

1. LEGEMIDLETS NAVN

Naiwanel 28 0,02 mg/3 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Rosa tabletter (aktive tabletter):

Hver filmdrasjert tablett inneholder 0,02 mg etinyløstradiol og 3 mg drospirenon.
Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 44 mg laktosemonohydrat

Hvite tabletter (placebotabletter):

Tabletten inneholder ikke aktive stoffer
Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 89,5 mg laktose, vannfri

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Rosa, runde, filmdrasjerte tabletter
Placebotabletter: Hvite, runde, filmdrasjerte tabletter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjon

Antikonsepsjon

Beslutningen om å forskrive Naiwanel 28 bør være basert på den enkelte kvinnes nåværende risikofaktorer, spesielt risikofaktorer for venøs tromboembolisme og hvordan risikoen for venøs tromboembolisme med Naiwanel 28 er sammenlignet med andre kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Dosering

Slik brukes Naiwanel 28

Tablettene må tas hver dag på omtrent samme tid, om nødvendig med litt væske, i den rekkefølgen som er vist på blisterbrettet. En tablett skal tas daglig i 28 etterfølgende dager. Et nytt brett skal startes dagen etter siste tablett fra forrige nbrett. Blødningen starter vanligvis 2 til 3 dager etter at du begynner å ta placebo-tablettene siste og er ikke nødvendigvis avsluttet før neste brett påbegynnes.

Hvordan man starter med Naiwanel 28

- Ingen tidligere bruk av hormonell antikonsepsjon (i den siste måneden)

Begynn å ta tablettene på dag 1 i kvinnens naturlige syklus (dvs. den første dagen av hennes menstruasjonsblødning).

- Bytte fra et hormonelt prevensjonsmiddel av kombinasjonstypen (kombinasjonspille, vaginalring eller transdermalt plaster)

Kvinnen bør helst starte med Naiwanel 28 dagen etter den siste aktive tablett (den siste tablett som inneholder virkestoff) av hennes forrige kombinasjonspille, og senest dagen etter den vanlige tablettfrie perioden, eller perioden med placebotabletter, til hennes tidligere kombinasjonspille.

I tilfelle en vaginalring eller transdermalt plaster har vært brukt, skal kvinnen begynne å bruke Naiwanel 28 helst samme dag som denne fjernes, men senest på dagen for neste applikasjon.

- Bytte fra en metode med kun progestogen (pille med kun progesteron, injeksjon, implantat) eller fra et progestogen-frigjørende intrauterint system (hormonspiralen)

Kvinnen kan bytte fra minipiller hvilken som helst dag fra (fra et implantat eller hormonspiral den dagen de fjernes, fra et injeksjonspreparat når neste injeksjon skal gjøres), men bør i alle disse tilfellene rådes til å bruke en barrieremetode i de første 7 dagene hun tar tablettene.

- Etter abort i første trimester

Kvinnen kan begynne umiddelbart. Hvis hun gjør det, trenger hun ikke bruke ekstra prevensjon.

- Etter nedkomst eller abort i andre trimester

Kvinner bør rådes til å begynne på dag 21 til 28 etter nedkomst eller abort i andre trimester. Ved en senere start, bør kvinnen rådes til å bruke en barrieremetode i tillegg i de første 7 dagene. Hvis samleie allerede har funnet sted, må graviditet utelukkes før bruk av kombinasjonspiller påbegynnes eller kvinnen må vente til neste menstruasjon.

For kvinner som ammer se pkt. 4.6.

Håndtering av glemte tabletter

Utelatte piller fra den siste raden i blisterbrettet er placebotabletter, og kan derfor ses bort fra. De bør imidlertid kastes for å unngå utilsiktet forlengelse av placebofasen.

Følgende råd gjelder kun utelatte aktive tabletter (rad 1-3 i blisterbrettet):

Hvis kvinnen er **mindre enn 12 timer** forsinket med å ta en tablett, reduseres ikke prevensjonsvirkningen. Kvinnen bør ta tablettene så snart hun husker det og bør ta resten av tablettene til vanlig tid.

Hvis kvinnen er **mer enn 12 timer** forsinket med å ta en tablett, kan prevensjonsvirkningen være redusert. Følgende grunnregler gjelder for behandling av glemte tabletter:

1. Man må aldri holde opp med tablettene lenger enn 7 dager.
2. Det er nødvendig med 7 dagers uavbrutt tablettinntak for å oppnå tilstrekkelig suppresjon av hypothalamus-hypofyse-eggstokk-aksen.

Derfor kan følgende råd gis i daglig praksis:

- **Uke 1**

Kvinnen bør ta den siste glemte tabletten så snart hun husker det, selv om dette betyr at hun må ta to tabletter samtidig. Deretter fortsetter hun å ta tablettene til vanlig tid. I tillegg bør det brukes en barrieremetode, som kondom, i de neste 7 dagene. Hvis kvinnen har hatt samleie i de foregående 7 dagene, bør muligheten for graviditet vurderes. Jo flere tabletter som er glemt og jo nærmere de er til perioden med placebotabletter, desto høyere er risikoen for graviditet.

- **Uke 2**

Kvinnen bør ta den siste glemte tabletten så snart hun husker det, selv om dette betyr at hun må ta to tabletter samtidig. Deretter fortsetter hun å ta tablettene til vanlig tid. Forutsatt at kvinnen har tatt tablettene riktig i de 7 dagene før den første glemte tabletten, er det ikke nødvendig å bruke tilleggsprevensjon. Hvis hun derimot har gått glipp av mer enn 1 tablett, bør kvinnen rådes til å bruke tilleggsprevensjon i 7 dager.

