

20. april 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Stefaminelle, filmovertrukne tabletter**

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

 27916

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

 Stefaminelle

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 24 lyserøde, filmovertrukne tabletter (aktive tabletter):

Hver filmovertrukket tablet indeholder 0,02 mg ethinylestradiol og 3 mg drospirenon.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukket tablet indeholder 44 mg lactosemonohydrat.

4 hvide, filmovertrukne placebotabletter (inaktive):

Tabletten indeholder ikke aktive stoffer.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukket tablet indeholder 89,5 mg vandfri lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

 Filmovertrukne tabletter.

Den aktive tablet er en lyserød, rund, filmovertrukket tablet med en diameter på 5,7 mm.

Placebotabletten er en hvid, rund, filmovertrukket tablet med en diameter på 5,7 mm.

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

 Oral kontraception.

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

* 1. **Dosering og administration**

Dosering

**Sådan tages Stefaminelle**

Tabletterne skal tages hver dag på omtrent samme tidspunkt i den rækkefølge, der er vist på blisterkortet. Hvis det er nødvendigt, kan de indtages med lidt væske. Tabletterne skal tages kontinuerligt. Der skal tages én tablet dagligt i 28 dage i træk. Hvert efterfølgende blisterkort påbegyndes dagen efter indtagelse af den sidste tablet i det forudgående blisterkort. Ophørsblødningen starter normalt på dag 2-3 efter starten på placebotabletterne (sidste række) og er muligvis ikke ophørt, før det næste blisterkort påbegyndes.

**Sådan startes der med Stefaminelle**

* Ingen forudgående brug af hormonelle kontraceptiva (inden for den sidste måned)

Indtagelsen af tabletter skal påbegyndes på dag 1 i kvindens naturlige cyklus (dvs. på den første menstruationsdag).

* Ved skift fra et hormonelt kontraceptivum af kombinationstypen (oralt kontraceptivum af kombinationstypen [p-piller], vaginalring eller depotplaster)

Kvinden bør helst starte med Stefaminelle dagen efter indtagelse af den sidste aktive tablet (den sidste tablet, der indeholder de aktive stoffer) af hendes tidligere p-piller, men senest på dagen efter den sædvanlige periode uden tabletter eller med placebotabletter med hendes tidligere p-piller. Hvis kvinden har brugt en vaginalring eller depotplaster, bør hun helst starte med Stefaminelle på den dag, hvor vaginalringen eller depotplasteret fjernes, men senest når det ville være tid til den næste brug af vaginalring eller depotplaster.

* Ved skift fra en metode med gestagen alene (minipiller, injektion, implantat eller et intrauterint system [IUS], der frigiver gestagen)

Kvinden kan på en hvilken som helst dag skifte fra minipiller (ved skift fra et implantat eller et intrauterint system på den dag, det fjernes, ved skift fra injektion, når den næste injektion skulle være givet), men skal i alle disse tilfælde tilrådes også at benytte en barrieremetode i de første 7 dage, hvor hun tager Stefaminelle.

* Efter abort i første trimester

Kvinden kan starte med det samme. Hvis kvinden starter med det samme, behøver hun ikke at tage yderligere svangerskabsforebyggende forholdsregler.

* Efter fødsel eller efter abort i andet trimester

Kvinder skal tilrådes at starte på dag 21 til dag 28 efter en fødsel eller efter abort i andet trimester. Hvis kvinden starter senere, skal hun tilrådes også at benytte en barrieremetode i de første 7 dage. Hvis kvinden imidlertid allerede har haft samleje, bør graviditet udelukkes, før hun påbegynder brugen af p-piller, eller også skal kvinden afvente sin første menstruation.

Se pkt. 4.6 vedrørende ammende kvinder.

**Håndtering af glemte tabletter**

Der kan ses bort fra placebotabletterne fra den sidste (fjerde) række på blisterkortet. Tabletterne bør dog kasseres for at undgå utilsigtet forlængelse af perioden med placebotabletterne. Følgende råd gælder kun for **glemte aktive tabletter**:

Hvis der er gået **mindre end 24 timer** efter det sædvanlige tidspunkt for indtagelse af en tablet, nedsættes den svangerskabsforebyggende virkning ikke. Kvinden skal tage tabletten, så snart hun kommer i tanker om det, og de efterfølgende tabletter skal tages på det sædvanlige tidspunkt.

Hvis der er gået **mere end 24 timer** efter det sædvanlige tidspunkt for indtagelse af en tablet, kan den svangerskabsforebyggende virkning være nedsat. Glemte tabletter kan håndteres efter følgende to grundlæggende regler:

1. Det anbefalede interval med hormonfrie tabletter er 4 dage. Indtagelsen af tabletter må aldrig afbrydes i mere end 7 dage.
2. Det kræver 7 dage med tabletindtagelse uden afbrydelser for at opnå tilstrækkelig suppression af hypothalamus-hypofyse-ovarie-aksen.

Følgende råd kan derfor gives i daglig praksis:

* Dag 1-7

Kvinden skal tage den sidste glemte tablet, så snart hun kommer i tanker om det, selvom det betyder, at hun skal tage to tabletter samtidigt. Herefter skal hun fortsætte med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Hun bør endvidere benytte en barrieremetode, f.eks. kondomer, i de næste 7 dage. Hvis hun har haft samleje i de forudgående 7 dage, bør der tages højde for muligheden for graviditet. Jo flere tabletter, der glemmes, og jo tættere dette sker på perioden med placebotabletter, jo højere er risikoen for graviditet.

