muligvis ikke en fuldstændig absorption at det aktive stof, og der bør anvendes andre svangerskabsforebyggende metoder.

Ved opkastning eller alvorlig diarré inden for 3-4 timer efter tabletindtagelse bør der hurtigst muligt tages en ny tablet. Den nye tablet bør så vidt muligt tages inden for 12 timer efter det normale tidspunkt for indtagelse. Hvis der er gået mere end 12 timer, gælder de samme forholdsregler som for glemte tabletter (se pkt. 4.2). Diarré kan reducere effektiviteten ved at hindre komplet absorption. Såfremt kvinden ikke ønsker at ændre sin normale tabletindtagelse, skal hun tage den eller de nødvendige ekstra tabletter fra en anden blisterpakning.

**Sådan forsinkes eller ændres en pauseblødning:**

For at forsinke en pauseblødning bør kvinden efter indtagelse af den sidste aktive tablet i den aktuelle pakning fortsætte med den næste blisterpakning Rigevidon 28 uden en placeboperiode. Forlængelsen kan vare så længe, det ønskes, indtil slutningen af den anden blisterpakning. Under forlængelsen kan kvinden opleve gennembrudsblødninger eller pletblødninger. Regelmæssig indtagelse af Rigevidon 28 genoptages efter de sædvanlige 7 dages placeboperiode.

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

*Pædiatrisk population*

Det er ikke relevant at anvende Rigevidon 28 hos den pædiatriske population før pubertetsalderen.

**Administration**

Til oral anvendelse.

* 1. **Kontraindikationer**

Hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen bør ikke anvendes, hvis en eller flere af nedennævnte tilstande er tilstede. Hvis en sådan tilstand skulle opstå for første gang i forbindelse med brug af kombinations-p-piller, skal brugen ophøre med det samme.

* Tilstedeværelse af eller risiko for venøs tromboemboli (VTE)
* Venøs tromboemboli – nuværende VTE (behandlet med antikoagulans) eller tidligere (f.eks. dyb venetrombose [DVT] eller lungeemboli [PE])
* Kendt arvelig eller erhvervet disposition for venøs tromboemboli, f.eks. APC‑resistens (herunder faktor V Leiden), antitrombin‑III‑mangel, protein C‑mangel, protein S‑mangel
* Større operation med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4)
* En høj risiko for venøs tromboemboli pga. tilstedeværelse af flere risikofaktorer (se pkt. 4.4)
* Tilstedeværelse af eller risiko for arteriel tromboemboli (ATE)
* Arteriel tromboemboli – nuværende arteriel tromboemboli, tidligere arteriel tromboemboli (f.eks. myokardieinfarkt) eller prodromalsymptomer (f.eks. angina pectoris)
* Cerebrovaskulær sygdom – nuværende apopleksi, tidligere apopleksi eller prodromalsymptomer (f.eks. transitorisk iskæmisk attak, TIA)
* Kendt arvelig eller erhvervet disposition for arteriel tromboemboli, f.eks. hyperhomocysteinæmi og antifosfolipid‑antistoffer (anticardiolipin‑antistoffer, lupusantikoagulans).
* Migræne med fokale neurologiske symptomer i anamnesen.
* En høj risiko for arteriel tromboemboli pga. tilstedeværelse af flere risikofaktorer (se pkt. 4.4) eller pga. tilstedeværelse af én alvorlig risikofaktor såsom:
	+ - * diabetes mellitus med vaskulære symptomer
			* svær hypertension
* svær dyslipoproteinæmi
* Nuværende eller tidligere alvorlig leverlidelse, så længe levertallene ikke er vendt tilbage til det normale.
* Nuværende eller tidligere levertumorer (benigne eller maligne)
* Kendte eller mistænkte kønshormon-fremkaldte maligniteter (f.eks. i kønsorganer eller bryster)
* Udiagnosticeret vaginal blødning
* Samtidig brug af Prikbladet Perikon (Hypericum perforatum) (se pkt. 4.5)
* Overfølsomhed over for de aktive indholdsstoffer levonorgestrel, ethinylestradiol eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Rigevidon 28 er kontraindiceret ved samtidig brug af lægemidler, der indeholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir,dasabuvir, glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se pkt. 4.4 og pkt. 4.5).

