

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mirabella 100 mikrogram/20 mikrogram, filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Rosa tabletter (aktive tabletter):

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mikrogram levonorgestrel og 20 mikrogram etinyløstradiol.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 89,38 mg laktose.

Filmdrasjeringen inneholder allurarød AC (E129) og soyalecitin.

Hvite tabletter (placebotabletter):

Tablettene inneholder ingen virkestoffer.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 89,5 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Den aktive tablett er rosa og avrundet, med en diameter på omtrent 5,7 mm.

Placebotabletten er hvit og avrundet, med en diameter på omtrent 5,7 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Peroral prevensjon.

Beslutningen om å foreskrive Mirabella, bør ta i betraktning den enkelte kvinnes nåværende risikofaktorer. Dette gjelder særlig risikofaktorer for venøs tromboembolisme (VTE), samt hvordan risikoen for VTE ved bruk av Mirabella er sammenlignet med andre kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsmåte: peroral bruk

Hvordan Mirabella tabletter brukes

Tablettene må tas hver dag på omtrent samme tid, om nødvendig med litt væske, i den rekkefølgen som er vist på blisterbrettet. Tablettene skal tas kontinuerlig. 1 tablett tas daglig i 28 etterfølgende

dager. Hvert påfølgende brett påbegynnes dagen etter siste tablett fra forrige brett. En bortfallsblødning starter vanligvis på dag 2-3 etter at placebotablettene er påbegynt, og stanser kanskje ikke før neste brett er påbegynt.

Start av behandling med Mirabella

- Ingen tidligere bruk av hormonell prevensjon (i den siste måneden)
Første tablett tas på dag 1 i kvinnens naturlige syklus (dvs. første dag av menstruasjonsblødningen).
Det er mulig å starte på dag 2–5, men det anbefales da å bruke tilleggsprevensjon de første 7 dagene av den første syklusen.
- Bytte fra hormonell prevensjon av kombinasjonstypen (kombinasjons-p-pille, vaginalring, eller transdermalt plaster)
Kvinnen bør helst starte med Mirabella dagen etter at hun tok siste aktive tablett (den siste tablett som inneholdt virkestoffer) av sin forrige kombinasjons-p-pille, og senest dagen etter den vanlige tablettfrie perioden (eller perioden med placebotabletter) med sin forrige kombinasjons-p-pille. Dersom kvinnen har brukt vaginalring eller transdermalt plaster, bør hun helst starte med Mirabella den dagen ringen/plasteret fjernes, og senest den dagen neste ring/plaster skulle blitt tatt i bruk.
- Bytte fra et prevensjonsmiddel som kun inneholder gestagen (minipille, injeksjon, implantat) eller fra hormonspiral med gestagen (IUS)
Kvinnen kan bytte til Mirabella hvilken som helst dag fra minipillen (fra implantat eller spiral på den dagen den fjernes, fra injeksjon på den dagen neste injeksjon skulle blitt satt), men i alle disse tilfellene må hun rådes til å bruke tilleggsprevensjon de første 7 dagene hun tar tablettene.
- Etter abort i 1. trimester
Kvinnen kan starte umiddelbart. Hun trenger i så fall ikke bruke tilleggsprevensjon.
- Etter fødsel eller abort i 2. trimester
Se pkt. 4.6 for bruk hos kvinner som ammer.

På grunn av en økt risiko for tromboemboliske hendelser i postpartum-perioden bør ikke inntak av Mirabella starte før tidligst 28 dager etter fødsel hos kvinner som ikke ammer, eller etter abort i 2. trimester. Ikke-hormonell tilleggsprevensjon bør brukes de første 7 dagene med Mirabella. Dersom samleie allerede har funnet sted, skal imidlertid graviditet utelukkes før hun faktisk starter med kombinasjons-p-pille, eller hun må vente på sin første menstruasjonsblødning.

Behandlingsvarighet

Mirabella kan brukes så lenge kvinnen ønsker å bruke en hormonell prevensjonsmetode og fordelene ved hormonell prevensjon er større enn helserisikoene (for informasjon om regelmessige oppfølgingsundersøkelser, se pkt. 4.4).

Håndtering av glemte tabletter

Mirabella inneholder en svært liten mengde av begge hormonene, og det har dermed liten betydning for effekten av Mirabella om man glemmer å ta en tablett.