* Dag 8-14

Kvinden skal tage den sidste glemte tablet, så snart hun kommer i tanker om det, selvom det betyder, at hun skal tage to tabletter samtidigt. Herefter skal hun fortsætte med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Forudsat at kvinden har taget alle sine tabletter korrekt i 7 dage forud for den første glemte tablet, er det ikke nødvendigt at tage yderligere svangerskabsforebyggende forholdsregler. Hvis kvinden imidlertid har glemt mere end én tablet, skal hun tilrådes at benytte en ekstra kontraceptionsmetode i 7 dage.

* Dag 15-24

Risikoen for nedsat beskyttelse er overhængende på grund af den kommende periode med placebotabletter. En nedsat svangerskabsforebyggende virkning kan dog stadig forebygges ved at justere tidsplanen for indtagelse af tabletter. Hvis et af de to nedenstående valg følges, er der derfor ikke behov for at tage yderligere svangerskabsforebyggende forholdsregler, forudsat at kvinden har taget alle sine tabletter korrekt i 7 dage forud for den første glemte tablet. Hvis dette ikke er tilfældet, skal kvinden følge det første af disse to valg og desuden benytte en ekstra kontraceptionsmetode i de næste 7 dage.

1. Kvinden skal tage den sidste glemte tablet, så snart hun kommer i tanker om det, selvom det betyder, at hun skal tage to tabletter samtidigt.

Herefter skal hun fortsætte med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt, indtil de aktive tabletter er brugt op. De 4 placebotabletter fra den sidste række skal kasseres. Det næste blisterkort skal påbegyndes med det samme. Det er ikke sandsynligt, at kvinden får en ophørsblødning, før de aktive tabletter i det andet blisterkort er taget, men hun kan opleve pletblødning eller gennembrudsblødning på de dage, hvor hun tager tabletter.

1. Kvinden kan også tilrådes at ophøre med at tage aktive tabletter fra det nuværende blisterkort. Hun skal så tage placebotabletterne fra den sidste række i op til 4 dage, inklusive de dage hvor hun glemte at tage tabletter, og herefter fortsætte med det næste blisterkort.

Hvis kvinden har glemt at tage tabletter og ikke efterfølgende får ophørsblødning i perioden med placebotabletter, bør der tages højde for muligheden for graviditet.

 **Råd i tilfælde af gastrointestinale forstyrrelser**

I tilfælde af svære gastrointestinale forstyrrelser (f.eks. opkastning eller diarré) sker der muligvis ikke en fuldstændig absorption af tabletterne, og der bør tages yderligere svangerskabsforebyggende forholdsregler. Hvis der forekommer opkastning 3-4 timer efter indtagelse af en aktiv tablet, bør der tages en ny aktiv tablet (erstatning) så hurtigt som muligt. Den nye tablet bør tages inden for 24 timer efter det sædvanlige tidspunkt for tabletindtagelse, hvis det er muligt. Hvis der er gået mere end 24 timer, gælder rådet vedrørende glemte tabletter som anført i pkt. 4.2. Hvis kvinden ikke ønsker at ændre sin sædvanlige tidsplan for indtagelse af tabletter, skal hun tage den/de ekstra tablet/tabletter fra et andet blisterkort.

**Sådan udsættes ophørsblødning**

For at udsætte en ophørsblødning skal kvinden fortsætte med et nyt blisterkort med Stefaminelle uden at tage placebotabletterne fra det aktuelle blisterkort. Udsættelsen kan vare så længe som ønsket, indtil de aktive tabletter i det andet blisterkort er brugt op. Under udsættelsen kan kvinden opleve gennembrudsblødning eller pletblødning.Der genoptages herefter regelmæssig indtagelse af Stefaminelle efter perioden med placebotabletter.

Hvis starten af ophørsblødningerne skal flyttes til en anden ugedag, end kvinden er vant til med den nuværende tidsplan, kan hun rådes til at afkorte den næste periode med placebotabletter med så mange dage, som hun ønsker. Jo kortere periode, jo højere er risikoen for, at kvinden ikke får en ophørsblødning og vil opleve gennembrudsblødning og pletblødning under brugen af det efterfølgende blisterkort (som det er tilfældet, når en ophørsblødning udsættes).

Administration

Oral anvendelse.

* 1. **Kontraindikationer**

Hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen bør ikke anvendes under følgende forhold. Hvis nogen af nedenstående tilstande indtræder for første gang under brugen af p-piller, skal brugen af produktet omgående stoppes.

* 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
* Aktuel eller tidligere svær leversygdom, så længe leverfunktionsværdierne ikke er normaliseret.
* Svær nyreinsufficiens eller akut nyresvigt.
* Aktuelle eller tidligere levertumorer (benigne eller maligne).
* Kendte eller formodede maligne tilstande relateret til kønshormoner (f.eks. i kønsorganerne eller i brysterne).
* Udiagnosticeret vaginal blødning.
* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Samtidig brug af lægemidler, der indeholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir, lægemidler, der indeholder gleprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se pkt. 4.5).
	1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Advarsler

Hvis nogle af nedenstående tilstande eller risikofaktorer er til stede, skal Stefaminelles 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 Stefaminelle bør seponeres.