- **Uke 3**

Risikoen for nedsatt pålitelighet er overhengende på grunn av de forestående 7dagene med placebotabletter. Ved å justere planen for tablettinntak er det imidlertid mulig å forhindre redusert prevensjonsvirkning. Ved å følge en av følgende to alternativer, det er ikke nødvendig å bruke ekstra prevensjon, så sant alle tablettene er tatt på riktig måte de siste 7 dagene før den første glemte tabletten. Hvis dette ikke er tilfelle, bør hun følge den første av disse to alternativene, i tillegg til å bruke tilleggsprevensjon de neste 7 dagene.

1. Kvinnen bør ta den siste glemte tabletten så snart hun husker det, selv om dette betyr at hun må ta to tabletter samtidig. Hun kan da fortsette å ta tablettene til vanlig tid til de aktive tablettene er oppbrukt. De 7 tablettene i den siste raden (placebotabletter) må kastes. Den neste blisterpakning må påbegynnes umiddelbart. Kvinnen vil neppe få bortfallsblødning før slutten av det andre brettet, men hun kan oppleve sporblødning eller gjennombruddsblødning på dager hvor hun inntar tabletter.
2. Kvinnen kan også rådes til å slutte å ta tabletter fra det nåværende brettet. Hun bør da ta tabletter fra den siste raden (placebotabletter) i opp til 7 dager, inkludert dagene hun glemte å ta tabletter, og deretter fortsette med neste blisterpakning.

Hvis kvinnen glemte å ta tabletter og deretter ikke har noen bortfallsblødning i perioden hun tar placebotabletter, bør muligheten for graviditet vurderes.

Råd ved gastrointestinale forstyrrelser

Ved alvorlige gastrointestinale forstyrrelser (for eksempel oppkast eller diaré), kan det hende at absorpsjonen ikke er fullstendig og tilleggsprevensjon bør brukes. Hvis brekninger inntreffer innen 3-4 timer etter tablettinntak, bør en ny tablett (erstatningstablett) tas så snart som mulig. Den nye tabletten bør tas innen 12 timer etter den vanlige tiden du tar tabletter hvis mulig. Hvis det er gått mer enn 12 timer, gjelder rådene om glemte tabletter, som er omtalt i pkt. 4.2 "Håndtering av glemte tabletter". Hvis kvinnen ikke ønsker å endre sin normale tabletrutine, må hun ta de ekstra tablettene fra et annet brett.

Hvordan utsette en bortfallsblødning

For å utsette menstruasjonen, bør kvinnen fortsette med et nytt brett med Naiwanel 28 uten å ta placebotablettene fra det inneværende brettet. Utsettelsen kan fortsette så lenge som ønskelig til slutten av det andre brettet. Under utsettelsen kan kvinnen oppleve gjennombruddsblødning eller sporblødning. Regelmessig inntak av Naiwanel 28 blir så gjenopptatt etter den vanlige 7-dagers perioden med placebotabletter.

For å flytte menstruasjonen til en annen ukedag enn kvinnen er vant til med den nåværende rutinen, kan hun rådes til å forkorte perioden med placebotabletter med så mange dager som passer henne. Jo kortere perioden er, desto høyere er risikoen for at hun ikke får en bortfallsblødning, men kan oppleve gjennombrudds- og sporblødning i løpet av det neste brettet (akkurat som hvis hun utsetter menstruasjonen).

Tilleggsinformasjon om spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Naiwanel 28 er bare indisert etter menarke.

Eldre

Naiwanel 28 er ikke indisert etter overgangsalderen.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Naiwanel 28 er kontraindisert hos kvinner med alvorlige leversykdommer. Se også avsnitt 4.3 og 5.2.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Naiwanel 28 er kontraindisert hos kvinner med alvorlig nyreinsuffisiens eller akutt nyresvikt. Se også avsnitt 4.3 og 5.2.

4.3. Kontraindikasjoner

Kombinerte hormonelle prevensjonsmidler skal ikke brukes ved følgende tilstander.

Skulle noen av tilstandene vises for første gang under bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, bør produktet seponeres umiddelbart.

- 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 arvet 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 arvet eller tilegnet predisposisjon for arterielle tromboembolisme, for eksempel hyperhomocysteinemi og antifosfolipidantistoffer (antikardiolipinantistoffer, lupusantikoagulanter)
 - Migrene med fokale nevrologiske symptomer i anamnesen
 - 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 dyslipoproteinemi
- Nåværende eller tidligere alvorlig leversykdom så lenge leverfunksjonsverdiene ikke har gått tilbake til normalt nivå
- Alvorlig nyreinsuffisiens eller akutt nyresvikt
- Nåværende eller tidligere levertumorer (benigne eller maligne)
- Mistanke om, eller kjente, maligne tilstander (f.eks. i genitalia eller brystene) som påvirkes av kjønnssteroider

- Udiagnostisert vaginalblødning
- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Naiwanel 28 er kontraindisert ved samtidig bruk med legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, og dasabuvir, legemidler som inneholder 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 over, er til stede, bør egnethet av Naiwanel 28 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 Naiwanel 28 skal seponeres.
- Ved tilfeller av mistenkt eller bekreftet venøs tromboembolisme eller arteriell tromboembolisme, skal bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler seponeres. Ved tilfeller der behandling med antikoagulanter er igangsatt skal passende alternative prevensjonsmetoder initieres på grunn av antikoagulantbehandlingens teratogenisitet (kumariner).