Dersom det er **mindre enn 12 timer siden** brukeren skulle tatt tablett, er ikke beskyttelsen mot graviditet redusert. Hun bør derfor ta tablett så snart hun husker det, og deretter ta neste tablett til vanlig tid.

Dersom det er **mer enn 12 timer siden** kvinnen skulle tatt tablett, kan beskyttelsen mot graviditet være redusert. Håndteringen av glemte tabletter kan styres av følgende to grunnregler:

1. Bruken av aktive tabletter må aldri avbrytes i mer enn 7 dager.
2. 7 dager med uavbrutt tablettinntak er nødvendig for å oppnå adekvat suppresjon av hypothalamus-hypofyse-ovarie-aksen.

Derfor kan følgende råd gis i daglig praksis:

Uke 1

Kvinnen bør ta den siste glemte tablett så snart hun husker det, selv om det betyr at hun må ta 2 tabletter samtidig. Hun skal deretter fortsette å ta tablettene til vanlig tid. I tillegg, bør tilleggsprevensjon (f.eks. kondom) brukes de neste 7 dagene. Dersom samleie har funnet sted i løpet av de foregående 7 dagene, bør muligheten for graviditet vurderes. Jo flere tabletter som er glemt og jo nærmere det er fasen med placebotabletter, desto høyere er risikoen for graviditet.

Uke 2

Kvinnen bør ta den siste glemte tablett så snart hun husker det, selv om det betyr at hun må ta 2 tabletter samtidig. Hun skal deretter fortsette å ta tablettene til vanlig tid. Forutsatt at kvinnen har tatt tablettene slik hun skal i de 7 dagene før den første glemte tablett, er det ikke nødvendig å bruke tilleggsprevensjon. Har hun imidlertid glemt mer enn 1 tablett, bør kvinnen rådes til å bruke tilleggsprevensjon i 7 dager.

Uke 3

Risikoen for redusert beskyttelse er overhengende på grunn av den kommende 7-dagersperioden med placebotabletter. Ved å justere systemet for inntak av tabletter, kan den reduserte beskyttelsen likevel forebygges. Hvis hun følger ett av følgende to alternativer, er det derfor ikke behov for å bruke tilleggsprevensjon, forutsatt at kvinnen i de 7 dagene før den første glemte tablett har tatt alle tablettene slik hun skal. Hvis dette ikke er tilfellet, skal hun følge det første av disse to alternativene og bruke tilleggsprevensjon også de neste 7 dagene.

1. Kvinnen bør ta den siste glemte tablett så snart hun husker det, selv om det betyr at hun må ta 2 tabletter samtidig. Hun fortsetter så med å ta tabletter til vanlig tidspunkt inntil de aktive tablettene er oppbrukt. De 7 placebotablettene fra siste rad må kastes. Neste blisterbrett må påbegynnes med en gang. Kvinnen vil sannsynligvis ikke få en bortfallsblødning før etter at alle aktive tabletter på det andre brettet er oppbrukt, men hun kan oppleve sporblødning eller gjennombruddsblødning på dager hun tar tabletter.
2. Kvinnen kan også rådes til ikke å ta flere aktive tabletter fra det blisterbrettet som er i bruk. Hun skal deretter ta placebotablettene fra siste rad i 7 dager, inkludert de dagene hun glemte tablett, og så fortsette med neste blisterbrett.

Dersom kvinnen har glemt å ta tabletter og deretter ikke får noen bortfallsblødning i fasen med placebotabletter, skal muligheten for graviditet vurderes.

Råd ved gastrointestinale forstyrrelser

Ved alvorlige gastrointestinale sykdommer kan absorpsjon være ufullstendig og tilleggsprevensjon bør vurderes.

Ved oppkast eller kraftig diaré innen 3-4 timer etter inntak av en aktiv tablett, gjelder de samme instruksene som beskrives i pkt. 4.2 «Håndtering av glemte tabletter» (se også pkt. 4.4). Dersom kvinnen ikke ønsker å endre sitt vanlige system, må hun ta den/de ekstra tabletten(e) fra et annet blisterbrett. Ved vedvarende eller tilbakevendende gastrointestinale sykdommer bør en ikke-hormonell prevensjonsmetode benyttes i tillegg og legen må informeres.