I tilfælde af mistænkt eller påvist venøs eller arteriel tromboemboli bør brugen af kombinerede hormonelle kontraceptiva afbrydes. I tilfælde af påbegyndt antikoagulant behandling bør passende alternativ kontraception påbegyndes på grund af teratogeniciteten af antikoagulanter (coumariner).

**Kredsløbsforstyrrelser**

**Risiko for venøs tromboemboli (VTE)**

Anvendelsen 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. Stefaminelle 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 Stefaminelle, 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 højere hos den enkelte kvinde, afhængigt af kvindens underliggende risikofaktorer (se nedenfor).

Det vurderes1, at ud af 10.000 kvinder, der tager et kombineret hormonelt præventionsmiddel, der indeholder drospirenon, vil mellem 9 og 12 kvinder udvikle en VTE i løbet af ét år. Dette kan sammenlignes med ca. 62 hos kvinder, der tager et kombineret hormonelt præventionsmiddel, der indeholder levonorgestrel.

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

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

 \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

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

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

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



**Antal VTE‑hændelser**

Ingen brug af kombineret hormonelt præventionsmiddel (2 hændelser)

Kombineret hormonelt præventionsmiddel, der indeholder levonorgestrel

(5‑7 hændelser)

Kombineret hormonelt præventionsmiddel, der indeholder

drospirenon

(9‑12 hændelser)

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 hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, kan stige væsentligt, hvis kvinden har yderligere risikofaktorer, især hvis der er flere risikofaktorer (se tabel).

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

**Tabel: Risikofaktorer for VTE**

|  |  |
| --- | --- |
| **Risikofaktor** | **Kommentar** |
| Fedme (*body mass index* på over 30 kg/m²) | Risikoen stiger væsentligt med øget BMI.Især vigtig at tage hensyn til, hvis der også er andre risikofaktorer. |
| 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 Stefaminelle 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). Stefaminelle 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 relativ ung alder, f.eks. under 50 år) | Hvis der er formodning om en arvelig disposition, bør kvinden henvises til en specialist med henblik på rådgivning, inden der træffes beslutning om anvendelse af et kombineret hormonelt præventionsmiddel. |
| Migræne | En øget anfaldsfrekvens eller sværere migræneanfald (som kan være prodromalsymptomer for en cerebrovaskulær 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.

**Tumorer**

I nogle epidemiologiske studier er der rapporteret om en øget risiko for cervixcancer hos kvinder, der har taget p-piller i længere tid (> 5 år), men der er stadig uenighed om, i hvilken udstrækning dette fund kan være påvirket af seksuel adfærd og andre faktorer, f.eks. humant papillomavirus (HPV).

En metaanalyse fra 54 epidemiologiske studier har vist, at kvinder, som aktuelt tager p-piller, har en let øget relativ risiko (RR = 1,24) for at få diagnosticeret brystcancer. Denne øgning af risikoen forsvinder gradvist i løbet af 10 år efter ophør med brug af p-piller. Da brystcancer er sjælden hos kvinder under 40 år, er stigningen i antallet af diagnosticerede tilfælde af brystcancer hos nuværende og tidligere brugere af p-piller lille i forhold til den samlede risiko for at få brystcancer. I disse studier er der ikke dokumenteret en årsagssammenhæng. Det observerede mønster på en øget risiko kan skyldes en tidligere diagnose på brystcancer hos brugere af p-piller, de biologiske effekter af p-piller eller en kombination af begge dele. De diagnosticerede tilfælde af brystcancer hos permanente brugere synes at være mindre fremskredne rent klinisk end de diagnosticerede tilfælde af cancer hos kvinder, som aldrig har taget p-piller.

Der er sjældent rapporteret om benigne levertumorer og endnu sjældnere rapporteret om maligne levertumorer hos brugere af p-piller. Disse tumorer har i isolerede tilfælde ført til livstruende intraabdominale blødninger. En levertumor bør overvejes i differentialdiagnosticeringen, når der forekommer svære smerter i den øvre del af abdomen, forstørret lever eller tegn på intraabdominal blødning hos kvinder, som tager p-piller.

Tages der p-piller med højere doser (50 µg ethinylestradiol), nedsættes risikoen for endometrie- og ovariecancer. Det er endnu ikke bekræftet, hvorvidt dette også gælder ved brug af p-piller med lavere doser.

 **Andre tilstande**

Progestinkomponenten i Stefaminelle er en aldosteronantagonist med kaliumbesparende egenskaber. I de fleste tilfælde forventes der ingen stigning i kaliumniveauet. I et klinisk studie blev der dog set en let, men ikke signifikant stigning i kaliumniveauet hos nogle patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion, som fik kaliumbesparende lægemidler og drospirenon på samme tid. Det anbefales derfor at måle serumkaliumniveauet under den første cyklus med p-pillerne hos patienter med nyreinsufficiens, som før indledning af brugen af p-pillerne har et serumkaliumniveau i den øvre del af referenceintervallet, og særligt ved samtidig brug af kaliumbesparende lægemidler. Se også pkt. 4.5.