Sirkulasjonsforstyrrelser

Risiko for 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. Andre produkter som [legemidlets navn] kan ha opptil to ganger så høy risiko for venøs tromboembolisme. Beslutningen om å bruke andre produkter enn de med lavest risiko for venøs tromboembolisme må kun tas etter å ha diskutert dette med kvinnen for å sikre at hun forstår risikoen for venøs tromboembolisme med [legemidlets navn], hvordan nåværende risikofaktorer påvirker denne risikoen og at risikoen for venøs tromboembolisme er høyest det første året. Data viser også at risikoen er økt når bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler gjenopptas etter en pause på 4 uker eller mer.**

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).

Det er anslått at ca. 9-12¹ av 10 000 kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder drospirenon, vil utvikle venøs tromboembolisme i løpet av ett år. Til sammenligning er det cirka 6² kvinner ved bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel.

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

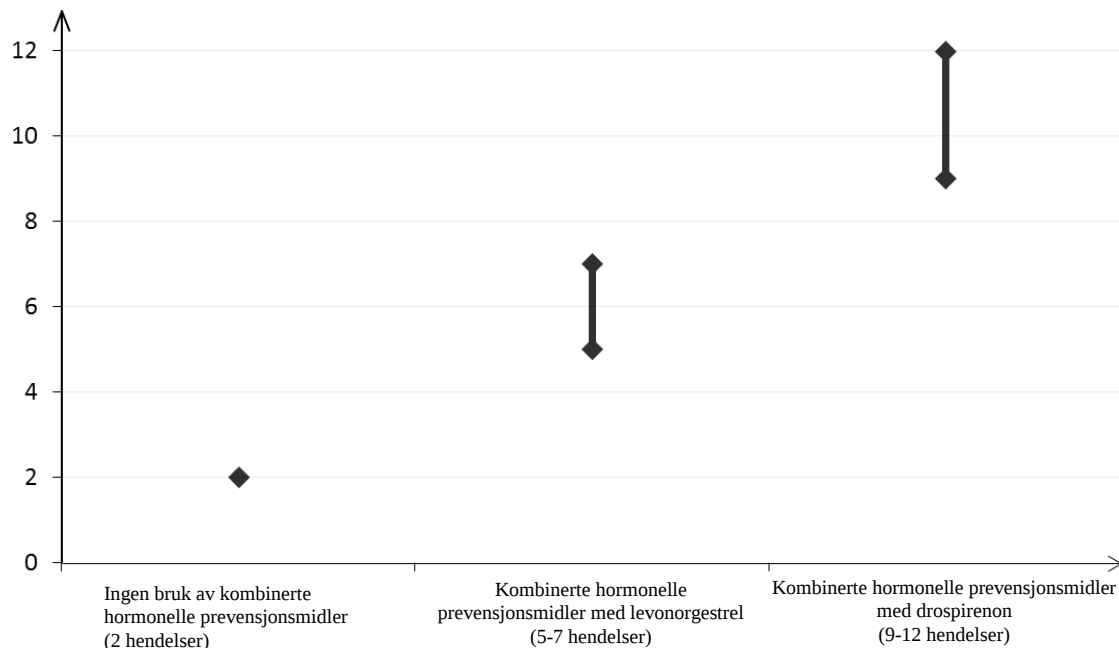
Venøs tromboembolisme kan være dødelig i 1-2 % av tilfellene.

¹ Disse insidensene ble estimert ut fra alle de epidemiologiske studiedataene ved bruk av relativ risiko for de ulike produktene sammenlignet med kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel.

² 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.

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

Antall
VTE-hendelser



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

Risikofaktorer for venøs tromboembolisme

Risiko for komplikasjoner ved 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).

Naiwanel 28 er kontraindisert hvis en kvinne har flere enn én risikofaktor som gir henne høy risiko for venetrombose (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 totale risiko for venøs tromboembolisme tas i betraktning. 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) over 30 kg/m ²)	Risikoen øker betydelig med økende BMI Dette er spesielt viktig å vurdere dersom andre risikofaktorer også er til stede.
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-piller (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 Naiwanel 28 ikke er seponert i forkant.
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 oppstaret eller forverring av venetrombose.

Den økte risikoen 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 forekomst av 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 varmfølelse 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
- alvorlig 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 til 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 attack, slag). Arteriell tromboembolisme hendelser kan være dødelig.

Risikofaktorer for arteriell tromboembolisme

Hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler øker risiko for arteriell tromboembolisme eller en cerebrovaskulær hendelse dersom risikofaktorer (se tabell) er til stede. NAIWANEL 28 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 kvinnens totale risiko tas i betraktning. 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) over 30 kg/m ²)	Risikoen øker betydelig med økende BMI. 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 rådgivning før beslutningen om å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler tas.
Migrene	Økt hyppighet eller alvorlighetsgrad av migrene ved bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (som kan være forløper for en cerebrovaskulær hendelse) kan være en grunn til umiddelbar seponering.
Andre medisinske tilstander forbundet med uønskede vaskulære hendelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjerteklaffsykdom og forkammerflimrer, dyslipoproteinanemi og systemisk lupus erythematosus.

Symptomer på arteriell tromboembolisme

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

Symptomer på 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 attack (TIA).

Symptomer på hjerteinfarkt 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

Det har blitt rapportert en økt risiko for livmorhalskreft hos langtidsbrukere kombinasjonspiller (> 5 år) i noen epidemiologiske studier, men det er fortsatt uenighet om i hvilken grad dette funnet er knyttet til konfunderende effekter av seksuell adferd og andre faktorer som human papillomavirus (HPV).