* 1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**Advarsler**

Hvis nogle af nedenstående tilstande eller risikofaktorer er til stede, skal fordelene ved brug af kombinations-p-piller afvejes mod de mulige risici hos hver enkelt patient og drøftes med kvinden, inden hun beslutter sig for at starte med at bruge dem.

I tilfælde af forværring eller første forekomst af en hvilken som helst af disse tilstande eller risikofaktorer skal kvinden kontakte sin læge. Lægen kan så beslutte, hvorvidt anvendelsen af kombinations- p-piller bør seponeres.

*1. Kredsløbsforstyrrelser*

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, såsom Rigevidon 28, norgestimat eller norethisteron er forbundet med den laveste risiko for VTE. Beslutningen om at anvende Rigevidon 28 bør kun træffes efter en samtale med kvinden, så det sikres, at hun forstår risikoen for VTE med Rigevidon 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).

Epidemiologiske studier hos kvinder, der anvendte lavdosis p-piller af kombinationstypen (<50 μg ethinylestradiol) viste, at ud af 10.000 kvinder vil mellem ca. 6 og 12 kvinder udvikle en VTE i løbet af ét år.

Det vurderes, at ud af 10.000 kvinder, der tager et kombineret hormonelt præventionsmiddel, der indeholder levonorgestrel, vil ca. 6[[1]](#footnote-1) kvinder udvikle en VTE løbet af ét år.

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

VTE er dødelig i 1-2 % af tilfældene.

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

**Risikofaktorer for VTE**

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

Rigevidon 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. P-piller af kombinationstypen bør ikke ordineres, hvis balancen mellem fordele og risici anses for at være negativ (se pkt. 4.3).

Tabel: Risikofaktorer for VTE

|  |  |
| --- | --- |
| **Risikofaktor** | **Kommentar** |
| Fedme (*body mass index* på over 30 kg/m²) | Risikoen stiger væsentligt med øget BMI.Især vigtigt 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/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 Rigevidon 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 superficiel 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 "Fertilitet, 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). Rigevidon 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* på 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 på den ene side af kroppen;

- pludseligt opstået gangbesvær, svimmelhed, tab af balance eller koordination;

- pludseligt opstået forvirring, tale- og forståelsesbesvær;

- pludseligt opstået synsbesvær på et eller begge øjne

- pludseligt opstået svær eller langvarig hovedpine uden kendt årsag;

- bevidsthedstab eller besvimelse med eller uden krampeanfald.

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

Symptomer på myokardieinfarkt kan omfatte:

- smerte, ubehag, tryk, tyngdefornemmelse, en knugende fornemmelse eller oppustethed i brystet, armen eller under brystbenet;

- ubehag, der stråler ud til ryggen, kæben, halsen, armen, maven;

- mæthedsfølelse, fordøjelsesbesvær eller kvælningsfornemmelse;

- sveden, kvalme, opkastning eller svimmelhed;

- ekstrem svækkelse, angst eller åndenød;

- hurtige eller uregelmæssige hjerteslag.

*2. Tumorer*

*Cervixcancer*

Der er rapporteret en øget risiko for cervixcancer hos langtidsbrugere af kombinations-p-piller i visse epidemiologiske undersøgelser, men der er uenighed om, i hvor høj grad dette resultat kan tilskrives vildledende faktorer som seksuel adfærd og andre faktorer, så som humant papilloma-virus (HPV).

*Brystcancer*

En meta-analyse af 54 epidemiologiske undersøgelser viser, at der er en let forøget relativ risiko (RR=1,24) for diagnosticering af bryst­cancer hos kvinder, der aktuelt tager kombinations-p-piller. Den forhøjede risiko forsvinder gradvist i løbet af 10 år efter endt brug af kombinations­ p-pillerne. Da brystcancer er sjælden hos kvinder under 40 år, er det forhøjede antal af bryst­cancer-diagnoser hos aktuelle og debuterende brugere af kombinations p-piller lille i forhold til den generelle risiko for brystcancer.