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

Selvom der er rapporteret om små stigninger i blodtrykket hos mange kvinder, der tager p-piller, er klinisk relevante stigninger sjældne. Kun i disse sjældne tilfælde er en omgående seponering af p-piller nødvendig. Hvis kvinder med eksisterende hypertension har vedvarende forhøjede blodtryksværdier eller et signifikant øget blodtryk under brugen af p-piller, og de ikke responderer tilstrækkeligt på antihypertensiv behandling, skal p-pillerne seponeres. Hvor det anses for at være hensigtsmæssigt, kan brugen af p-piller genoptages, hvis der forinden kan opnås normale blodtryksværdier ved brug af antihypertensiv behandling.

Det er rapporteret, at følgende tilstande er forekommet eller forværret under både graviditet og brug af p-piller, men dokumentationen på en sammenhæng med brug af p-piller er ikke entydig: gulsot og/eller pruritus i forbindelse med kolestase, galdesten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hæmolytisk-uræmisk syndrom, Sydenhams chorea, herpes gestationis og otosklerose-relateret høretab.

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

Akutte eller kroniske leverfunktionsforstyrrelser kan nødvendiggøre seponering af p-piller, indtil markørerne for leverfunktionen er normaliseret. Tilbagevendende kolestatisk gulsot og/eller kolestase-relateret pruritus, som tidligere indtrådte under graviditet eller under tidligere brug af kønshormoner, nødvendiggør seponering af p-piller.

Selvom p-piller kan have en effekt på den perifere insulinresistens og glucosetolerancen, er der ingen dokumentation på et behov for at ændre behandlingsregimenet hos diabetikere, der tager p-piller med lave doser (som indeholder < 0,05 mg ethinylestradiol). Kvinder med diabetes bør dog overvåges nøje, mens de tager p-piller, særligt i starten af forløbet.

Der er rapporteret om forværring af endogen depression, af epilepsi, af Crohns sygdom og af colitis ulcerosa under brugen af p-piller.

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.

Chloasma kan lejlighedsvis forekomme, særligt hos kvinder, der tidligere har haft chloasma gravidarum. Kvinder med tendens til at få chloasma bør undgå eksponering for sollys eller ultraviolette stråler, mens de tager p-piller.

Hver lyserød tablet af dette lægemiddel indeholder 44 mg lactosemonohydrat, og hver hvid tablet indeholder 89,5 mg vandfri lactose. Patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glucose-/galactosemalabsorption, som er på en lactosefri kost, bør tage højde for denne mængde.

**Lægeundersøgelse/-konsultation**

En komplet anamnese (herunder familieanamnese) skal indhentes, og graviditet skal udelukkes inden opstart eller genoptagelse af behandling med Stefaminelle. 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 Stefaminelle 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 effekt**

Effekten af p-piller kan være nedsat i tilfælde af f.eks. glemt indtagelse af aktive tabletter (se pkt. 4.2), gastrointestinale forstyrrelser under indtagelse af aktive tabletter (se pkt. 4.2) eller samtidig indtagelse af anden medicin (se pkt. 4.5).

**Nedsat cykluskontrol**

Der kan i forbindelse med brug af alle typer p-piller forekomme uregelmæssig blødning (pletblødning eller gennembrudsblødning), særligt i de første måneder, hvor p-pillerne tages. Derfor er det kun relevant at evaluere forekomsten af enhver uregelmæssig blødning efter en tilpasningsperiode på ca. tre cyklusser.

Hvis uregelmæssige blødninger varer ved eller forekommer efter tidligere regelmæssige cyklusser, bør ikke-hormonelle årsager overvejes, og der bør gøres adækvate diagnostiske tiltag med henblik på at udelukke maligniteter eller graviditet. Disse kan omfatte udskrabning.

Nogle kvinder får ikke ophørsblødning i perioden med placebotabletter. Hvis p-pillen er taget i henhold til de anvisninger, der er givet under pkt. 4.2, er det ikke sandsynligt, at kvinden er gravid. Hvis p-pillerne imidlertid ikke er taget i henhold til disse anvisninger forud for den første udeblevne ophørsblødning, eller hvis to ophørsblødninger udebliver, skal graviditet udelukkes, før brugen af p-piller genoptages.

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

Bemærk! Oplysningerne om ordinering af lægemidler, der tages samtidigt, bør konsulteres for at identificere potentielle interaktioner.

* Farmakodynamiske interaktioner

I forbindelse med kliniske studier med patienter, der blev behandlet for hepatitis C-virusinfektion (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 ethinylestradioholdige medicin, såsom kombinerede hormonelle præventionsmidler (CHC’er). Der blev desuden hos patienter, der blev behandlet med glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir også set ALAT-forhøjelser hos kvinder, der brugte ethinylestradiolholdige lægemidler såsom CHC’er (se pkt. 4.3).

Derfor skal brugere af Stefaminelle skifte til en anden kontraceptionsmetode (f.eks. kontraception med progestagen alene eller ikke-hormonelle metoder), inden de starter på et behandlingsregime med disse kombinationer af lægemidler. Brugen af Stefaminelle kan genoptages 2 uger efter afslutning af behandlingsregimet med disse kombinationer af lægemidler.

* Virkning af andre lægemidler på Stefaminelle

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

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

Korttidsbehandling

Kvinder, der bliver behandlet med enzym-inducerende lægemidler, bør midlertidigt anvende en barrieremetode eller anden form for prævention ud over kombinations-p-pillen. Barrieremetoden skal anvendes så længe det samtidigt indgivne lægemiddel anvendes og i 28 dage efter seponering. Hvis behandlingen med lægemidlet forsætter efter kvinden har afsluttet en p-pillepakke, skal hun fortsætte med den næste p-pillepakke lige efter den forrige pakke uden den sædvanlige tabletfri periode.