En metaanalyse fra 54 epidemiologiske studier har rapportert at det er en liten økning i relativ risiko (RR = 1,24) for å få diagnostisert brystkreft hos kvinner som bruker kombinasjonspiller. Den økte

risikoen forsvinner gradvis i løpet av 10 år etter seponering av bruken av preparatet. Ettersom brystkreft er sjelden hos kvinner under 40 år, er det overskytende antallet brystkreftdiagnoser hos nåværende og tidligere brukere av kombinasjonspiller liten i forhold til den samlede risikoen for brystkreft. Disse studiene gir ikke dokumentasjon for kausalitet. Det observerte mønsteret for økt risiko kan skyldes en tidligere diagnostisering av brystkreft hos brukere av kombinasjonspiller, de biologiske effektene av kombinasjonspiller eller en kombinasjon av begge deler. Brystkreft som er diagnostisert hos kvinner som har brukt kombinasjonspiller synes å være mindre klinisk fremskreden enn kreft diagnostisert hos ikke-brukere.

I sjeldne tilfeller har benigne levertumorer, og enda sjeldnere, maligne levertumorer vært rapportert hos brukere av kombinasjonspiller. I enkelte tilfeller har disse tumorene ført til livstruende intraabdominale blødninger. En levertumor bør vurderes som differensialdiagnose ved alvorlig smerte i øvre abdomen, forstørret av lever eller tegn til intraabdominal blødning hos kvinner som tar kombinasjonspiller.

Ved bruk av høydoserte kombinasjonspiller (50 mikrogram etinyløstradiol) er risikoen for endometrie- og eggstokkreft redusert. Hvorvidt dette også gjelder for lavdoserte kombinasjonspiller, gjenstår å bli bekreftet.

Andre tilstander

Progestogenkomponenten i Naiwanel 28/28 er en aldosteron-antagonist med kaliumsparende egenskaper. I de fleste tilfeller forventes ingen økning av kaliumnivåene. I en klinisk studie ble det imidlertid observert en svak, men ikke signifikant økning i kaliumnivåer ved inntak av drospirenon hos noen pasienter som hadde lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon og samtidig brukte kaliumsparende legemidler. Det anbefales derfor å måle serumkaliumnivået i løpet av første behandlingssyklus hos pasienter som har nedsatt nyrefunksjon og et kaliumnivå i øvre referanseområde, og særlig ved samtidig bruk av kaliumsparende legemidler. Se også pkt. 4.5.

Kvinner med hypertriglyseridemi, eller en arvelig betinget historie med dette, kan ha en økt risiko for pankreatitt ved bruk av kombinasjonspiller.

Selv om det er rapportert små økninger i blodtrykket hos mange kvinner som tar kombinasjonspiller, er klinisk relevant økning sjelden. Kun i disse sjeldne tilfellene er det grunn til umiddelbar seponering av kombinasjonspiller. Dersom et konstant forhøyet blodtrykk eller en signifikant økning i blodtrykket ikke responderer adekvat på antihypertensiv behandling hos kvinner med preeksisterende hypertensjon som bruker kombinasjonspiller, må kombinasjonspillene seponeres. Hvis det anses forsvarlig, kan behandlingen startes opp igjen hvis normotensive verdier kan oppnås med antihypertensiv behandling.

Følgende tilstander har blitt rapportert å forekomme eller forverres både ved graviditet og bruk av kombinasjonspiller, men en sammenheng med bruk av kombinasjonspiller er ikke påvist: gulsott og/eller pruritus relatert til kolestase, gallestein, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk uremisk syndrom, Sydenhams chorea, herpes gestationis, otosklerose-relatert hørselstap.

Eksogene østrogener kan indusere eller forverre symptomer på arvelig og ervervet angioødem.

Akutte eller kroniske forstyrrelser i leverfunksjonen kan nødvendiggjøre seponering av bruken av kombinasjonspiller inntil markørene for leverfunksjon er normalisert. Tilbakefall av kolestatisk gulsott og/eller kolestase-relatert pruritus som tidligere forekommet under graviditet eller ved tidligere bruk av kjønnssteroider krever seponering av kombinasjonspiller.

Selv om kombinasjonspiller kan ha en effekt på perifer insulinresistens og glukosetoleranse, finnes det ingen bevis for et behov for å endre behandlingsregimet hos diabetikere som bruker lavdose kombinasjonspiller (som inneholder < 0,05 mg etinyløstradiol). Diabetikere bør imidlertid overvåkes nøye, spesielt i tidlige fase av bruken av kombinasjonspiller.

Forverring av endogen depresjon, epilepsi, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt har vært rapportert ved bruk av kombinasjonspillen.

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.

Kloasma kan forekomme, spesielt hos kvinner med tidligere kloasma gravidarum. Kvinner med tendens til kloasma bør unngå soleksponering eller ultrafiolett stråling mens de tar kombinasjonspiller.

Medisinsk undersøkelse/konsultasjon

Før igangsetting eller gjenopptak av Naiwal 28 bør det innhentes en fullstendig medisinsk anamnese (inkludert familiehistorie) og graviditet skal utelukkes. Blodtrykket bør måles og en fysisk undersøkelse bør 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 Naiwanel 28 sammenlignet med andre kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, symptomer på venøs tromboembolisme og arteriell tromboembolisme, kjente risikofaktorer og tiltak dersom trombose mistenkes.

Kvinnen bør også oppfordres til å lese pakningsvedlegget nøye og følge rådene som gis. Hyppighet og type undersøkelser bør 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.

Redusert effekt

Effekten av kombinasjonspiller kan reduseres dersom en tablett ikke tas til riktig tid (se pkt. 4.2), gastrointestinale forstyrrelser (se pkt. 4.2) eller samtidig bruk av andre legemidler (se pkt. 4.5).

