

1. LEGEMIDLETS NAVN

Microgynon 150 mikrogram/30 mikrogram, tabletter, drasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 150 mikrogram levonorgestrel og 30 mikrogram etinyløstradiol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Drasjerte tabletter

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Antikonsepsjon, dysmenoré og premenstruelle plager.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Dosering

Hvordan ta Microgynon

Når kombinasjons-p-piller brukes riktig, er det forbundet med en feilfrekvens på cirka 1 % per år. Feilfrekvensen kan øke hvis man glemmer å ta en pille eller tar dem feil.

Tablettene skal tas i rekkefølgen som er anvist på pakningen. De skal tas peroralt til omtrent samme tid hver dag, om nødvendig sammen med litt væske. Én tablett tas daglig i 21 påfølgende dager. Etter et syv dagers tablettfritt intervall hvor en bortfallsblødning vanligvis inntreffer, påbegynnes et nytt tabletbrett. Bortfallsblødningen starter vanligvis to til tre dager etter siste tablett og er ikke nødvendigvis avsluttet innen et nytt brett påbegynnes.

Hvordan begynne med Microgynon

Uten tidligere bruk av hormonelle antikonsepsjonsmidler (i løpet av siste måned)

Første tablett tas på dag 1 i kvinnens naturlige syklus (det vil si første dag av en menstruasjonsblødning). Det er også mulig å starte på dag 2 til 5, men da må en barrieremetode benyttes i tillegg de første syv dagene av tablettinntaket i første menstruasjonssyklus.

Ved bytte fra et kombinert hormonpreparat (kombinasjons-p-piller, p-ring eller p-plaster)

Kvinnen bør fortrinnsvis starte med Microgynon dagen etter inntak av den siste aktive tabletten (den siste tabletten som inneholdt virkestoffet) av tidligere kombinasjons-p-pille, eller senest dagen etter at den vanlige tablettfrie eller perioden med inaktive tabletter for tidligere p-pille er over. Hvis p-ring eller p-plaster er brukt, bør kvinnen helst begynne å ta Microgynon samme dag som dette fjernes, men senest når neste påføring/innsetting skulle ha vært gjort.

Ved bytte fra et prevensjonsmiddel som inneholder kun gestagen (minipille, injeksjon, implantat, gestagenfrisettende intrauterint system (IUD))

Kvinnen kan bytte fra minipiller hvilken dag som helst, fra implantat eller IUD den dagen det fjernes og fra injeksjon på det tidspunkt neste injeksjon skulle vært gitt. I alle disse tilfellene skal kvinnen rådes til å benytte en barrieremetode de første syv dagene av behandlingen.

Etter abort i første trimester

Kvinnen kan starte behandlingen umiddelbart, og det er ikke nødvendig å benytte andre antikonsepsjonsmetoder i tillegg.

Etter fødsel eller abort i andre trimester

For ammende kvinner, se pkt. 4.6.

Kvinner bør rådes til å begynne på dag 21 til 28 etter fødsel eller abort i andre trimester. Starter hun senere, bør hun anbefales å bruke en barrieremetode i de første syv dagene med tabletter. Har hun imidlertid allerede hatt ubeskyttet samleie, bør graviditet utelukkes før behandlingen startes, eventuelt må kvinnen vente til hun får sin første menstruasjon.

Forholdsregler ved glemte tabletter

Dersom en tablett tas **mindre enn 12 timer** for sent, er ikke beskyttelsen mot graviditet redusert. Kvinnen bør ta tablettene så snart hun husker det og fortsette å ta tablettene til vanlig tid.

Dersom det er gått **mer enn 12 timer** siden hun skulle tatt tablettene, kan beskyttelsen mot graviditet være redusert.

Følgende to hovedregler gjelder ved glemt tablett:

1. Opphold i tablettinntak må ikke overskride syv dager.
2. Det kreves syv dagers uavbrutt tablettinntak for å opprettholde tilstrekkelig hemming av hypotalamus-hypofyse-ovarie-aksen.

Dermed kan følgende praktiske råd gis:

Uke 1

Brukeren skal ta siste utelatte tablett så snart som mulig, selv om dette innebærer å ta to tabletter samtidig. Deretter fortsetter hun å ta tablettene til vanlig tid. Samtidig bør en barrieremetode, som f.eks. kondom, anvendes i tillegg de neste syv dagene. Hvis et samleie fant sted i de forutgående syv dagene, bør muligheten for graviditet overveies. Jo flere tabletter som glemmes og jo nærmere dette er det tablettfrie intervallet, jo større er risikoen for graviditet.

Uke 2

Brukeren skal ta siste utelatte tablett så snart som mulig, selv om dette innebærer å ta to tabletter samtidig. Deretter fortsetter hun å ta tablettene til vanlig tid. Forutsatt at kvinnen har tatt tablettene på korrekt vis de siste syv dagene før den første glemte tablett, er det ikke nødvendig å benytte ekstra prevensjonsmidler. Dersom det ikke er tilfelle, eller dersom hun har glemt mer enn én tablett, må kvinnen rådes til å bruke ekstra beskyttelse de neste syv dagene.

Uke 3

På grunn av det påfølgende tablettfrie intervallet er risikoen for redusert pålitelighet overhengende. Ved å justere tablettinntaket, kan imidlertid den reduserte sikkerheten forebygges. Dersom ett av følgende to alternativer følges, er det ikke nødvendig å benytte annen prevensjon i tillegg, forutsatt at kvinnen har tatt tablettene på korrekt vis de siste syv dagene før den første glemte tablett. Dersom dette ikke er tilfelle, må kvinnen rådes til å følge det første av disse alternativene samt bruke ekstra beskyttelse de neste syv dagene.