Hvordan endre startdagen for en menstruasjon eller utsette menstruasjonen

For å utsette menstruasjonen kan kvinnen fortsette med et nytt blisterbrett med Mirabella, uten å ta placebotablettene på det forrige brettet. Bortfallsblødningen kan utsettes så lenge hun ønsker, inntil de aktive tablettene på det andre brettet er oppbrukt. I løpet av denne perioden kan kvinnen oppleve gjennombruddsblødninger eller sporblødninger. Vanlig bruk av Mirabella gjenopptas etter fasen med placebotabletter.

Hvis kvinnen ønsker å endre startdagen for bortfallsblødning til en annen ukedag, kan hun rådes til å korte ned den neste fasen med placebotabletter med så mange dager hun ønsker. Jo kortere intervall, desto større risiko for at hun ikke vil få en bortfallsblødning. Hun kan imidlertid oppleve gjennombruddsblødning og sporblødning i løpet av det neste brettet (akkurat som når hun utsetter menstruasjonen).

4.3 Kontraindikasjoner

Kombinasjon-p-piller skal ikke brukes hvis noen av følgende tilstander eller risikofaktorer er til stede. Dersom noen av tilstandene oppstår for første gang ved bruk av kombinasjons-p-piller, skal legemidlet seponeres umiddelbart.

- Graviditet eller mistenkt graviditet
- Nåværende venøs tromboembolisme eller risiko for venøs tromboembolisme
 - Venøs tromboembolisme – har VTE (bruker antikoagulanter) eller har tidligere hatt VTE (f.eks. dyp venetrombose [DVT] eller lungeemboli [PE])
 - Kjent arvelig eller ervervet anlegg for venøs tromboembolisme, som for eksempel APC-resistens, (inkludert Faktor V Leiden), antitrombin-III-mangel, protein C-mangel, protein S-mangel
 - Større kirurgisk inngrep med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4)
 - Høy risiko for venøs tromboembolisme på grunn av flere risikofaktorer (se pkt. 4.4)
- Nåværende arteriell tromboembolisme (ATE) eller risiko for arteriell tromboembolisme
 - Arteriell tromboembolisme – har ATE eller har tidligere hatt ATE (f.eks. myokardinfarkt)

eller en prodromal tilstand (f.eks. angina pectoris)

- Cerebrovaskulær sykdom – slag, har tidligere hatt slag eller prodromal tilstand (f.eks. transient iskemisk anfall, TIA)
- Kjent arvelig eller ervervet anlegg for arteriell tromboembolisme, som for eksempel hyperhomocysteinemi og antifosfolipid-antistoffer (antikardiolipin-antistoffer, lupus antikoagulant).
- Tidligere migrene med fokale nevrologiske symptomer i anamnesen.
- Høy risiko for arteriell tromboembolisme på grunn av flere risikofaktorer (se pkt. 4.4), eller én alvorlig risikofaktor som for eksempel:
 - diabetes mellitus med vaskulære symptomer
 - alvorlig hypertensjon
 - alvorlig dyslipoproteinemi
 - røyking (se pkt. 4.4)
- Pankreatitt eller tidligere pankreatitt i anamnesen hvis det er assosiert med alvorlig hypertriglyseridemi
- Nåværende eller tidligere alvorlig leversykdom i anamnesen så lenge leverfunksjonsverdier ikke er normalisert (inkludert Dubin-Johnsons syndrom og Rotors syndrom)
- Nåværende eller tidligere leversvulster (godartede eller ondartede) i anamnesen
- Kjente eller mistenkte maligniteter som påvirkes av kjønns hormoner (f.eks. i genitalia eller brystene)
- Udiagnostisert vaginalblødning
- Amenoré uten kjent årsak
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Mirabella inneholder soyaolje. Dersom du er allergisk mot peanøtter eller soya, skal du ikke bruke dette legemidlet.
- Samtidig bruk av Mirabella og legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir er kontraindisert (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

Hvis noen av tilstandene eller risikofaktorene nevnt over er til stede, bør man snakke med kvinnen om

hvorvidt bruk av Mirabella er hensiktsmessig.