Redusert sykluskontroll

Med alle kombinasjonspiller kan uregelmessige blødninger (sporblødning eller gjennombruddsblødning) forekomme, særlig i løpet av de første månedene. Derfor er vurdering av eventuell uregelmessig blødning kun relevant etter en tilvenningsperiode på ca. tre sykluser.

Hvis blødningsforstyrrelser vedvarer eller begynner etter tidligere regelmessige sykluser, bør ikke-hormonelle årsaker vurderes og adekvate diagnostiske tiltak iverksettes for å utelukke malignitet eller graviditet. Dette kan inkludere en utskrapning.

Hos noen kvinner uteblir bortfallsblødningen under perioden med placebotabletter. Hvis kombinasjonspillen ble tatt i henhold til retningslinjene beskrevet i pkt. 4.2, er det lite sannsynlig at kvinnen er gravid. Men hvis kombinasjonspillen ikke ble tatt i henhold til disse retningslinjene før den første uteblitte bortfallsblødningen, eller dersom to bortfallsblødninger er uteblir, må graviditet utelukkes før bruken av kombinasjonspillen kan fortsette.

Naiwanel 28 inneholder laktose og natrium

Dette legemidlet inneholder 44 mg laktose pr tablett, de hvite tablettene inneholder 89,5 mg.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjert tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Merk: Forskrivningsinformasjon for andre legemidler bør konsulteres for å identifisere potensielle interaksjoner.

- Andre legemidlers innvirkning på Naiwanel 28

Interaksjoner kan forekomme med legemidler som induserer mikrosomale enzymer som kan resultere i økt clearance av kjønnshormoner og som kan føre til gjennombruddsblødning og/eller prevensjonssvikt.

Behandling

Enzyminduksjon kan sees allerede etter noen dagers behandling. Maksimal enzyminduksjon sees vanligvis innen få uker. Etter opphør av medikamentell behandling kan enzyminduksjonen vedvare i ca 4 uker.

Korttidsbehandling

Kvinner som behandles med enzyminduserende legemidler bør midlertidig bruke en barrieremetode eller en annen prevensjonsmetode i tillegg til COC. Barrieremetoden må brukes under hele tiden ved samtidig medikamentell behandling og i 28 dager etter seponering. Dersom behandlingen med legemidlet fortsetter etter at alle de aktive tablettene i pakningen med kombinasjons-p-pillene er tatt, må placebotablettene kastes og kvinnen bør begynne på neste pakning med kombinasjons-p-piller med én gang.

Langtidsbehandling

I kvinner på langtidsbehandling med leverenzyminduserende virkestoffer, anbefales en annen pålitelig, ikke-hormonell, prevensjonsmetode.

Følgende interaksjoner er rapportert i litteraturen:

Stoffer som øker clearance av kombinasjonspiller (reduisert effekt av p-piller av enzyminduksjon), for eksempel:

Barbiturater, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin, og hiv medisiner ritonavir, nevirapin og efavirenz og muligens også felbamat, griseofulvin, okskarbazepin, topiramat og plantebaserte legemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Stoffer med varierende effekt på clearance av kombinasjonspiller:

Når slike legemidler gis samtidig med kombinasjonspiller, mange kombinasjoner av hiv proteasehemmere og ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere, inkludert kombinasjoner med HCV-hemmere, kan det øke eller redusere plasmakonsentrasjonen av østrogen eller progestin. Nettoeffekten av disse endringene kan være klinisk relevant i noen tilfeller.

Derfor bør preparatomtalen for samtidige hiv / HCV medisiner konsulteres for å identifisere potensielle interaksjoner og andre relaterte anbefalinger. Ved tvil, bør en ekstra barriere prevensjonsmetode brukes av kvinner på proteasehemmer eller ikke-nukleosid revers transkriptase-hemmere

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

Den kliniske relevansen av mulige interaksjoner med enzymhemmere er ikke kjent.

Samtidig administrering av sterke CYP3A4-hemmere kan øke plasmakonsentrasjonene av østrogen eller progestin eller begge.

I en flerdosestudie med kombinasjonen drospirenon (3 mg/dag) / etinyløstradiol (0,02 mg/dag) og samtidig administrering av den sterke CYP3A4-hemmeren ketokonazol i 10 dager, økte AUC (0- 24 timer) for drospirenon og etinyløstradiol med henholdsvis 2,7 og 1,4 ganger.

Doser med etorikoksib på 60-120 mg/dag økte plasmakonsentrasjonene av etinyløstradiol med henholdsvis 1,4 og 1,6 ganger, når de ble tatt samtidig med et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel som inneholdt 0,035 mg etinyløstradiol.

- Effekter av Naiwanel 28 på andre legemidler

Orale antikonseptiva kan påvirke metabolismen til visse andre virkestoffer. Følgelig kan plasma- og vevskonsentrasjoner enten øke (f.eks. ciklosporin) eller reduseres (f.eks. lamotrigin).

På grunnlag av interaksjonsstudier *in vivo* hos frivillige kvinner som brukte omeprazol, simvastatin eller midazolam som markørsubstrat, er det lite sannsynlig at drospirenon i doser på 3 mg vil gi en klinisk relevant interaksjon med den cytokrom P450-medierte metabolismen til andre virkestoffer.

Kliniske data indikerer at etinyløstradiol hemmer clearance av CYP1A2-substrater og gir en svak (f.eks. teofyllin) eller moderat (f.eks. tizanidin) økning i plasmakonsentrasjonene.

- 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.