1. Brukeren skal ta den siste glemte tablett så snart som mulig, selv om det innebærer at hun tar to tabletter samtidig. Deretter fortsetter hun å ta tablettene til vanlig tid. Neste brett må påbegynnes med en gang det påbegynte brettet er oppbrukt. Det skal med andre ord ikke gjøres noe opphold

mellom brettene. Det er usannsynlig at brukeren får en bortfallsblødning før etter at det andre brettet er avsluttet, men hun kan oppleve småblødninger og gjennombruddsblødninger på dager hun tar tabletter.

eller:

2. Kvinnen kan eventuelt rådes til å slutte på det påbegynte tabletbrettet for så å ha en tablettfri periode på inntil syv dager, inkludert de dagene hun glemte tabletter, før hun igjen fortsetter på et nytt brett.

Dersom kvinnen glemte tabletter og deretter ikke hadde noen bortfallsblødning i det første tablettfrie intervallet, bør muligheten for graviditet overveies.

Forholdsregler ved gastrointestinale forstyrrelser

Ved kraftige gastrointestinale forstyrrelser, er det mulig at absorpsjonen ikke blir fullstendig og ekstra prevensjonsmidler bør benyttes.

Dersom oppkast eller kraftig diaré inntreffer de første 3-4 timene etter tablettinntak, gjelder forholdsreglene for glemte tabletter gitt i pkt. 4.2. Dersom kvinnen ikke ønsker å endre sitt vanlige regime, må hun ta de(n) ekstra tablett(e) fra et annet brett.

Hvordan forskyve eller utsette menstruasjonsblødningen

For å utsette menstruasjonen, skal kvinnen fortsette på neste brett Microgynon uten det tablettfrie intervallet. Utsettelsen kan fortsette så lenge hun ønsker inntil slutten på det andre brettet. Under utsettelsen kan kvinnen oppleve gjennombrudds- eller småblødninger. Regelmessig inntak av Microgynon gjenopptas etter det vanlige syv dagers tablettfrie intervallet.

For å forskyve menstruasjonsblødningen til en annen ukedag enn det kvinnen har på nåværende regime, kan hun rådes til å forkorte den kommende tablettfrie perioden med så mange dager som hun måtte ønske. Jo kortere intervall, jo høyere er risikoen for at hun ikke vil ha en bortfallsblødning og i stedet vil oppleve gjennombrudds- og småblødninger under inntak av tabletter på det andre brettet (slik som når en menstruasjon utsettes).

Tilleggsinformasjon om spesielle populasjoner

Barn og ungdom

Microgynon er kun indisert til bruk etter første menstruasjon.

Eldre

Ikke relevant. Microgynon er ikke indisert etter menopause.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Microgynon er kontraindisert hos kvinner med alvorlig leversykdom. Se også pkt. 4.3.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Microgynon er ikke studert hos kvinner med nedsatt nyrefunksjon. Tilgjengelige data indikerer ingen dosejustering hos denne pasientgruppen.

4.3 Kontraindikasjoner

Orale kombinasjons-p-piller skal ikke brukes ved noen av tilstandene listet nedenfor. Dersom noen av disse tilstandene oppstår for første gang under behandlingen, skal bruk av preparatet avsluttes omgående.

- Forekomst av eller risiko for venøs tromboembolisme

- Venøs tromboembolisme – nåværende venøs tromboembolisme (på antikoagulerende midler) eller tidligere (f.eks. dyp venøs trombose eller lungeemboli)
- Kjent areditær eller tilegnet predisposisjon for venøs tromboembolisme, f.eks. APC-resistens (inkludert Faktor V Leiden), antitrombin III mangel, protein C mangel, protein S mangel
- Omfattende kirurgi med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4)
- En høy risiko for venøs tromboembolisme på grunn av tilstedeværelsen av flere risikofaktorer (se pkt. 4.4)
- Forekomst av eller risiko for arteriell tromboembolisme
 - Arteriell tromboembolisme – nåværende arteriell tromboembolisme, tidligere arteriell tromboembolisme (f.eks. myokardinfarkt) eller prodromal tilstand (f.eks. angina pectoris)
 - Cerebrovaskulær sykdom – nåværende slag, tidligere slag eller prodromal tilstand (f.eks. transitorisk iskemisk attack, TIA)
 - Kjent areditær eller tilegnet predisposisjon for arteriell tromboembolisme, for eksempel hyperhomocysteinemi og antifosfolipidantistoffer (antikardiolipinantistoffer, lupusantikoagulanter)
 - Tidligere migræne med fokale nevrologiske symptomer
 - En høy risiko for arteriell tromboembolisme på grunn av flere enn én risikofaktor (se pkt. 4.4) eller på grunn av tilstedeværelse av én alvorlig risikofaktor som:
 - diabetes mellitus med vaskulære symptomer
 - alvorlig hypertensjon
 - alvorlig dyslipoproteinanemi
- Nåværende eller tidligere alvorlig leversykdom, så lenge leverfunksjonsverdiene ikke er normalisert.
- Eksisterende eller tidligere levertumorer (god- eller ondartede).
- Kjent eller mistenkt malign tilstand som påvirkes av kjønns hormoner (f.eks. i genitalier eller bryster).
- Udiagnostisert vaginalblødning.
- Kjent eller mistenkt graviditet.
- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene som listet i pkt. 6.1.

Mikrogynon er kontraindisert ved samtidig bruk av legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

Hvis noen av tilstandene eller risikofaktorene som er nevnt nedenfor, er til stede, må Microgynon egnethet diskuteres med kvinnen. Ved forverring eller første forekomst av noen av disse tilstandene eller risikofaktorer skal kvinnen kontakte legen sin. Legen skal da avgjøre om bruk av Microgynon skal seponeres.