Disse undersøgelser udviser ikke evidens for en årsagssammenhæng.

Det iagttagne mønster med øget risiko kan skyldes tidligere diagnosticering af brystcancer hos kombinations p-pille-brugere kombinations p-pillernes biologiske virkninger eller en kombination af begge dele. De tilfælde af brystcancer, der er diagnosticeret hos faste brugere, har tendens til at være klinisk mindre avancerede end de cancertilfælde, der blev diagnosticeret hos ikke-brugere.

*Levertumorer*

I sjældne tilfælde er der hos brugere af kombinations p-piller rapporteret om godartede levertumorer (f.eks. leveradenom, fokal nodulær hyperplasi) og i endnu sjældnere tilfælde om ondartede levertumorer. I isolerede tilfælde har disse tumorer ført til livstruende intra-abdominale blødninger. Hvis der hos brugere af kombinations p-piller optræder stærke smerter i det øvre abdomen, forstørret lever eller tegn på intra-abdominal blødning, bør levertumorer inddrages i differentialdiagnosen.

Anvendelse af højdosis kombinerede hormonelle præventionsmidler (50 µg ethinylestradiol) reducerer risikoen for endometrie- og ovariecancer. Dette er endnu ikke blevet bekræftet med lavdosis kombinerede hormonelle præventionsmidler.

*3. Andre forhold*

*Depression*

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.

*Hypertriglyceridæmi*

Kvinder med hypertriglyceridæmi eller som har det i familiens sygehistorie, kan være udsat for øget risiko for pankreatitis ved anvendelse af kombinations p-piller.

*Levertilstande*

Akut eller kronisk forstyrrelse af leverfunktionen kan nødvendiggøre seponering af kombinations-p-piller, indtil leverfunktionsværdierne vender tilbage til det normale.

*Hypertension*

Selvom mindre stigninger i blodtrykket er rapporteret hos mange kvinder, der benytter p-piller, er klinisk relevante stigninger sjældne. Kun i disse sjældne tilfælde er øjeblikkelig seponering af kombinations-p-piller berettiget. Hvis konstant forhøjede blodtryksværdier eller et betydeligt forhøjet blodtryk under brug af kombinations-p-piller ved i forvejen eksisterende hypertension ikke responderer tilstrækkeligt på antihypertensiv behandling, bør kombinations-p-pillerne seponeres. Brugen af kombinations-p-piller kan genoptages, hvis der kan opnås normale blodtryksværdier ved antihypertensiv behandling.

*Angioødem*

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

*Glucoseintolerans/diabetes*

Selvom kombinations-p-piller kan påvirke perifer insulinresistens og glucosetolerans, er der ingen evidens for behov for at ændre det terapeutiske regime ved diabetes under brug af lavdosis kombinations-p-piller (indeholdende mindre end 0,05 mg ethinylestradiol). Imidlertid bør diabetespatienter følges nøje, især i den første tid, hvor de tager kombinations-p-piller.

*Andet*

Recidiv af kolestatisk icterus eller pruritus relateret til kolestase, som indtrådte under en tidligere graviditet eller tidligere indtagelse af steroidhormoner, bør føre til seponering af kombinations-p-piller.

Indtræden eller forværring af følgende patologier er set under graviditet eller hos kvinder, der tog kombinations-p-piller, men der er ikke redegjort for, om det skyldes kombinations-p-pillerne: gulsot og/eller pruritus på grund af kolestase, galdestendannelse, porfyri, dissemineret lupus erythematosus, hæmolytisk-uræmisk syndrom, Sydenhams korea, gestationel herpes, høretab på grund af otosklerose.

Der er set tilfælde af forværring af endogen depression, Crohns sygdom og ulcerøs colitis under brug af kombinations-p-piller.