Derfor må brukere av Naiwanel 28 bytte til alternativ prevensjon (f.eks. progesteron prevensjon eller ikke-hormonelle metoder) før oppstart av behandling med disse kombinasjonsbehandlingene. Bruk av Naiwanel 28 kan startes igjen to uker etter fullført behandling med disse legemiddelkombinasjonene.

Hos pasienter uten nedsatt nyrefunksjon, har samtidig bruk av drospirenon og ACE-hemmere eller NSAIDs ikke vist noen signifikant effekt på serumkalium. Samtidig bruk av Naiwanel 28 med aldosteronantagonister eller kaliumsparende diuretika har imidlertid ikke blitt undersøkt. I dette tilfellet bør serumkalium måles i løpet av første behandlingssyklus. Se også punkt 4.4.

- Andre former for interaksjoner

Laboratorieundersøkelser

Bruken av antikonsepsjonssteroider kan påvirke resultatene av enkelte laboratorietester, inkludert biokjemiske parametre for leverfunksjon, skjoldbruskkjertel, binyre- og nyrefunksjon, plasmanivåer av (transport-) proteiner, f.eks. kortikosteroidbindende globulin og lipid/lipoprotein fraksjoner, parametre for karbohydratmetabolisme og parametre av koagulasjon og fibrinolyse. Endringene ligger vanligvis innenfor normalområdet. Drospirenon fører til en økning i plasmareninaktivitet og plasmaaldosteron induisert av dens lette antimineralokortikoide aktivitet.

4.6. Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Naiwanel 28 er ikke indisert ved graviditet.

Dersom kvinnen blir gravid under bruk av Naiwanel 28, skal preparatet seponeres umiddelbart. Omfattende epidemiologiske studier har verken vist noen økt risiko for misdannelser hos barn født av kvinner som brukte kombinasjonspiller før graviditeten, eller teratogen effekt ved utilsiktet bruk av kombinasjonspiller under graviditeten.

Dyrestudier har vist uønskede effekter under graviditet og amming (se pkt. 5.3). Basert på disse dataene fra dyrestudier kan uønskede effekter som skyldes hormonvirkningen av de aktive stoffene ikke utelukkes. Generell erfaring med kombinasjonspiller under graviditet gir imidlertid ingen bevis for uønskede effekter hos mennesker.

Tilgjengelige data vedrørende bruk av Naiwanel 28 under graviditet er for begrenset til at det er mulig å trekke konklusjoner om negative effekter av Naiwanel 28 på graviditet, fosterets helse eller det nyfødte barnet. Ingen relevante epidemiologiske data er pr. i dag tilgjengelige.

Den økte risikoen for venøs tromboembolisme i løpet av post-partum-perioden bør tas i betraktning når bruk av Naiwal 28 gjenopptas etter fødsel (se pkt. 4.2 og 4.4).

Amming

Amming kan påvirkes av kombinasjonspiller da de kan redusere mengden og endre sammensetningen av brystmelken. Bruk av kombinasjonspiller bør derfor ikke anbefales før ammingen er fullstendig avsluttet. Små mengder av antikonsepsjonssteroider og/eller deres metabolitter kan utskilles i melken under bruk av kombinasjonspillen. Disse mengdene kan ha en påvirke barnet.

4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Ingen effekt på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner har vært observert hos brukere av kombinasjonspiller.

4.8. Bivirkninger

For mer informasjon om alvorlige bivirkninger hos brukere av kombinasjons-p-piller, se pkt. 4.4.

Følgende bivirkninger har blitt rapportert ved bruk av Naiwanel 28.

Tabellen nedenfor rapporterer bivirkninger etter MedDRAs organklasser (MedDRA SOCs). Frekvensene er basert på data fra kliniske studier.

Organklasser	Bivirkningsfrekvens			
	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Candidiasis Herpes simplex		
Sykdommer i immunsystemet		Allergiske reaksjoner	Astma	Forverring av symptomer på arvet og ervervet angioødem
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Økt appetitt		
Psykiatriske lidelser	Emosjonell labilitet	Depresjon Nervøsitet Søvnforstyrrelse		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Parestesi Vertigo		
Øyesykdommer		Synsforstyrrelse		
Sykdommer i øre og labrynt			Hypakusis	

Organklassesystem	Bivirkningsfrekvens			
	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Hjertesykdommer		Ekstrasystoler Takykardi		
Vaskulære sykdommer		Lungeemboli Hypertensjon Hypotensjon Migræne Åreknuter	Venøs tromboemboli (VTE) Arteriell venøs tromboemboli (ATE)	
Respiratoriske, torakale og mediastinale sykdommer		Faryngitt		
Gastrointestinale sykdommer	Abdominale smerter	Kvalme Oppkast Gastroenteritt Diaré Forstoppelse Gastrointestinal sykdom		
Sykdommer i hud og subkutant vev	Akne	Angioødem Alopesi Eksem Pruritus Utslett Tørr hud Seboré Hudlidelse	Erythema nodosum, Erythema multiforme	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Nakkesmerter Smerter i ekstremitet Muskelkramper		
Sykdommer i nyre og urinveier		Cystitt		

Organklassesystem	Bivirkningsfrekvens			
	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Brystsmerter Brystforstørrelse Ømme bryster Dysmenoré Metroragi	Brystneoplasi Fibrocystisk brystsykdom Galaktoré Ovariecyste Hetetokter Menstruasjonsforstyrrelser Amenoré Menoragi Vaginal candidiasis Vaginitt Genital utflod Vulvovaginal sykdom Vaginal tørrhet Bekkensmerter Mistenkelig Papanicolaou utstryk Nedsatt libido		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Ødem Asteni Smerte Kraftig tørste Økt svetting		
Undersøkelser	Vektøkning	Vektreduksjon		

Den mest hensiktsmessige MedDRA-termen brukes for å beskrive en viss reaksjon og dens synonymer og relaterte tilstander.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Økt risiko for arterielle og venøse trombotiske og tromboemboliske hendelser, inkludert hjerteinfarkt, slag, såkalt transitorisk iskemisk attack, venøs trombose og lungeemboli er observert hos kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. For flere detaljer se pkt. 4.4.