Risiko ved venøs tromboembolisme

Bruk av alle typer kombinerte hormonelle prevensjonsmidler innebærer økt risiko for venøs tromboembolisme sammenlignet med ingen bruk. **Produkter som inneholder levonorgestrel, norgestimat eller noretisteron er forbundet med lavest risiko for venøs tromboembolisme (VTE). Microgynon inneholder levonorgestrel. Beslutningen om å bruke Microgynon tas etter å ha diskutert dette med kvinnen for å sikre at hun forstår risikoen for venøs tromboembolisme, hvordan nåværende risikofaktorer påvirker denne risikoen og at risikoen for venøs tromboembolisme er høyest det første året. Dokumentasjon viser også at risikoen er økt når bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler gjenopptas etter en pause på ≥ 4 uker, og at risikoen for venøs tromboembolisme er høyest det første året.**

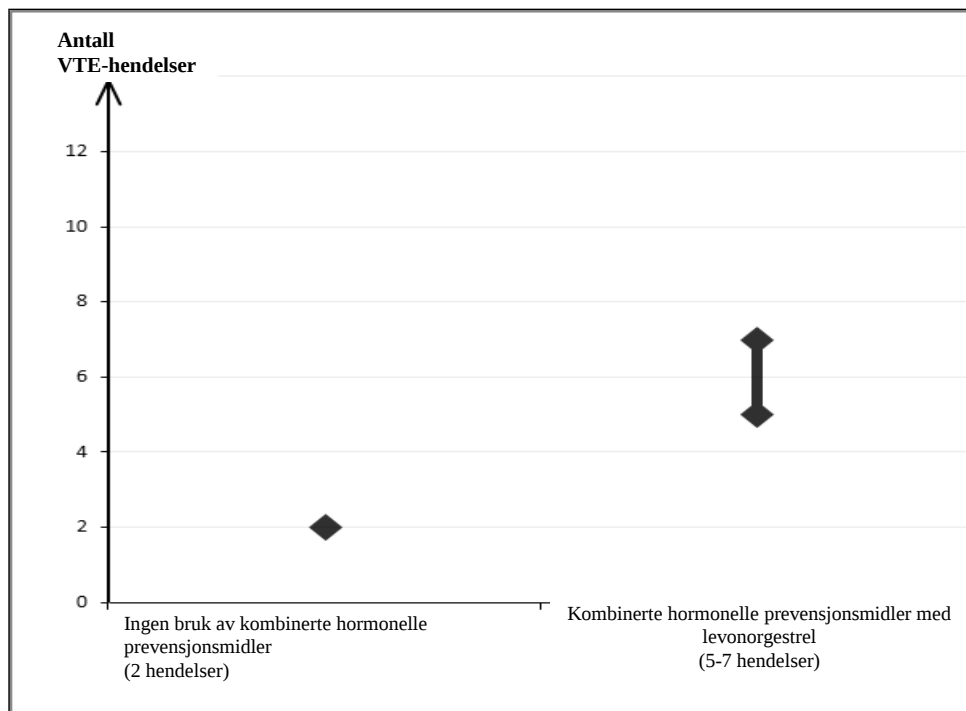
Hos kvinner som ikke bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler og som ikke er gravide, vil cirka 2 av 10 000 utvikle venøs tromboembolisme i løpet av ett år. Hos hver enkelt kvinne kan imidlertid risikoen være langt høyere avhengig av underliggende risikofaktorer (se under).

Av 10 000 kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel, vil cirka 6¹ utvikle venøs tromboembolisme i løpet av ett år.

Antall tilfeller av venøs tromboembolisme per år er lavere enn antallet som er forventet ved graviditet eller i post partum-perioden.

Venøs tromboembolisme kan være dødelig i 1-2 % av tilfellene.

Antall VTE-hendelser per 10 000 kvinner i løpet av ett år



I ekstremt sjeldne tilfeller er det rapportert at trombose har inntruffet i andre blodårer, f.eks. i vener og arterier i leveren, mesenteriet, nyrer, hjernen eller i retina hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Risikofaktorer for venøs tromboembolisme

Risiko for venøs tromboembolisme hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler kan øke betraktelig hos en kvinne med ytterligere risikofaktorer, spesielt hvis det er flere enn én risikofaktor til stede (se tabell).

Microgynon er kontraindisert hvis en kvinne har flere enn én risikofaktor som gir henne høy risiko for venøs trombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinne har flere enn én risikofaktor, er det mulig at økt risiko er større enn summen av de enkelte faktorene – i slike tilfeller må kvinnens totalrisiko for venøs tromboembolisme vurderes. Dersom nytte-risikobalansen anses å være negativ, skal ikke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler forskrives (se pkt. 4.3).

Tabell: Risikofaktorer for venøs tromboembolisme

Risikofaktor	Kommentar
Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) >30 kg/m ²)	Økt BMI gir vesentlig økt risiko. Dette er spesielt viktig å vurdere dersom andre risikofaktorer også er til stede.

¹ Midtpunktet i området 5–7 per 10 000 kvinner/år basert på relativ risiko for kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel versus ingen bruk på cirka 2,3- til 3,6

Langvarig immobilisering, omfattende kirurgi, all kirurgi som omfatter bein eller bekken, nevrokirurgi eller store traumer	I slike situasjoner anbefales det å seponere bruk av p-pille (minst 4 uker før eventuell elektiv kirurgi) og ikke gjenoppta bruk før 2 uker etter fullstendig remobilisering. Andre prevensjonsmetoder skal brukes for å unngå utilsiktet graviditet. Antitrombotisk behandling skal vurderes dersom Microgynon ikke er seponert på forhånd.
Merk: midlertidig immobilisering, inkludert flyreise >4 timer kan også være en risikofaktor for venøs tromboembolisme, spesielt hos kvinner med andre risikofaktorer	
Positiv familiehistorie (venøs tromboembolisme hos søsken eller foreldre spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50 års alder)	Dersom arvelig predisposisjon mistenkes, skal kvinnen henvises til spesialist for råd før beslutningen om å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler tas
Andre medisinske tilstander forbundet med venøs tromboembolisme	Kreft, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk-uremisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsykdom (Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt) og sigdcellesykdom
Økende alder	Spesielt eldre enn 35 år

Det er ikke enighet om rollen åreknuter og overfladisk tromboflebitt har for oppstart eller forverring av venøs trombose.