Chloasma kan forekomme, især hos kvinder med chloasma gravidarum i anamnesen. Kvinder, der er prædisponerede for chloasma under brug af kombinations-p-piller, bør undgå eksponering for sollys og ultraviolette stråler.

Lægeundersøgelse/konsultation

En komplet anamnese (herunder familieanamnese) skal indhentes, og graviditet skal udelukkes inden opstart eller genoptagelse af behandling med Rigevidon 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 Rigevidon 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 orale præventionsmidler ikke beskytter mod hiv-infektioner (aids) og andre seksuelt overførte sygdomme (SOS).

**Nedsat virkning**

P-pillernes virkning kan være nedsat i tilfælde af glemt indtagelse af tabletter eller opkastning eller diarre (se pkt. 4.2) eller samtidig indtagelse af anden medicin (se pkt. 4.5).

**Reduceret cykluskontrol**

Ved alle orale præventionsmidler af kombinationstypen kan der forekomme uregelmæssige blødninger (pletblødning og gennembrudsblødning), især i de første måneder. Det giver derfor først mening at udrede uregelmæssige blødninger efter en tilvænningsperiode på cirka 3 cyklusser.

Hvis de uregelmæssige blødninger fortsætter eller indtræder efter hidtil regelmæssige cyklusser, bør man tage højde for ikke-hormonale årsager og egnede diagnostiske foranstaltninger er indiceret for at udelukke maligne forekomster eller graviditet. Det kan omfatte curettage.

Hos nogle kvinder kan menstruationen udeblive i den tabletfri periode. Hvis kvinden har taget kombinations p-pillerne i overensstemmelse med vejledningen i pkt. 4.2, er hun sandsynligvis ikke gravid. Men hvis pillerne ikke er blevet taget i overensstemmelse med disse retningslinjer forud for den første udeblevne menstruation, eller hvis to menstruationer udebliver, skal graviditet udelukkes, før kvinden må fortsætte med at tag kombinations p-piller.

Forhøjet ALAT

I kliniske studier med patienter, der var behandlet for hepatitis C-virusinfektioner (HCV) med lægemidler indeholdende ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uden ribavinir, forekom forhøjet transaminase (ALAT), som var over 5 gange den øvre normalgrænse signifikant hyppigere hos kvinder, der brugte lægemidler indeholdende ethinylestradiol, så som hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen. Forhøjet ALAT er også blevet observeret med antivirale lægemidler til behandling af HCV, som indeholder glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se pkt. 4.3 og 4.5).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

*Lactose og saccharose*

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

*Sunset yellow FCF (E110)*

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

*Natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Bemærk: Produktresumé for samtidigt anvendte lægemidler bør konsulteres for at identificere potentielle interaktioner.

Interaktioner mellem præventionsmidler af kombinationstypen og andre aktive substanser kan medføre en stigning eller et fald i plasmakoncentrationen af østrogen og progestogen.

Fald i plasmakoncentrationen af østrogen og progestogen kan medføre hyppigere intermenstruel blødning og nedsætte virkningen af præventionsmidlet af kombinationstypen.

Kontraindicerede kombinationer

+ prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*) (se pkt. 4.3)

Reduceret plasmakoncentration af det hormonelle præventionsmiddel som følge af perikons enzyminducerende virkning, med risiko for nedsat virkning eller tilmed ophævelse af virkningen, kan have alvorlige konsekvenser (graviditet).

+Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir (se pkt. 4.3)

Øget hepatotoksicitet.

Farmakodynamiske interaktioner

Samtidig brug af lægemidler, der indeholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir med eller uden ribavinir, glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, kan øge risikoen for forhøjet ALAT (se pkt. 4.3 og 4.4). Derfor skal brugere af Rigevidon 28 skifte til en alternativ præventionsmetode (f.eks. kontraceptika, der kun indeholder gestagen eller ikke-hormonelle metoder), inden de begynder med disse lægemiddelregimer. Brugen af Rigevidon 28 kan genoptages 2 uger efter afslutning af disse lægemiddelregimer.