Ved første forekomst eller forverring av noen av disse tilstandene eller risikofaktorene, bør kvinnen rådes til å ta kontakt med lege for å avgjøre hvorvidt bruken av Mirabella bør avbrytes.

Mirabella inneholder azofargestoffet allurarød(E129) og indigokarmin (E132) som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Sirkulasjonsforstyrrelser

Dersom det foreligger en alvorlig risikofaktor eller flere risikofaktorer for henholdsvis venøs eller arteriell sykdom, kan dette også være en kontraindikasjon. Muligheten for behandling med antikoagulanter skal også tas i betraktning. Kvinner som bruker kombinasjons-p-piller, bør spesifikt rådes til å kontakte legen sin ved eventuelle symptomer på trombose. Ved mistenkt eller bekreftet trombose bør bruk av kombinasjons-p-piller avbrytes. Adekvat alternativ prevensjon bør startes på grunn av teratogenisitet knyttet til behandling med antikoagulanter (kumariner).

Den økte risikoen for tromboembolisme i barseltiden må tas i betraktning (se pkt. 4.6 Fertilitet, graviditet og amming).

Risiko for venøs tromboembolisme (VTE)

Bruk av kombinert hormonell prevensjon øker risikoen for venøs tromboembolisme, sammenlignet med å ikke bruke slik prevensjon. **Legemidler som inneholder levonorgestrel, norgestimat eller noretisteron er assosiert med den laveste risikoen for VTE. Avgjørelsen om å bruke Mirabella skal bare tas etter samtale med kvinnen for å sikre at hun er innforstått med risikoen for VTE ved bruk av Mirabella, vet hvordan hennes nåværende risikofaktorer påvirker denne risikoen og at hun forstår at risikoen for VTE er høyest det aller første året. Det finnes også noe evidens for at risikoen øker hvis hun starter på CHC igjen etter en pause på 4 uker eller mer.**

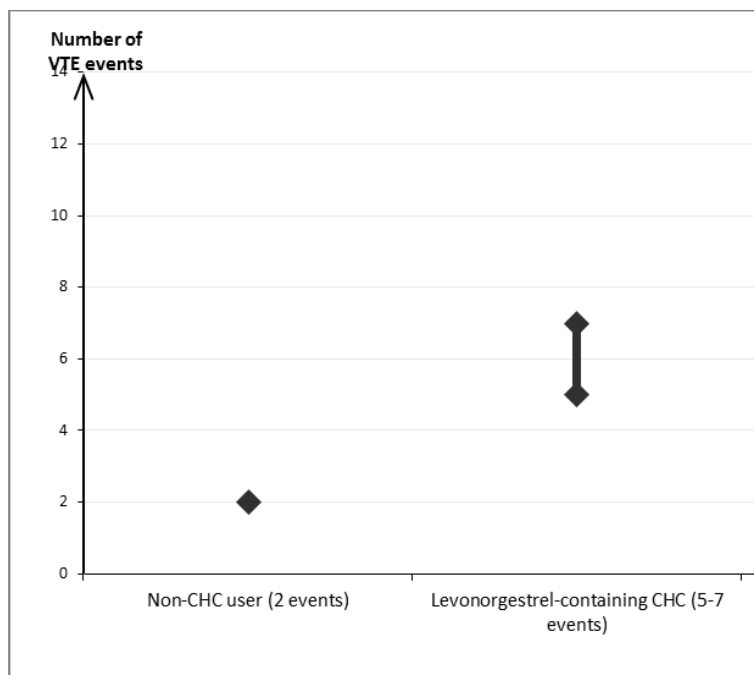
Blant kvinner som ikke bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler og ikke er gravide, kommer omlag 2 av 10 000 til å utvikle VTE i løpet av en periode på ett år. Risikoen kan imidlertid være mye høyere hos den enkelte kvinne, avhengig av underliggende risikofaktorer (se under).

Det anslås at av 10 000 kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder Levonorgestrel, vil omlag 6¹ utvikle VTE i løpet av et år. Dette antallet VTEer per år, er lavere enn det som forventes blant kvinner ved graviditet eller etter fødsel.

VTE er fatalt i 1–2 % av tilfellene.