Økt risiko for tromboembolisme ved graviditet og spesielt de første seks ukene av post partum-perioden må vurderes (for informasjon om "Graviditet og amming", se pkt. 4.6. Se også grafene som viser risiko for venøs tromboembolisme).

Symptomer på venøs tromboembolisme (dyp venøs trombose og lungeemboli)

Ved symptomer skal kvinner rådes til å oppsøke akutt medisinsk hjelp og informere helsepersonell om bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Symptomer på dyp venøs trombose kan omfatte:

- unilateral hevelse i beinet og/eller foten eller langs en vene i beinet
- smerte eller ømhet i beinet som i noen tilfeller kun merkes i oppreist stilling eller under gange
- økt varmek følelse i det aktuelle beinet. Rød eller misfarget hud på beinet.

Symptomer på lungeemboli kan omfatte:

- plutselig, og uforklarlig kortpustethet eller rask pust
- plutselig hoste som kan være forbundet med hemoptyse
- sterk brystsmerte
- kraftig ørhet eller svimmelhet
- rask eller uregelmessig hjerterytme.

Noen av disse symptomene (f.eks. kortpustethet og hoste) er ikke-spesifikke og kan mistolkes som vanlige eller mindre alvorlige hendelser (f.eks. luftveisinfeksjoner).

Andre tegn på vaskulær okklusjon kan omfatte: plutselig smerte, hevelse og lett blå misfarging av en ekstremitet.

Dersom okklusjon forekommer i øyet, kan symptomene strekke seg fra tåkesyn uten smerter utvikling av synstap. I enkelte tilfeller kan synstap oppstå nesten umiddelbart.

Risiko for arteriell tromboembolisme

Epidemiologiske studier har vist at bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler kan være forbundet med økt risiko for arteriell tromboembolisme (myokardinfarkt) eller cerebrovaskulære

hendelser (f.eks. transitorisk iskemisk angrep, slag). Arterielle tromboemboliske hendelser kan være dødelige.

Risikofaktorer for arteriell tromboembolisme

Hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler øker risikoen for arterielle tromboemboliske komplikasjoner eller en cerebrovaskulær hendelse dersom risikofaktorer (se tabell) er til stede. Microgynon er kontraindisert dersom en kvinne har én alvorlig risikofaktor eller flere risikofaktorer for arteriell tromboembolisme som gir henne høy risiko for arteriell trombose (se pkt. 4.3). Dersom en kvinne har flere enn én risikofaktor, er det mulig at den økte risikoen er større enn summen av enkeltfaktorene – i slike tilfeller bør totalrisiko vurderes. Dersom nytte-risikobalansen anses å være negativ, skal ikke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler forskrives (se pkt. 4.3).

Tabell: Risikofaktorer for arteriell tromboembolisme

Risikofaktor	Kommentar
Økende alder	Spesielt eldre enn 35 år
Røyking	Kvinner bør rådes til ikke å røyke dersom de ønsker å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner over 35 år som fortsetter å røyke, bør sterkt oppfordres til å bruke andre prevensjonsmetoder.
Hypertensjon	
Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) >30 kg/m ²)	Økt BMI gir vesentlig økt risiko Dette er spesielt viktig å vurdere dersom andre risikofaktorer også er til stede
Positiv familiehistorie (arteriell tromboembolisme hos søsken eller foreldre, spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50 års alder).	Dersom arvelig predisposisjon mistenkes, skal kvinnen henvises til spesialist for råd før beslutningen om å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler tas
Migræne	Økt hyppighet eller alvorlighetsgrad av migræne under bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (som kan være forløpet til en cerebrovaskulær hendelse) kan være en grunn til umiddelbar seponering
Andre medisinske tilstander forbundet med negative vaskulære hendelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjerteklaffsykdom og forkammerflimmer, dyslipoproteinemi og systemisk lupus erythematosus.

Symptomer på arteriell tromboembolisme

Ved symptomer skal kvinner rådes til å oppsøke akutt medisinsk hjelp og informere helsepersonell om bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Symptomer på en cerebrovaskulær hendelse kan omfatte:

- plutselig nummenhet eller svekkelse i ansiktet, armen eller beinet, spesielt på én side av kroppen
- plutselige vanskeligheter med å gå, svimmelhet, tap av balanse eller koordinasjon
- plutselig forvirring, problemer med å snakke eller å forstå
- plutselige problemer med å se på det ene eller begge øynene
- plutselig, alvorlig eller langvarig hodepine uten kjent årsak
- tap av bevissthet eller besvimelse med eller uten anfall.

Forbigående symptomer antyder at hendelsen er et transitorisk iskemisk angrep (TIA).

Symptomer på myokardinfarkt kan omfatte:

- smerte, ubehag, følelse av trykk, tyngde, press eller fullhet i brystet, armen eller under brystbeinet
- ubehag som stråler til ryggen, kjeven, halsen, armen, magen
- følelse av å være mett, ha fordøyelsesproblemer eller kvalningsfølelse
- svette, kvalme, oppkast eller svimmelhet
- ekstrem svekkelse, angst eller kortpustethet
- raske eller uregelmessige hjerteslag.

Tumorer

Den største risikofaktoren for livmorhalskreft er vedvarende HPV-infeksjon. I enkelte epidemiologiske studier er det rapportert økt risiko for livmorhalskreft ved langtidsbruk av kombinasjons-p-piller. Det er fortsatt omdiskutert i hvor stor grad disse funnene er et resultat av andre faktorer f.eks. livmorhalsundersøkelser, seksuell atferd inkludert bruk av barriereprevensjon.