Langtidsbehandling

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

Følgende interaktioner er beskrevet i litteraturen.

*Stoffer, der øger clearance af kombinations-p-piller (reduceret effekt af p-piller ved enzym-induktion*) f,eks, barbiturater, bosetan, carbamazepin, phenytoin, primodon, rifampicin og hiv-medicinen ritonavir, nevirapin og efavirenz, og muligvis også felbamat, grisofulvin, oxcarbazepin, topiramat samt produkter, der indeholder naturmedicinen perikum (hypericum perforatum).

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

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

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

*Lægemidler, der sænker clearance af kombinations-p-piller (enzym-hæmmere)*

Den kliniske relevans af potentielle interaktioner med enzym-hæmmere er endnu ukendt.

Samtidig administration af stærke CYP3A4-hæmmere kan øge plasmakoncentrationerne af østrogen eller progestin eller begge dele.

I et multidosisstudie med en kombination af drospirenon (3 mg/dag) og ethinylestradiol (0,02 mg/dag) øgede samtidig administration i 10 dage af den stærke CYP3A4-hæmmer ketoconazol AUC (0-24 t) for drospirenon og ethinylestradiol henholdsvis 2,7 og 1,4 gange.

Etoricoxib-doser på 60-120 mg/dag har vist sig at øge plasmakoncentrationerne af ethinylestradiol henholdsvis 1,4-1,6 gange, når det tages sammen med en kombinations-p-pille, der indeholder 0,035 mg ethinylestradiol.

* Virkning af Stefaminelle på andre lægemidler

P-piller af kombinationstypen kan påvirke metaboliseringen af visse andre aktive stoffer. Derfor kan koncentrationerne af disse aktive stoffer i plasma og væv enten stige (f.eks. ciclosporin) eller falde (f.eks. lamotrigin).

Baseret på *in vivo* interaktionsstudier hos kvindelige frivillige, der anvender omeprazol, simvastatin eller midazolam som markørsubstrat, er det usandsynligt, at der vil være en klinisk relevant interaktion mellem drospirenon i doser på 3 mg og den cytochrom P450-medierede metabolisme af andre aktive indholdsstoffer.

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

* Andre former for interaktion

Samtidig brug af drospirenon og ACE-hæmmere eller NSAID'er havde ingen signifikant effekt på serumkaliumniveauet hos patienter med normal nyrefunktion. Dog er samtidig brug af Stefaminelle og aldosteronantagonister eller kaliumbesparende diuretika ikke undersøgt. I dette tilfælde bør serumkaliumniveauet måles under den første cyklus med p-pillerne. Se også pkt. 4.4.

* Laboratorieanalyser

Brugen af svangerskabsforebyggende steroider kan påvirke resultaterne af visse laboratorieanalyser, herunder biokemiske parametre i forbindelse med lever-, thyroidea-, binyre- og nyrefunktionen, plasmaniveauer af (transport)proteiner, f.eks. kortikosteroidbindende globulin og lipid-/lipoprotein-fraktioner, parametre i forbindelse med kulhydratmetabolismen og parametre i forbindelse med koagulering og fibrinolyse. Ændrede værdier forbliver generelt inden for de normale laboratorieintervaller. Drospirenon forårsager en øget plasmareninaktivitet og en stigning i plasmaaldosteronniveauet, som induceres på grund af dets lette aktivitet rettet mod effekten af mineralokortikoider.

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

 Graviditet

Stefaminelle er ikke indiceret under graviditet.

Hvis der opstår graviditet under brug af Stefaminelle, bør præparatet omgående seponeres. Omfattende epidemiologiske studier har vist, at der hverken er en øget risiko for fødselsdefekter hos børn af kvinder, der tog p-piller før graviditeten, eller en teratogen effekt, når p-piller utilsigtet blev taget under graviditeten.

I dyreforsøg er der set skadelige virkninger under drægtighed og diegivning (se pkt. 5.3). På basis af disse data fra dyr kan skadelige virkninger som følge af de aktive forbindelsers hormonelle effekt ikke udelukkes. Den generelle erfaring med anvendelse af p-piller under graviditet har dog ikke givet evidens for en aktuel skadelig virkning hos mennesker.

Mængden af tilgængelige data om anvendelse af drospirenon/ethinylestradiol under graviditet er for begrænset til at tillade konklusioner vedrørende skadelige virkninger af Stefaminelle på graviditeten, fosteret eller det nyfødte barn. Der foreligger på nuværende tidspunkt ingen tilgængelige relevante epidemiologiske data.

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

Amning

Amning kan påvirkes af p-piller, da disse kan nedsætte mængden og ændre sammensætningen af brystmælk. Derfor bør brugen af p-piller generelt ikke anbefales, før den ammende moder har fravænnet sit barn helt. Der kan udskilles små mængder af de svangerskabsforebyggende steroider og/eller deres metabolitter i human mælk under brugen af p-piller. Disse mængder kan påvirke barnet.

Fertilitet

Stefaminelle er indiceret til forebyggelse af graviditet. Se pkt. 5.1 vedrørende oplysninger om genindførelse af fertiliteten.

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

 Ikke mærkning

Der er ikke foretaget undersøgelser vedrørende påvirkningen af evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er ikke observeret nogen effekt på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner hos brugere af p-piller.