Farmakokinetiske interaktioner

**Andre lægemidlers indvirkning på Rigevidon 28**

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

*Forholdsregler*

Enzyminduktion kan allerede ses inden for få dages behandling. Maksimal enzyminduktion ses normalt inden for få uger. Efter afslutning af medicinsk behandling kan enzyminduktion vedvare i ca. 4 uger.

*Kortidsbehandling*

Kvinder i behandling med enzyminducerende lægemidler bør midlertidigt benytte en barrieremetode eller en anden præventionstype som supplement til kombinations-p-pillerne. Barrieremetoden skal anvendes sålænge der sideløbende tages pågældende lægemiddel, samt i 28 dage efter seponering af lægemidlet. Hvis behandlingen med lægemidlet fortsætter efter at kvinden har taget den sidste aktive tablet i en p-pillepakke med 21+7 tabletter, skal hun kassere placebotabletterne og starte på den næste p-pillepakke umiddelbart herefter.

*Langtidsbehandling*

Kvinder, som er i langtidsbehandling med enzyminducerende lægemidler, bør anbefales at benytte en anden pålidelig, ikke-hormonel præventionsmetode.

Følgende interaktioner er rapporteret i litteraturen.

*Stoffer som øger clearance af p-piller af kombinationstypen (reduceret effekt af kombinations-p-piller ved enzyminduktion), f.eks.:*

Barbiturater, bosentan, carbamazepin, phenytoin, primidon, rifampicin og hiv-medicin ritonavir, nevirapin og efavirenz og muligvis også felbamat, griseofulvin, oxacarbazepin, topiramat samt lægemidler, der indeholder naturlægemidlet perikon (*Hypericum perforatum*).

*Stoffer med forskellig effekt på clearance af p-piller af kombinationstypen:*

Samtidig administration af p-piller af kombinationstypen og flere typer af hiv-protease­hæmmere og non-nukleoside revers transkriptasehæmmere, inklusiv kombinationer med HCV-hæmmere kan øge eller nedsætte plasmakoncentrationen af østrogen eller progestogener. Nettoeffekten af disse ændringer kan i nogle tilfælde være klinisk relevant.

Derfor bør produktresuméet for samtidig hiv/HCV lægemidler konsulteres for at identificere potentielle interaktioner og dertil hørende anbefalinger. I tvivlstilfælde skal kvinder, der behandles med proteasehæmmere eller non-nukleoside revers transkriptasehæmmere, anvende en supplerende barrieremetode.

**Rigevidon 28's effekt på andre lægemidler**

Orale præventionsmidler af kombinationstypen kan påvirke metabolismen af visse andre aktive indholdsstoffer. Plasma- og vævskoncentrationerne kan enten stige (f.eks. ciclosporin) eller falde (f.eks. lamotrigin).

Andre typer interaktioner

*Modafinil*

Risiko for nedsat præventiv effekt under behandling og i en cyklus efter ophør af behandling med modafinil på grund af dets enzym-inducerende potentiale. Der bør anvendes normodoseret p-piller eller anden præventionsmetode.

*Vemurefenib*

Risiko for mindskede østrogen- og progestogenkoncentrationer med deraf følgende risiko for manglende virkning.

*Perampanel*

Ved perampaneldoser større end eller lig med 12 mg/dag: risiko for nedsat præventiv effekt. Der bør anvendes en anden præventionsmetode, helst mekanisk.

*Ulipristal*

Risiko for antagonisme af genstagenets virkninger. Kontraceptiva af kombinationstypen må ikke genoptages i mindst 12 dag efter seponering af ulipristal.

*Rufinamid*

Moderat reduktion i ethinylestradiol-koncentrationer. Der bør anvendes en anden præventionsmetode, helst mekanisk.

*Etoricoxib*

Øgede koncentrationer af ethinylestradiol med etoricoxib.