En metaanalyse fra 54 epidemiologiske studier har vist at det er en svak økning i relativ risiko ($RR = 1,24$) for å få diagnostisert brystkreft hos kvinner som bruker kombinasjons- p-piller. Den økte risikoen avtar gradvis i løpet av 10 år etter avsluttet bruk. Ettersom brystkreft er sjelden hos kvinner under 40 år, er stigningen i antallet brystkrefttilfeller hos kvinner som bruker eller nylig har brukt kombinasjons-p-pille, liten i forhold til den generelle risikoen for brystkreft. Disse studiene gir ikke tilstrekkelig grunnlag for å vise en årsakssammenheng. Det observerte mønsteret for økt risiko kan skyldes tidligere diagnostisering av brystkreft hos p-pillebrukere, de biologiske virkningene av p-piller, eller en kombinasjon av begge disse faktorene. De diagnostiserte tilfellene av brystkreft hos p-pillebrukere har en tendens til å være mindre klinisk fremskredne enn tilfellene av brystkreft diagnostisert hos kvinner som aldri har brukt p-piller.

I sjeldne tilfeller er det rapportert om benigne levertumorer, og enda sjeldnere om maligne tumorer hos brukere av kombinasjons-p-piller. I isolerte tilfeller har disse tumorene ført til livstruende intraabdominale blødninger. En levertumor bør vurderes som differensialdiagnose ved sterke smerter i øvre abdomen, leverforstørrelse eller tegn på intraabdominal blødning forekommer hos kvinner som bruker kombinasjons-p-piller.

Maligne tilstander kan være livstruende eller ha dødelig utfall.

Andre tilstander

Kvinner med hypertriglyseridemi eller med dette i familien, kan ha økt risiko for pankreatitt ved bruk av kombinasjons-p-piller.

Selv om det er rapportert små økninger i blodtrykk hos kvinner som bruker kombinasjons-p-piller, er klinisk relevante økninger sjeldne. Kun i disse sjeldne tilfellene er det grunn til å avbryte behandlingen med kombinasjons-p-piller umiddelbart. Hvis konstant økt blodtrykk eller en signifikant økning i blodtrykket ikke responderer tilstrekkelig på blodtrykkssenkende behandling hos kvinner med eksisterende hypertensjon, må bruk av kombinasjons-p-piller avbrytes. I egnede tilfeller kan bruk av kombinasjons-p-pillen gjenopptas dersom normotensive verdier oppnås med antihypertensiv behandling.

Følgende tilstander er rapportert å oppstå eller forverres både ved graviditet og bruk av kombinasjons-p-piller, men utfra datagrunnlaget kan det ikke konkluderes med en sammenheng med bruk av p-piller: gulsott og/eller kolestaserelatert pruritus, gallestein, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk-uremisk syndrom, Sydenhams chorea, herpes gestationis og hørselstap relatert til otosklerose.

Eksogene østrogener kan indusere eller forverre symptomer på arvet eller ervervet angioødem.

Akutte eller kroniske forstyrrelser av leverfunksjonen kan gjøre det nødvendig å seponere kombinasjons-p-piller inntil leverfunksjonen har returnert til normalt. Tilbakefall av kolestatisk gulsott og/eller kolestaserelatert pruritus som første gang inntraff under graviditet eller tidligere bruk av kjønnshormoner, krever at bruk av kombinasjons-p-piller avbrytes.

Selv om kombinasjons-p-piller kan ha en innvirkning på perifer insulinresistens og glukosetoleranse, finnes det ikke dokumentasjon for at det er nødvendig å endre behandlingsregimet hos diabetikere som bruker lavdose kombinasjons-p-piller (som inneholder $<50 \mu\text{g}$ etinyløstradiol). Diabetikere bør likevel følges nøye ved bruk av kombinasjons-p-piller, spesielt tidlig i behandlingen.

Bruk av kombinasjons-p-piller er forbundet med Crohns sykdom og ulcerøs kolitt. Forverring av disse tilstandene er rapportert i forbindelse med bruk av kombinasjons-p-piller.

Nedstemthet og depresjon er velkjente bivirkninger ved bruk av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.8). Depresjon kan være alvorlig og er en velkjent risikofaktor for selvmordsrelatert atferd og selvmord. Kvinner bør rådes til å kontakte lege ved humørendringer og depressive symptomer, selv kort tid etter oppstart av behandlingen.

Kloasme kan av og til forekomme, spesielt hos kvinner med tidligere kloasme under graviditet. Kvinner med tendens for kloasme bør unngå eksponering for sol eller ultrafiolett stråling under behandling med kombinasjons-p-piller.

Medisinsk undersøkelse/konsultasjon

Før igangsetting eller gjenopptak av Microgynon skal det foretas en fullstendig medisinsk anamnese (inkludert familiehistorie) og graviditet skal utelukkes. Blodtrykket skal måles, og en fysisk undersøkelse skal utføres veiledet av kontraindikasjonene (se pkt. 4.3) og advarslene (se pkt. 4.4). Det er viktig å gjøre kvinnen oppmerksom på informasjonen om venøs og arteriell trombose, inkludert risiko ved bruk av Microgynon sammenlignet med andre kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, symptomer på venøs tromboembolisme og arteriell tromboembolisme, kjente risikofaktorer og tiltak dersom trombose mistenkes.

Kvinnen skal også oppfordres i å lese pakningsvedlegget nøye og følge rådene som gis. Hyppighet og type undersøkelser skal være basert på etablerte kliniske retningslinjer og tilpasses den enkelte kvinne.

Kvinnen bør informeres om at hormonelle prevensjonsmidler ikke gir beskyttelse mot HIV-infeksjoner (AIDS) og andre seksuelt overførbare sykdommer.

Nedsatt effekt

Effekten av kombinasjons-p-piller kan reduseres hvis tablettene ikke tas til riktig tid (pkt. 4.2), ved oppkast eller kraftig diaré (se pkt. 4.2) eller ved samtidig inntak av andre legemidler (se pkt. 4.5).