* 1. **Bivirkninger**

For alvorlige bivirkninger hos brugere af p-piller af kombinationstypen se også afsnit 4.4.

Der er rapporteret om følgende bivirkninger ved brug af Stefaminelle:

I nedenstående tabel er bivirkningerne angivet efter systemorganklasse i henhold til MedDRA. Frekvenserne er baseret på data fra kliniske forsøg. Den mest hensigtsmæssige MedDRA-term er benyttet til at beskrive en bestemt reaktion, synonymer på denne og relaterede tilstande.

**Bivirkninger, som er blevet forbundet med brugen af Stefaminelle som oralt kontraceptivum eller til behandling af moderat acne vulgaris i henhold til MedDRA systemorganklasser og MedDRA-termer**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Almindelig****(≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig****(≥1/1.000 til <1/100)** | **Sjælden:****(≥1/10.000 til <1/1.000)** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden­værende data)** |
| **(MedDRA version 9.1)** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  |  | Candidiasis |  |
| **Blod og lymfesystem** |  |  | AnæmiTrombocytæmi |  |
| **Immunsystemet** |  |  | Allergisk reaktion | Overfølsomhed Forværring af symptomer på hereditært og erhvervet angioødem |
| **Det endokrine system** |  |  | Endokrine forstyrrelser |  |
| **Metabolisme og ernæring**  |  |  | Øget appetitAnoreksiHyperkaliæmiHyponatriæmi |  |
| **Psykiske forstyrrelser**  | Emotionel labilitet | DepressionNervøsitetSomnolens | AnorgasmeInsomni |  |
| **Nervesystemet**  | Hovedpine | SvimmelhedParæstesi | VertigoTremor |  |
| **Øjne** |  |  | KonjunktivitisTørre øjneØjenlidelser |  |
| **Hjerte** |  |  | Takykardi |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | MigræneÅreknuderHypertension | Venøs tromboemboli (VTE)Arteriel tromboemboli (ATE)PhlebitisVaskulære sygdommeEpistaxisSynkope |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Kvalme | AbdominalsmerterOpkastningDyspepsiFlatulensGastritisDiarré | Udspilet maveGastrointestina­­­le forstyrrelserOppustethedHernia hiatus oesophagiOral candidiasisForstoppelseMundtørhed |  |
| **Lever og galdeveje** |  |  | Galdevejssmerter Cholecystitis |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | AknePruritusUdslæt | Chloasma EksemAlopeciAkneiform dermatitisTør hudErythema nodosumHypertrichosisHudproblemerStriae distensaeKontaktderma­titisFotoallergisk eksem Knuder i huden | Erythema multiforme |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | RygsmerterSmerter i ekstremiteterneMuskelkramper |  |  |
| **Det reproduktive system og mammae** | Bryst­smerterMetro­rrhagia\*Ameno­rrhoea | Vaginal candidiasisBækkensmerterBrystforstørrelseFibrocystisk brystLivmoder-/vaginalblødning\*Genitalt udflådHedestigningerVaginitisMenstruationsforstyrrelserDysmenorrhoeaHypomenorrheaMenorrhagiaVaginal tørhedMistænkeligt resultat af Papanicolaou-smearNedsat libido | DyspareuniaVulvovaginitisBlødning efter samlejeOphørsblød­ningBrystcysteHyperplasi af brystetBrystneoplasmaCervikalpolypEndo­metrieatrofi OvariecystForstørret livmoder |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  | AsteniØget svedtendens Ødem(generaliseret ødem, perifert ødem, ansigtsødem) | Utilpashed |  |
| **Undersøgelser** |  | Vægtøgning  | Vægttab |  |

\*blødningsforstyrrelser forsvinder som regel ved fortsat behandling

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 om nedenstående alvorlige hændelser hos kvinder, som tager p-piller. Disse er diskuteret under pkt. 4.4.

* Venøse tromboemboliske forstyrrelser.
* Arterielle tromboemboliske forstyrrelser.
* Hypertension.
* Levertumorer.
* Opståen eller forværring af tilstande, hvor der ikke er entydig dokumentation på en sammenhæng med brugen af p-piller: Crohns sygdom, colitis ulcerosa, epilepsi, uterint myom, porfyri, systemisk lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhams chorea, hæmolytisk-uræmisk syndrom og kolestatisk gulsot.
* Chloasma.
* Akutte eller kroniske leverfunktionsforstyrrelser kan nødvendiggøre seponering af p-piller, indtil markørerne for leverfunktionen er normaliseret.
* Eksogene østrogener kan inducere eller forværre symptomer på hereditært og erhvervet angioødem.

Hyppigheden af diagnosticering af brystcancer er meget lidt øget blandt brugere af orale kontraceptiva. Da brystcancer er sjælden hos kvinder under 40 år, er stigningen i antallet lille i forhold til den samlede risiko for at få brystcancer. Sammenhængen med brug af p-piller kendes ikke. Der kan findes yderligere oplysninger under pkt. 4.3 og 4.4.

*Interaktioner*

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

* 1. **Overdosering**

 Der har ikke hidtil været nogen erfaring med overdosering med Stefaminelle. På grundlag af den generelle erfaring med kombinerede orale kontraceptiva kan der muligvis opstå følgende symptomer i tilfælde af overdosering med de aktive tabletter: kvalme, opkastning og hos unge piger let vaginal blødning. Der findes ingen modgifte, og den videre behandling bør være symptomatisk.