Følgende alvorlige bivirkninger er rapportert hos kvinner som bruker kombinasjonspiller, og er omtalt i punkt 4.4.

- Venøse tromboemboliske tilstander
- Arterielle tromboemboliske tilstander
- Hypertensjon
- Levertumorer
- Forekomst eller forverring av tilstander der sammenheng med bruken av kombinasjonspillen ikke er fastslått: Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, epilepsi, uterine myomer, porfyri, systemisk lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhams chorea, hemolytisk uremisk syndrom, kolestatisk ikterus
- Kloasma
- Akutte eller kroniske forstyrrelser i leverfunksjonen kan gjøre det nødvendig å seponere kombinasjonspillen inntil leverfunksjonsverdiene blir normale.

Frekvensen av diagnostisert brystkreft er noe økt blant brukere av kombinasjonspillen. Ettersom brystkreft er sjelden hos kvinner under 40 år, er den økte forekomsten liten i forhold til den totale risikoen for brystkreft. Årsakssammenheng med bruk av kombinasjonspiller er ukjent. For ytterligere informasjon, se pkt. 4.3 og 4.4.

Interaksjoner

Gjennombruddsblødning og / eller prevensjonssvikt kan skyldes interaksjoner av andre legemidler (enzyminduserende) med orale prevensjonsmidler (se pkt 4.5).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av 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 foreligger ingen erfaring med overdosering med Naiwanel 28. På grunnlag av generell erfaring med kombinasjonspiller kan følgende symptomer forekomme i slike tilfeller: kvalme, oppkast og bortfallsblødning. Bortfallsblødning kan til og med forekomme hos jenter før menarke, hvis de ved et uhell tar legemidlet. Det finnes ingen motgift og behandlingen er symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Progestogener og østrogener, faste kombinasjoner.
ATC-kode: G03A A12.

Pearl Index for metodesvikt: 0,11 (øvre tosidig 95 % konfidensgrense: 0,60).
Samlet Pearl Index (metodesvikt + pasientsvikt): 0,31 (øvre tosidig 95 % konfidensgrense: 0,91)

Den antikonsepsjonelle effekten av Naiwanel 28 er basert på samspillet mellom flere faktorer, den viktigste er hemming av eggøsning og endringer i endometriet.

Naiwanel 28 er et kombinert oralt prevensjonsmiddel med etinyløstradiol og progestogenet drospirenon. I terapeutisk dose har drospirenon også antiandrogeniske og milde antimineralokortikoide egenskaper. Den har ingen østrogen, glukokortikoid eller anti-glukokortikoid aktivitet. Dette gir drospirenon en farmakologisk profil som ligner mye på det naturlige hormonet progesteron.

Det foreligger indikasjoner fra kliniske studier på at de milde antimineralokortikoide egenskapene til Naiwanel 28 forårsaker en mild antimineralokortikoid effekt.

5.2. Farmakokinetiske egenskaper

Drospirenon

Absorpsjon

Peroralt administrert drospirenon absorberes raskt og nesten fullstendig. Maksimal serumkonsentrasjon av virkestoffet på ca. 38 ng/ml nås ca. 1-2 timer etter en enkelt dose.. Biotilgjengelighet er mellom 76 % og 85 %. Samtidig inntak av mat har ingen innflytelse på biotilgjengeligheten av drospirenon.

Distribusjon

Etter peroral administrasjon, synker serumnivåene av drospirenon med en terminal halveringstid på 31 timer.

Drospirenon er bundet til serumalbumin og bindes ikke til kjønnshormonbindende globulin (SHBG) eller kortikosteroidbindende globulin (CBG). Bare 3 – 5 % av den totale serumkonsentrasjonen av virkestoffet finnes som fritt steroid. Etinyløstradiolindusert økning i SHBG påvirker ikke serumproteinbinding av drospirenon. Gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum av drospirenon er $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformasjon

Drospirenon metaboliseres i stor grad etter peroral administrering. Hovedmetabolittene i plasma er den sure formen av drospirenon, som dannes ved åpningen av laktonringen og 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfat, dannet ved reduksjon og deretter sulfatering. Drospirenon gjennomgår også oksidativ metabolisme katalysert av CYP3A4.

Drospirenon kan *in vitro* gi en svak til moderat hemming av cytokrom P450-enzymene CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4.

Eliminasjon

Metabolsk clearance rate av drospirenon i serum er $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon utskilles kun i spormengder i uendret form. Metabolittene til drospirenon utskilles med avføring og urin med en utskillelsesrate på ca 1,2 til 1,4. Halveringstiden for metabolittutskillelse i urin og fæces er ca. 40 t.

Steady-State

I løpet av en behandlingssyklus nås maksimal steady-state konsentrasjoner av drospirenon i serum på ca. 70 ng/ml etter ca. 8 dager med behandling. Serumnivåer av drospirenon ble akkumulert med en faktor på ca. 3 som en konsekvens av ratio mellom terminal halveringstid og doseringsintervall.