Nedsatt sykluskontroll

Ved bruk av alle kombinasjons-p-piller kan uregelmessige blødninger (sporbødninger eller gjennombruddsblødninger) forekomme, spesielt i løpet av de første månedene av behandlingen. Vurdering av eventuelle uregelmessige blødninger er derfor hensiktsmessig først etter en tilvenningsperiode på omtrent tre sykluser.

Dersom uregelmessige blødninger vedvarer eller inntreffer etter tidligere regelmessige sykluser, bør ikke-hormonelle årsaker vurderes, og passende diagnostiske tiltak utføres for å utelukke maligniteter eller graviditet. Utskraping fra livmoren kan også være aktuelt.

Hos enkelte kvinner kan bortfallsblødning utebli i løpet av det tablettfrie intervallet. Dersom kombinasjons-p-pillene har blitt tatt slik beskrevet i pkt. 4.2, er det lite sannsynlig at kvinnen er gravid. Dersom p-pillen ikke har blitt tatt i henhold til disse retningslinjene i forkant av den første uteblitte blødningen eller dersom to bortfallsblødninger har uteblitt, må imidlertid graviditet utelukkes før videre bruk av preparatet.

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvet laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose/galaktosemalabsorpsjon, og som er på et laktosefritt kosthold, bør ta hensyn til dette.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Merk: Forskrivingsinformasjonen for legemidler som brukes samtidig skal konsulteres for å identifisere mulige interaksjoner.

Effekter av andre legemidler på Microgynon

Interaksjoner kan forekomme med legemidler som induserer mikrosomale leverenzymer og dette kan føre til økt clearance av kjønnshormoner og kan føre til gjennombruddsblødninger og/eller sviktende antikonseptiv effekt.

Enzyminduksjon kan sees allerede etter få dagers behandling. Maksimal enzyminduksjon sees vanligvis innen få uker. Etter at behandling med legemidlet er avsluttet kan enzyminduksjonen vedvare i ca. 4 uker.

Kvinner som behandles med legemidler som kan gi redusert effekt av kombinasjons p-pillen bør midlertidig bruke en barrieremetode eller eventuelt velge en annen form for prevensjon i tillegg til kombinasjons-p-pillen. Barrieremetoden bør brukes under hele behandlingen og i ytterligere 28 dager etter avsluttet bruk.

Dersom antibiotikabehandlingen fortsetter etter at alle tablettene på blisterbrettet for kombinasjons-p-piller er tatt, skal neste brett påbegynnes uten det vanlige tablettfrie intervallet.

Legemidler som gir økt clearance av kombinasjons-p-piller (reduserer effekten av kombinasjons-p-piller ved enzyminduksjon), f.eks.:

fenytoin, barbiturater, primidon, karbamazepin, rifampicin, og muligens også okskarbazepin, topiramat, felbamat, griseofulvin og produkter som inneholder prikkperikum/johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Legemidler med ulike effekter på clearance av kombinasjons-p-piller, f.eks.:

Samtidig administrering av kombinasjons-p-piller med visse HIV/HCV-proteasehemmere eller ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere kan gi økt eller redusert plasmakonsentrasjon av østrogen eller progestin. Disse endringene kan i noen tilfeller være klinisk relevante.

Substanser som reduserer clearance av kombinasjons-p-piller (enzymhemmere)

Sterke og moderate hemmere av CYP3A4 som azolantimyotika (f.eks. intrakonazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolider (f.eks. klaritromycin, erytromycin), diltiazem og grapefruktjuice kan øke plasmakonsentrasjonene av østrogen eller progestin, eller begge.

Når doser med etorikoksib 60–120 mg/dag tas samtidig med et kombinasjonspreparat som inneholder 35 mikrogram etinyløstradiol, øker plasmakonsentrasjonene av etinyløstradiol henholdsvis 1,4–1,6 ganger.

Troleandomycin kan øke risikoen for intrahepatisk kolestase ved samtidig administrering av kombinasjons-p-piller.

Effekter av kombinasjons-p-piller på andre legemidler

P-piller kan påvirke metabolismen av visse andre legemidler. Økte plasmakonsentrasjoner av ciklosporin er rapportert ved samtidig bruk av p-piller. Det er vist at kombinasjons-p-piller induserer metabolismen av lamotrigin, noe som medfører reduserte plasmakonsentrasjoner og subterapeutiske konsentrasjoner av lamotrigin.

Etinyløstradiol er *in vitro* en reversibel hemmer av CYP2C19, CYP1A1 og CYP1A2 så vel som en mekanismebasert hemmer av CYP3A4/5, CYP2C8 og CYP2J. I kliniske studier førte administrering av et kombinasjonspreparat med etinyløstradiol til ingen eller liten økning i plasmakonsentrasjonen hos CYP3A4-substrater (f.eks. midazolam), mens hos CYP1A2-substrater ble det sett en liten (f.eks. teofyllin) eller moderat økning (f.eks. melatonin og tizanidin) i plasmakonsentrasjonen.

Farmakodynamiske interaksjoner

I kliniske studier med pasienter behandlet for hepatitt C-virusinfeksjoner (HCV) med legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir, med eller uten ribavirin, forekom forhøyede transaminaseverdier (ALAT) over 5 ganger den øvre grensen for normalområdet (ULN) signifikant hyppigere hos kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle

prevensjonsmidler. Forhøyede ALAT-verdier er også observert med legemidler som inneholder glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (se pkt. 4.3) hos kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Brukere av Microgynon skal derfor bytte til en alternativ prevensjonsmetode (f.eks. prevensjonsmiddel med kun progestogen eller ikke-hormonell metode) før oppstart med disse kombinasjonsregimene. Behandlingen med Microgynon kan starte opp igjen 2 uker etter at behandlingen med disse kombinasjonsregimene er avsluttet.