**Laboratorieprøver**

Anvendelse af præventionssteroider kan påvirke resultaterne af visse laboratorieprøver, herunder biokemiske parametre for lever-, skjoldbrusk-, binyre- og nyrefunktion; plasmaniveauer for (transport)proteiner, f.eks. corticosteroid-bindende globulin og lipid/lipoproteinfraktioner; parametre for kulhydratstofskifte og parametre for blodkoagulation og fibrinolyse. Ændringerne forbliver i reglen inden for de normale laboratoriereferenceområder.

* 1. **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Rigevidon 28 er ikke indiceret under graviditet.

Hvis graviditet indtræder under brug af ethinylestradiol/levonorgestrel, bør behandlingen omgående seponeres.

Omfattende epidemiologiske undersøgelser har hverken påvist øget risiko for fødselsdefekter hos børn født af kvinder, der tog p-piller af kombinationstypen før graviditeten, eller teratogene effekter ved utilsigtet brug af p-piller under den tidlige graviditet. Den øgede risiko for VTE i *post partum*-perioden skal tages i betragtning, når behandling med Rigevidon 28 genoptages (pkt. 4.2 og 4.4).

Omfattende epidemiologiske undersøgelser har dog hverken påvist øget risiko for fødselsdefekter hos børn født af kvinder, der tog hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen før graviditeten, eller teratogene effekter ved utilsigtet brug af kombinations p-piller under den tidlige graviditet.

Amning

Amning kan påvirkes af p-piller, da de kan reducere mængden af modermælk og ændre dens sammensætning. Derfor bør brug af kombinations p-piller generelt frarådes, indtil den ammende mor har afvænnet barnet fuldstændigt. Mindre mængder kontraceptionelle steroider og/eller disses metabolitter kan udskilles i modermælk. Disse mængder kan påvirke barnet. Hvis kvinden ønsker at amme, bør andre præventionsmetoder anbefales.

* 1. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke udført studier af evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er ikke set nogen virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner hos brugere af kombinations-p-piller.

* 1. **Bivirkninger**

Følgende bivirkninger er rapporteret under brug af kombinationen af ethinylestradiol/levon­orgestrel:

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan­klasse** | **Almindelig (≥1/100 til < 1/10)**  | **Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)** | **Sjælden****(≥1/10.000 til <1/1.000)** | **Meget sjælden****(<1/10.000)** | **Ikke kendt****(hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhånden­værende data)** |
| Benigne, maligne og uspecifice­rede tumorer (inkl. cyster og polypper) |  |  |  | Hepatocellu­lært karcinom, benigne levertumorer (fokal nodulær hyperplasi, hepatisk adenom) |  |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Vaginitis inklusive vaginal candidiasis |  |  |  |  |
| Immunsystemet |  |  | Anafylaktiske reaktioner inkl. meget sjældne tilfælde af urticaria, angioødem, kredsløbsforstyrrelser og alvorlige respiratoriske forstyrrelser | Forværring af dissemineret lupus erythemato­sus | Forværring af symptomer på hereditært og erhvervet angioødem |
| Metabolisme og ernæring |  | Ændret appetit (øget eller reduceret) | Glucose-intolerance | Forværring af porfyri |  |
| Psykiske forstyrrelser | Humørsvingninger, herunder depressionÆndret libido |  |  |  |  |
| Nervesystemet | Nervøsitet Svimmelhed |  |  | Forværring af chorea |  |
| Øjne |  |  | Kontaktlinseintolerance | Optisk neuritRetinal vaskulær trombose |  |
| Vaskulære sygdomme |  | Hypertension | Venøs tromboemboli eller arteriel tromboemboli | Forværring af varikøse vener |  |
| Mave-tarm-kanalen  | KvalmeOpkastningMavesmerter | MavekramperUdspilet abdomen |  | Iskæmisk colitis | Inflammatorisk tarmsygdom (Crohns sygdom, ulcerøs colitis) |
| Lever og galdeveje |  |  | Kolestatisk gulsot | PankreatitisCholelithiasisCholestasis | Hepatocellulær sygdom (f.eks. hepatitis, unormal leverfunktion) |
| Hud og subkutane væv | Akne | UdslætChloasma (melasma) som kan være varigHirsutismeAlopeci | Erythema nodosum | Erythema multiforme |  |
| Nyrer og urinveje |  |  |  | Hæmolytisk-uræmisk syndrom |  |
| Det reproduktive system og mammae | Brystsmerter, ømme bryster, hævelse og sekretion,DysmenoréÆndrede menstruationerÆndringer i ektropion og vaginal sekretionAmenoré |  |  |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet | Væskeretention/ødemVægtændring (vægttab eller vægtstigning) |  |  |  |  |
| Undersøgelser |  | Ændringer i plasmalipider, herunder hypertriglyceridæmi |  | Reduktion af serumfolat |  |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