* 1. **Udlevering**

 B

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

Farmakoterapeutisk klassifikation: Progestogener og estrogener, faste kombinationer. ATC-kode: G03AA12.

Pearl-indeks for metodesvigt: 0,41 (øvre grænse i tosidet 95 % konfidensinterval: 0,85).

Samlet Pearl-indeks (metodesvigt + patientsvigt): 0,80 (øvre grænse i tosidet 95 % konfidensinterval: 1,30).

Den svangerskabsforebyggende virkning af Stefaminelle er baseret på interaktionen af flere faktorer, hvoraf de vigtigste, der er set, er hæmningen af ovulationen og forandringerne i endometriet.

I et studie med ovulationshæmning i 3 cyklusser, hvor der blev foretaget en sammenligning af drospirenon 3 mg/ethinylestradiol 0,020 mg som hhv. et 24-dages regime og et 21-dages regime, var 24-dages regimet forbundet med større undertrykkelse af follikeludviklingen. Efter bevidst udførte doseringsfejl i tredje behandlingscyklus var andelen af kvinder, der udviste ovarieaktivitet, herunder gennembrudsovulation, højere med 21-dages regimet end med 24-dages regimet. Ovarieaktiviteten vendte tilbage til samme niveau som før behandlingen i løbet af den cyklus, der fulgte efter behandlingen, hos 91,8 % af de kvinder, der fik 24-dages regimet.

Stefaminelle er et oralt kontraceptivum af kombinationstypen med ethinylestradiol og progestogenet drospirenon. I terapeutiske doser har drospirenon også egenskaber, der modvirker effekten af androgener, og lette egenskaber, der modvirker effekten af mineralokortikoider. Det har ingen aktivitet, der fremmer effekten af østrogener og glucokortikoider, og ingen aktivitet rettet mod effekten af glucokortikoider. Dette giver drospirenon en farmakologisk profil, som har stor lighed med profilen af det naturlige hormon, progesteron.

I kliniske studier er det set, at de lette egenskaber, der modvirker effekten af mineralokortikoider, som drospirenon 3 mg/ethinylestradiol 0,02 mg har, resulterer i en let nedsat effekt af mineralokortikoider.

Der er udført to dobbeltblinde, randomiserede, placebokontrollerede multicenterforsøg til vurdering af effekten og sikkerheden af drospirenon 3 mg/ethinylestradiol 0,02 mg hos kvinder med moderat acne vulgaris.

Efter seks måneders behandling blev der set en statistisk signifikant større reduktion på 15,6 % (49,3 % kontra 33,7 %) i inflammatoriske læsioner, på 18,5 % (40,6 % kontra 22,1 %) i ikke-inflammatoriske læsioner og på 16,5 % (44,6 % kontra 28,1 %) i det samlede antal læsioner med drospirenon 3 mg/ethinylestradiol 0,02 mg i forhold til placebo. Derudover fik en højere procentdel af forsøgspersonerne, nemlig 11,8 % (18,6 % kontra 6,8 %), tildelt scoren ’helet’ eller ’næsten helet’ på Investigators Statiske Globale Vurderingsskala (ISGA).

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

 **Drospirenon**

Absorption

Oralt administreret drospirenon absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt. Den maksimale serumkoncentration af det aktive stof på ca. 38 ng/ml nås ca. 1-2 timer efter en enkelt oral administration. Biotilgængeligheden er mellem 76 % og 85 %. Samtidig indtagelse af mad påvirker ikke biotilgængeligheden af drospirenon.

Fordeling

Efter oral administration falder serumkoncentrationen af drospirenon med en terminal halveringstid på 31 timer.

Drospirenon er bundet til serumalbumin og bindes ikke til kønshormonbindende globulin (SHBG) eller kortikoidbindende globulin (CBG). Kun 3-5 % af den samlede serumkoncentration af det aktive stof findes som frit steroid. Den ethinylestradiol-inducerede stigning i niveauet af SHBG påvirker ikke drospirenons serumproteinbindingsgrad. Det åbenbare gennemsnitlige fordelingsvolumen af drospirenon er 3,7 ± 1,2 l/kg.

Biotransformation

Drospirenon metaboliseres i udtalt grad efter oral administration. Hovedmetabolitterne i plasmaet er syreformen af drospirenon, som dannes ved åbning af lactonringen, og forbindelsen 4,5-dihydrodrospirenon-3-sulfat, der dannes ved reduktion og efterfølgende sulfonering. Drospirenon er også underlagt oxidativ metabolisme katalyseret af CYP3A4.

*In vitro* kan drospirenon medføre en svag til moderat hæmning af cytochrom P450-enzymerne CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4.

Elimination

Hastigheden af den metaboliske clearance af drospirenon i serum er 1,5 ± 0,2 ml/min/kg. Drospirenon udskilles kun i spormængder i uomdannet form. Drospirenons metabolitter udskilles med fæces og urinen i et udskillelsesforhold på ca. 1,2-1,4. Halveringstiden af udskillelse af metabolitter i urinen og fæces er ca. 40 timer.

Stationære tilstande (steady state)

Under en behandlingscyklus nås den maksimale steady state-koncentration af drospirenon i serum på ca. 70 ng/ml efter ca. 8 dages behandling. Serumniveauet af drospirenon akkumuleres med en faktor på ca. 3 som en konsekvens af forholdet mellem den terminale halveringstid og doseringsintervallet.