Laboratorieprøver

Bruk av kombinasjons p-piller kan påvirke resultatene av enkelte laboratorieprøver, inkludert biokjemiske parametre for lever, skjoldbruskkjertel, binyre- og nyrefunksjon, plasmanivåer av transportproteiner f.eks. kortikosteroidbindende globulin, og lipid/lipoproteinfraksjoner, parametre for karbohydratmetabolismen og parametre for koagulasjon og fibrinolyse. Endringene forblir vanligvis innenfor området for normale laboratorieverdier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Microgynon må ikke brukes under graviditet, se pkt. 4.3 Kontraindikasjoner. Dersom graviditet inntreffer under bruk av preparatet, skal videre bruk seponeres. Epidemiologiske studier har imidlertid verken vist økt risiko for medfødte misdannelser hos barn av kvinner som brukte kombinasjons-p-piller før graviditeten, eller teratogen effekt ved utilsiktet inntak av kombinasjons-p-pillen tidlig i graviditeten.

Økt risiko for venøs tromboembolisme i løpet av post partum-perioden bør tas i betraktning når bruk av Microgynon gjenopptas etter fødsel (se pkt. 4.2 og 4.4).

Kombinasjons-p-piller kan redusere mengden samt endre sammensetningen av morsmelken. Generelt anbefales ikke bruk av kombinasjons-p-piller før kvinnen har sluttet å amme. Små mengder av antikonsepsjonssteroider og/eller metabolitter kan bli utskilt i morsmelken. Disse mengdene kan påvirke barnet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Etinyløstradiol/levonorgestrel har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De mest vanlige rapporterte bivirkningene med Microgynon er kvalme, abdominalsmerter, vektøkning, hodepine, depresjon, humørendringer, brystsmerter, ømme bryster. Disse bivirkningene oppstår hos ≥ 1 % av brukerne.

Alvorlige bivirkninger er arteriell og venøs tromboembolisme.

Frekvensene er definert som følger: Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($1/10\,000$ til $< 1/1000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Følgende bivirkninger er rapportert ved bruk av etinyløstradiol/levonorgestrel:

Organklasser (MedDRA)	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)				Levertumorer
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Hemolytisk-uremisk sykdom
Øyesykdommer			Intoleranse for	

			kontaklinser	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, smerter i abdomen	Oppkast, diaré		Crohns sykdom, ulcerøs kolitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Kolestatisk gulsott
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhetsreaksjoner	
Undersøkelser	Vektøkning		Vekttap	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Væskeretensjon		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Migrene		Sydenhams chorea
Psykiatriske lidelser	Depresjon, humørendringer	Redusert libido	Økt libido	
Karsykdommer			Venøs tromboembolisme*, arteriell tromboembolisme*,	hypertensjon
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Systemisk lupus erythematosus
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Brystmerter, ømme bryster	Brysthypertrofi	Vaginalsekresjon, melkesekresjon	
Hud- og underhudssykdommer		Utslett, urtikaria	Erythema nodosum, erythema multiforme	Herpes gestationis
Medfødte og familiære/genetiske sykdommer				Porfyri

*-Hyppighet er beregnet ut fra epidemiologiske studier som omfatter flere typer kombinasjons-p-piller.

-"Venøs og arteriell tromboembolisme" omfatter følgende medisinske tilstander:

Perifer dyp venøs okklusjon, trombose og embolisme/Vaskulær okklusjon i lungene, trombose, embolisme og infarkt/Myokardinfarkt/Cerebralt infarkt og slag som ikke defineres som blødning.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bivirkninger med svært lav hyppighet eller med forsinkede symptomer som er vurdert å være forbundet med bruk av kombinasjons-p-piller er listet nedenfor (se også pkt. 4.3 og 4.4).

Tumorer

- Frekvensen av diagnostisert brystkreft er noe økt hos brukere av p-piller. Da brystkreft sjelden forekommer hos kvinner under 40 år, er denne økningen i antall tilfeller liten sammenlignet med den totale risikoen for brystkreft. Årsakssammenhengen med bruk av kombinasjons-p-piller er ukjent.
- Levertumorer (benigne og maligne)

Andre tilstander

- Kvinner med hypertriglyseridemi (økt risiko for pankreatitt ved bruk av kombinasjons-p-piller)
- Hypertensjon
- Tilstander som kan oppstå eller forverres og som ikke nødvendigvis er forbundet med bruk av kombinasjons-p-piller: gulsott og/eller kolestaserelatert pruritus, gallestein, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk-uremisk syndrom, Sydenhams chorea, herpes gestationis og hørselstap relatert til otosklerose

- Eksogene østrogener kan indusere eller forverre symptomer på arvet eller ervervet angioødem.
- Forstyrret leverfunksjon
- Endringer i glukosetoleranse og innvirkning på perifer insulinresistens
- Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt
- Kloasme

Interaksjoner

Gjennombruddsblødninger og/eller sviktende prevensjonseffekt kan oppstå på grunn av interaksjoner med andre legemidler (enzyminduktorer). For mer informasjon, se pkt. 4. 4 og 4.5.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det har ikke vært rapportert om alvorlig skadelige effekter etter overdosering. Symptomer som kan forekomme ved overdosering er kvalme, oppkast og bortfallsblødning. Bortfallsblødning kan også forekomme hos jenter før menarke dersom de inntar legemidlet ved et uhell. Det finnes ingen antidot, og behandling bør være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antikonseptiva, syntetiske hormoner, progestogener og østrogener, faste kombinasjoner, ATC-kode: G03A A07.