Følgende alvorlige bivirkninger er indberettet hos kvinder, der brugte kombinations p-piller, og er gennemgået i pkt. 4.4:

* Venøs tromboemboliske lidelser
* Arterielle tromboemboliske lidelser
* Hypertension
* Levertumorer
* Crohns sygdom, colitis ulcerosa, porfyri, systemisk lupus erytematose, herpes gestationis, Sydenhams chorea, hæmolytisk uræmisk syndrom, cholestatisk gulsot.

Frekvensen af diagnosen brystcancer er meget let forøget blandt kombinationspiller-brugere. Da bryst­cancer er sjælden hos kvinder under 40 år, er den øgede hyppighed lille i forhold til den generelle risiko for brystcancer. Årsagssammenhængen med kombinationspiller er ukendt. For yderligere information, se pkt. 4.3 og 4.4.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

* 1. **Overdosering**

Der er rapporteret om symptomer på overdosering af orale kontraceptiva hos voksne, unge og børn på 12 år og derunder. Symptomer, der kan forekomme i forbindelse med overdosering er kvalme, opkastning, brystsmerter, svimmelhed, mavesmerter, døsighed/træthed og - hos unge piger - vaginal blødning. Der findes ingen antidot, og yderligere behandling bør være symptomatisk.

* 1. **Udlevering**

 B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
	1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kønshormoner og modulatorer af genitalsystemet. Gestagener og østrogener, faste kombinationer. ATC-kode: G03AA07.

Virkningsmekanisme

Rigevidon 28s antikonceptionelle virkning er baseret på interaktion mellem forskellige faktorer, hvoraf de vigtigste er hæmning af ægløsningen og ændringer i cervix' slimhinde.

Pearl-indekset (antallet af graviditeter per 100 kvindeår) for lavdosis monofasiske orale præventions­midler af kombinationstypen indeholdende 150 µg levonorgestrel og 30 µg ethinylestradiol, er 0,1 (metodesvigt).

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

 **Levonorgestrel**

Absorption

Levonorgestrel absorberes hurtigt og næsten komplet efter oral indgivelse af Rigevidon 28. Efter oral administration nås det maksimale plasmaniveau af levonorgestrel efter 30 til 120 minutter. Biotilgængeligheden er cirka 100 %, og levonorgestrel er ikke underkastet first-pass-metabolisme.

Fordeling

Levonorgestrel er i vidt omfang bundet til albumin og SHBG (Sex Hormon Binding Globulin – kønshormon­bindende globulin) i plasma.

Biotransformation

Metabolisme sker hovedsagelig ved nedbrydning af Δ4-3-oxo-gruppen og hydroxylering i positionerne 2α, 1β og 16β efterfulgt af konjugation. Hovedparten af de metabolitter, der cirkulerer i blodet, er sulfater af 3α, 5β-tetrahydrolevonorgestrel, mens udskillelsen hovedsagelig finder sted som glucuronider. Noget af det oprindelige levonorgestrel cirkulerer også som 17β-sulfat. Metabolsk clearance er underkastet markant inter-individuel variation, som delvist kan forklare den brede variation i koncentrationen af levonorgestrel, der observeres blandt patienterne.

Elimination

Levonorgestrel elimineres med en gennemsnitlig halveringstid på ca. 36 timer ved steady-state. Levo­norgestrel og dets metabolitter udskilles primært i urinen (40-68 %) og fæces (ca. 16-48 %).