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Serumniveauerne af drospirenon ved steady state hos kvinder med let nedsat nyrefunktion (en kreatininclearance [CLcr] på 50-80 ml/min.) var sammenlignelige med serumniveauerne hos kvinder med normal nyrefunktion. Serumniveauerne af drospirenon var i gennemsnit 37 % højere hos kvinder med moderat nedsat nyrefunktion (en CLcr på 30-50 ml/min.) sammenlignet med serumniveauerne hos kvinder med normal nyrefunktion. Behandling med drospirenon var også godt tolereret af kvinder med let og moderat nedsat nyrefunktion. Behandling med drospirenon havde ikke nogen klinisk signifikant effekt på serumkoncentrationen af kalium.

*Nedsat leverfunktion*

I et studie med enkeltdoser faldt den orale clearance (CL/F) med ca. 50 % hos frivillige forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med clearancen hos personer med normal leverfunktion. Det observerede fald i clearancen af drospirenon hos frivillige forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion medførte ingen åbenlys forskel, hvad angik serumkoncentrationerne af kalium. Selv ved diabetes og samtidig behandling med spironolacton (to faktorer, der kan disponere en patient for hyperkaliæmi) blev der ikke observeret nogen stigning i serumkoncentrationerne af kalium, så de oversteg normalområdets øvre grænseværdi. Det kan konkluderes, at drospirenon tolereres godt af patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh B).

*Etniske grupper*

Der er ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i drospirenons eller ethinylestradiols farmakokinetik mellem japanske og kaukasiske kvinder.

**Ethinylestradiol**

Absorption

Oralt administreret ethinylestradiol absorberes hurtigt og fuldstændigt. Den maksimale serumkoncentration på ca. 33 pg/ml nås inden for 1-2 timer efter en enkelt oral administration. Den absolutte biotilgængelighed som et resultat af præsystemisk konjugering og first-pass-metabolisering er ca. 60 %. Samtidig indtagelse af mad nedsatte biotilgængeligheden af ethinylestradiol hos ca. 25 % af de undersøgte forsøgspersoner, mens der ikke blev set nogen ændring hos de øvrige forsøgspersoner.

Fordeling

Serumkoncentrationen af ethinylestradiol falder i to faser, hvor den terminale fordelingsfase er karakteriseret ved en halveringstid på ca. 24 timer. Ethinylestradiol er i høj grad, men uspecifikt bundet til serumalbumin (ca. 98,5 %) og inducerer en stigning i serumkoncentrationerne af SHBG og CBG. Der er målt et åbenbart fordelingsvolumen på ca. 5 l/kg.

Biotransformation

Ethinylestradiol er underlagt en signifikant first-pass-metabolisme i tarm og lever. Ethinylestradiol metaboliseres primært ved aromatisk hydroxylering, men der dannes mange forskellige hydroxylerede og metylerede metabolitter, og disse er til stede som frie metabolitter og som konjugater med glucuronider og sulfat. Metabolisk clearancefrekvens for ethinylestradiol 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

Ethinylestradiol udskilles i ringe omfang i uomdannet form. Ethinylestradiols metabolitter udskilles i urinen og galden i forholdet 4:6. Halveringstiden af udskillelse af metabolitter er ca. 1 dag.

Stationære tilstande (steady state)

Steady state nås i den anden halvdel af en behandlingscyklus, og serumniveauet af ethinylestradiol akkumuleres med en faktor på ca. 2,0 til 2,3.

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Hos forsøgsdyr var effekterne af drospirenon og ethinylestradiol begrænset til de effekter, der er følger af den anerkendte farmakologiske virkning. Særligt har undersøgelser af reproduktionstoksicitet vist, at der forekommer embryotoksiske og føtotoksiske effekter hos dyr, som anses for at være artsspecifikke. Ved eksponeringer, der oversteg eksponeringen hos brugere af drospirenon 3 mg/ethinylestradiol 0,02 mg, blev der observeret effekter på seksuel differentiering hos rottefostre, men ikke hos aber.

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

 **Aktive, filmovertrukne tabletter (lyserøde):**

**Tabletkerne:**

Lactosemonohydrat

Stivelse, pregelatineret (majs)

Povidon K 30 (E 1201)

Croscarmellosenatrium

Polysorbat 80

Magnesiumstearat (E 572)

**Filmovertræk på tabletten:**

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E 171)

Macrogol 3350

Talcum

Gul jernoxid (E 172)

Rød jernoxid (E 172)

Sort jernoxid (E 172)

**Placebotabletter med filmovertræk (hvide):**

**Tabletkerne:**

Vandfri lactose

Povidon K 30 (E 1201)

Magnesiumstearat (E 572)

**Filmovertræk på tabletten:**

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E 171)

Macrogol 3350

Talcum

* 1. **Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

3 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Klar til let ugennemsigtig transparent PVC-/PVDC-alublister. Hvert blisterkort indeholder 24 lyserøde aktive filmovertrukne tabletter og 4 hvide placebo filmovertrukne tabletter.

Pakningsstørrelser:

1 x 28 filmovertrukne tabletter

3 x 28 filmovertrukne tabletter

6 x 28 filmovertrukne tabletter

13 x 28 filmovertrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

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

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 49058

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 7. august 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

20. april 2023