Den antikonseptive effekten av kombinasjons-p-piller er basert på bidrag fra ulike faktorer hvorav de viktigste sees i form av hemming av eggøsning og endringer i sekresjonen fra livmorhalsen. I tillegg til beskyttelse mot graviditet, har kombinasjons-p-piller flere positive egenskaper som, ved siden av de negative egenskapene (se pkt. 4.4 og 4.8), kan være nyttige ved bestemmelse av type prevensjonsmetode. Syklus er mer regelmessig, menstruasjonen er ofte mindre smertefull, og blødningen er lettere. Sistnevnte kan føre til en reduksjon i tilfellene av jernmangel. I tillegg finnes det dokumentasjon for redusert risiko for kreft i endometriet og eggstokkene. Videre har kombinasjons-p-piller med høyere dose (50 µg etinyløstradiol) vist å redusere risikoen for cyster på eggstokkene, betennelsestilstander i bekkenet, benigne brystsykdommer og ektopiske graviditeter. Hvorvidt dette også gjelder for lavere doserte kombinasjons-p-piller er fremdeles ikke bekreftet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Levonorgestrel

Absorpsjon

Oralt administrert levonorgestrel absorberes raskt og fullstendig. Maksimal serumkonsentrasjon på ca. 3-4 ng/ml nås innen ca. én time etter administrasjon av én tablett. Levonorgestrel er så godt som fullstendig biotilgjengelig etter oral administrasjon.

Distribusjon

Levonorgestrel bindes til serumalbumin og kjønnshormonbindende globulin (SHBG). Kun 1,3 % av total serumkonsentrasjon av legemidlet er tilstede som fritt steroid, ca. 64 % bindes spesifikt til SHBG og ca. 35 % bindes ikke-spesifikt til albumin. Den etinyløstradiol-induserte økningen i SHBG påvirker andelen levonorgestrel som bindes til serumproteiner, noe som gir en økning i SHBG-bundet fraksjon

og en reduksjon i albumin-bundet fraksjon. Tilsynelatende distribusjonsvolum av levonorgestrel er ca. 184 liter etter en enkelt dose.

Metabolisme

Levonorgestrel metaboliseres i utstrakt grad. Hovedmetabolittene i plasma består av ukonjugerte og konjugerte former av 3 α , 5 β -tetrahydrolevonorgestrel. Studier *in vitro* og *in vivo* viser at CYP3A4 er det viktigste enzymet som inngår i metabolisme av levonorgestrel.

Clearance-raten fra serum er ca. 1,3-1,6 ml/minutt/kg.

Eliminasjon

Serumkonsentrasjonen av levonorgestrel avtar i to faser. Den terminale disposisjonsfasen er karakterisert ved en halveringstid på ca. 20-23 timer. Levonorgestrel skilles ikke ut i uendret form. Metabolittene utskilles via urin og galle i et forhold på ca. 1:1. Halveringstiden for ekskresjon av metabolitter er ca. én dag.

Likevektsforhold

Etter daglig inntak stiger serumnivået av levonorgestrel til tre til fire ganger utgangsmengden og når likevektsforhold i løpet av andre halvdel av en behandlingssyklus. Levonorgestrels farmakokinetikk påvirkes av SHBG-nivået som er økt til 1,7 ganger utgangsnivået etter daglig tablettinntak av Microgynon. Denne effekten fører til at clearance-raten reduseres til ca. 0,7 ml/minutt/kg ved likevekt.

Etinyløstradiol

Absorpsjon

Oralt administrert etinyløstradiol absorberes raskt og fullstendig. Maksimal serumkonsentrasjon på ca. 95 pg/ml nås innen 1-2 timer. Under legemiddelabsorpsjon og førstepassasje gjennom lever metaboliseres etinyløstradiol i utstrakt grad, noe som gir en gjennomsnittlig oral biotilgjengelighet på ca. 45 % med en stor interindividuell variasjon på 20-65 %.

Distribusjon

Etinyløstradiol bindes i utstrakt grad ikke-spesifikt til serumalbumin (ca. 98 %) og induserer en økning i serumkonsentrasjonen av SHBG. Et tilsynelatende distribusjonsvolum på ca. 2,8-8,6 liter/kg er rapportert.

Biotransformasjon

Etinyløstradiol gjennomgår presystemisk konjugering både i slimhinnen i tynntarmen og i leveren. Etinyløstradiol metaboliseres primært via aromatisk hydroksylering, men det dannes et bredt spekter av hydroksylerte og metylerte metabolitter. Disse er tilstede som frie metabolitter og som konjugater av glukuronider og sulfater. Clearance-raten er rapportert å være ca. 2,3-7 ml/minutt/kg.

Eliminasjon

Serumkonsentrasjonen av etinyløstradiol avtar i to disposisjonsfaser karakterisert ved halveringstider på henholdsvis ca. én time og 10-20 timer. Uendret legemiddel skilles ikke ut. Etinyløstradiolmetabolittene utskilles via urin og galle i et forhold på 4:6. Halveringstiden for ekskresjon av metabolitter er ca. én dag.

Likevektsforhold

Serumkonsentrasjonen av etinyløstradiol øker svakt etter daglig oral administrasjon av Microgynon. Maksimal konsentrasjon er ca. 114 pg/ml ved slutten av en behandlingssyklus. I overensstemmelse med den varierende halveringstiden for den terminale disposisjonsfasen fra serum samt det daglige inntaket, nås likevektsforhold av serumkonsentrasjonen av etinyløstradiol etter ca. én uke.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet. Det bør imidlertid bemerkes at kjønnshormoner kan stimulere vekst av visse hormonavhengige vev og tumorer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Glyserol 85 %
Jernoksid, gult
Kalsiumkarbonat
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat
Maisstivelse
Makrogol 6000
Montanglykolvoks
Povidon 25 000
Povidon 700 000
Sukrose
Talkum
Titandioksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Microgynon drasjerte tabletter leveres i blisterpakninger som består av gjennomsiktig film laget av polyvinylklorid og aluminiumsfolie (matt side er varmemeforseglet).
Kalenderpakninger 3x21.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AB
Box 606
SE-169 26 Solna

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

6030

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstilltelse: 07.08.1975

Dato for siste fornyelse: 28.02.2008

10. OPPDATERINGSDATO

03.11.2022