**Ethinylestradiol**

Absorption

Ethinylestradiol absorberes hurtigt og næsten komplet via mave-tarm-kanalen, og højeste plasmaniveauer nås efter 60 til 180 minutter.

Efter præsystemisk konjugation og first-pass-metabolisme er den gennemsnitlige biotilgængelighed 40 til 45 %. Området under kurven og Cmax kan forventes at stige lidt med tiden.

Fordeling

Ethinyleradiol er 98,8% bundet til plasmaproteiner, næsten helt til albumin.

Biotransformation

Ethinylestradiol underkastes præsystemisk konjugation både i tyndtarmens slimhinde og i leveren.

Hydrolyse af de direkte konjugater af ethinylestradiol ved hjælp af tarmfloraen giver ethinylestradiol, som kan reabsorberes, og dermed danne en enterohepatisk cirkulation. Den primære vej for ethinyl­estradiols metabolisme er cytochrom P-450-formidlet hydroxylering, hvor de primære metabolitter er 2-OH-ethinylestradiol og 2-metoxy-ethinylestradiol. 2-OH-ethinylestradiol metaboliseres yderligere til kemisk reaktive metabolitter.

Elimination

Ethinylestradiol forsvinder fra plasma med en halveringstid på cirka 29 timer (26-33 timer). Plasma-clearance varierer fra 10 til 30 l/time. Udskillelse af konjugaterne af ethinylestradiol og dets metabo­litter sker via urin og fæces (forhold 1:1).

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Den akutte toksicitet for ethinyletradiol og levonorgestrel er lav. På grund af markante artsforskelle har prækliniske resultater en begrænset prædiktiv værdi for anvendelse af østrogener på mennesker.

På forsøgsdyr viste østrogener en embryoletal effekt allerede ved relativt lave doser; misdannelser af urinveje og feminisering af hanfostre. Levonorgestrel viste en viriliserende effekt på hunfostre. Reproduktions­toksikologiske undersøgelser på rotter, mus og kaniner afslørede ingen tegn på terato­genicitet ud over effekten på seksuel differentiering.

Prækliniske data baseret på konventionelle undersøgelser af gentagen dosis-toksicitet, genotoksicitet og karcinogent potentiale viste ingen specifikke humane risici ud over det, der er drøftet i andre afsnit af produktresuméet.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

Aktive overtrukne tabletter

*Tabletkerne*

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

Talcum

Majsstivelse

Lactosemonohydrat

*Overtræk*

Silica, kolloid vandfri

Talcum

Saccharose

Calciumcarbonat

Titandioxid (E171)

Copovidon K28

Macrogol 6000

Povidon K30

Carmellosenatrium

Overtrukne placebotabletter

*Tabletkerne*

Lactose, vandfri

Mikrokrystallinsk cellulose

Pregelatineret stivelse

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

*Overtræk*

Povidon K90

Titandioxid (E171)

Macrogol 6000

Saccharose

Indigotin (E132)

Quinolingult (E104)

Natriumbenzoat (E211),

Sunset Yellow FCF (E110)

Talcum

Calciumcarbonat

* 1. **Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

 2 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C

* 1. **Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Blisterark af PVC/PVDC//aluminium. Blisterarkene er pakket i en æske af karton. Hver æske indeholder desuden en indlægsseddel, en etui-opbevaringspose og klistermærke(r) med ugens dage.

Pakningsstørrelser

1×(21+7) stk.

3×(21+7) stk.

6×(21+7) stk.

13×(21+7) stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Gedeon Richter Plc.

Gyömröí út 19-21

1103 Budapest

Ungarn

**Repræsentant**

Gedeon Richter Nordics AB

Norra Stationsgatan 61

113 43 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 46138

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 10. marts 2003

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 10. oktober 2022

1. Middelværdi 5-7 pr. 10.000 kvindeår baseret på en relativ risiko for hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, der indeholder levonorgestrel, versus ingen anvendelse på 2,3-3,6 [↑](#footnote-ref-1)