Spesielle pasientgrupper

Konsekvenser av nedsatt nyrefunksjon

Steady-state serumnivå av drospirenon hos kvinner med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance CLcr, 50-80 ml/min) var sammenlignbar med serumnivåer hos kvinner med normal nyrefunksjon. Serumnivåer av drospirenon var i gjennomsnitt 37 % høyere hos kvinner med moderat nedsatt nyrefunksjon (CLcr, 30 - 50 ml/min) sammenlignet med serumnivået hos kvinner med normal nyrefunksjon. Drospirenonbehandling ble også godt tolerert av kvinner med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon. Drospirenonbehandling viste ingen klinisk signifikant effekt på serumkalium-konsentrasjonen.

Effekt av nedsatt leverfunksjon

I en enkeltdosestudie, ble oral clearance (CL/F) redusert med ca 50 % hos frivillige med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med de med normal leverfunksjon. Den observerte nedgangen i drospirenonclearance hos frivillige med moderat nedsatt leverfunksjon kunne ikke overføres til noen tilsynelatende forskjell med hensyn til serumkalium-konsentrasjoner. Selv ved eksisterende diabetes og samtidig behandling med spironolakton (to faktorer som kan disponere en pasient for hyperkalemi) ble det ikke observert noen økning i serumkalium-konsentrasjoner over øvre grense for normalområdet. Det kan konkluderes at drospirenon tolereres godt av pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B).

Etniske grupper

Det har ikke blitt observert noen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken av drospirenon og etinyløstradiol mellom japanske og kaukasiske kvinner.

Etinyløstradiol

Absorpsjon

Oralt administrert etinyløstradiol absorberes raskt og fullstendig. Etter enkeltdose oppnås maksimal serumkonsentrasjon på ca. 33 pg/ml innen 1-2 timer. Absolutt biotilgjengelighet som et resultat av presystemisk konjugering og førstepassasjemetabolisme er ca 60 %. Samtidig inntak av mat reduserte biotilgjengeligheten av etinyløstradiol hos ca 25 % av de undersøkte personene, mens ingen endring ble observert hos de andre.

Distribusjon

Serumnivåer av etinyløstradiol synker i to faser, den terminale disposisjonsfasen karakteriseres av en halveringstid på ca. 24 timer. Etinyløstradiol er sterkt, men ikke spesifikt, bundet til serumalbumin (ca. 98,5 %), og induserer en økning i serumkonsentrasjonen av SHBG og kortikoidbindende globulin (CBG). Etinyløstradiol har et tilsynelatende distribusjonsvolum på ca. 5 l/kg.

Biotransformasjon

Etinyløstradiol gjennomgår en betydelig førstepassasjemetabolisme i tarm og lever. Etinyløstradiol metaboliseres hovedsakelig ved aromatisk hydroksylering, men det dannes et bredt spekter av hydroksylerte og metylerte metabolitter. Disse finnes som frie metabolitter og som konjugater med glukoronider og sulfat. Den metabolske plasmaclearance av etinyløstradiol er ca. 5 ml/min/kg.

Etinyløstradiol er *in vitro* en reversibel hemmer av CYP2C19, CYP1A1 og CYP1A2, samt en mekanismebasert hemmer av CYP3A4/5, CYP2C8 og CYP2J2.

Eliminasjon

Etinyløstradiol skilles ikke ut i uforandret form i signifikante mengder. Metabolittene av etinyløstradiol skilles ut i urin og galle med en ratio på 4:6. Halveringstiden for metabolittutskillelsen er ca 1 dag.

Steady-state

Steady-state blir nådd i løpet av andre halvdel av en behandlingssyklus og serumnivåer for etinyløstradiol akkumuleres med en faktor på ca. 2,0 til 2,3.

5.3. Prekliniske sikkerhetsdata

Hos forsøksdyr ble effektene av drospirenon og etinyløstradiol begrenset til de som er forbundet med kjente farmakologiske virkning. Reproduksjonstoksisitetsstudier viste embryotoksiske og føtotoksiske effekter i dyr som anses som artsspesifikke. Ved eksponeringer som overstiger det som oppnås med Naiwanel 28, ble det observert effekter på seksuell differensiering i rottefostre, men ikke hos aper.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Hjelpetoffer

Aktive tabletter (rosa tabletter)

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

Stivelse, pregelatinisert (mais)

Povidon

Krysskarmellosenatrium

Polysorbat 80

Magnesiumstearat

Tablettddrasjering:

Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert

Titandioksid (E171)

Makrogol 3350

Talkum

Gult jernoksid (E172)

Rødt jernoksid (E172)

Svart jernoksid (E172)

Placebo-tabletter (hvite tabletter)

Tablettkjerne:

Laktose, vannfri

Povidon

Magnesiumstearat

Tablettdrasjering:

Polyvinylalkohol delvis hydrolysert

Titandioksid (E171)

Makrogol 3350

Talkum

6.2. Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3. Holdbarhet

3 år.

6.4. Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger med gjennomtrykksfolie og PVC/PVDC-film.

Pakningsstørrelser:

1 x 28 filmdrasjerte tabletter (21 aktive og 7 placebo tabletter)

2 x 28 filmdrasjerte tabletter (21 aktive og 7 placebo tabletter)

3 x 28 filmdrasjerte tabletter (21 aktive og 7 placebo tabletter)

6 x 28 filmdrasjerte tabletter (21 aktive og 7 placebo tabletter)

13 x 28 filmdrasjerte tabletter (21 aktive og 7 placebo tabletter)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Medical Valley

Brädgårdsvägen 28

23632 Höllviken

Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10-7513

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

01.03.2012

10. OPPDATERINGSDATO

13.10.2022