Antall tilfeller av VTE per 10 000 kvinner på ett år

¹ Middelverdi for 5–7 av 10 000 kvinner per år, basert på en relativ risiko for kombinasjons-p-piller som inneholder levonorgestrel versus ikke bruk på omtrent 2,3 til 3,6.



I svært sjeldne tilfeller er det rapportert om trombose i andre blodkar (f.eks. vener og arterier i lever, mesenteriet, nyrer eller retina) hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (CHC).

Risikofaktorer for VTE

Risikoen for venøse tromboemboliske komplikasjoner hos kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler kan øke betraktelig hos de som har ytterligere risikofaktorer, spesielt hvis det er flere risikofaktorer (se tabell).

Mirabella er kontraindisert dersom kvinnen har flere risikofaktorer som gir høy risiko for venøs trombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinne har mer enn én risikofaktor, er det mulig at risikoøkningen er større enn summen av de enkelte faktorene. I slike tilfeller bør kvinnens totale risiko for VTE tas i betraktning. Dersom nytte-risikobalansen anses å være negativ, skal ikke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler foreskrives (se pkt. 4.3).

Risikofaktorer for VTE

Risikofaktorer	Kommentar
Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) over 30 kg/m ²)	Risikoen øker betydelig med økende BMI. Det er spesielt viktig å ta hensyn til dette dersom andre risikofaktorer også er til stede.
Langvarig immobilisering, omfattende kirurgi, all kirurgi som omfatter bein eller bekken, nevrokirurgi eller større traumer	I slike situasjoner anbefales det å seponere bruken av plaster/p-piller/vaginalring (i minst 4 uker før eventuell planlagt kirurgi) og ikke gjenoppta bruken før 2 uker etter fullstendig remobilisering. Andre prevensjonsmetoder bør brukes for å unngå utilsiktet graviditet.

Merk: midlertidig immobilisering, inkludert flyreise >4 timer kan også være en risikofaktor for VTE, spesielt hos kvinner med andre risikofaktorer	Antitrombotisk behandling skal vurderes dersom Mirabella ikke er seponert på forhånd.
Positiv familiehistorie (venøs tromboembolisme hos søsken eller foreldre, spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50 års alder)	Dersom arvelig predisposisjon mistenkes, bør kvinnen henvises til en spesialist for rådgivning før det besluttet om hun kan starte med å bruke kombinert hormonell prevensjon
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 over 35 år

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

Den økte risikoen for tromboembolisme ved graviditet, og spesielt de første 6 ukene av barseltiden, bør tas i betraktning (for informasjon om «Graviditet og amming» se pkt. 4.6).

Symptomer på VTE (dyp venetrombose og lungeemboli)

Ved forekomst av symptomer, skal kvinner rådes til å oppsøke akutt medisinsk hjelp og informere helsepersonell om at hun bruker kombinert hormonell prevensjon.

Symptomer på dyp venetrombose (DVT) kan omfatte:

- unilateral hevelse i beinet og/eller foten eller langs en vene i beinet
- smerter eller ømhet i beinet, som i noen tilfeller, kan merkes når du står eller går
- økt varmek følelse i det aktuelle beinet, rød eller misfarget hud på beinet

Symptomer på lungeemboli (PE) kan omfatte:

- plutselig og uforklarlig kortpustethet eller rask pust
- plutselig hoste som kan være forbundet med hemoptyse
- sterke brystsmerte
- kraftig ørhet eller svimmelhet
- raske eller uregelmessige hjerteslag

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 (ATE)

Epidemiologiske studier har vist at bruk av kombinert hormonell prevensjon kan være forbundet med økt risiko for arteriell tromboembolisme (myokardinfarkt) eller cerebrovaskulære hendelser (f.eks. transient iskemisk anfall, slag). Arterielle tromboemboliske hendelser kan være fatale.

Risikofaktorer for ATE

Risikoen for arterielle tromboemboliske komplikasjoner eller en cerebrovaskulær hendelse hos brukere av kombinert hormonell prevensjon øker blant kvinner som har risikofaktorer (se tabell). Mirabella er kontraindisert dersom kvinnen har én alvorlig eller flere risikofaktorer for ATE som gir henne høy risiko for arteriell trombose (se pkt. 4.3). Dersom kvinnen har mer 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 kombinert hormonell prevensjon foreskrives.

Risikofaktorer for ATE

Risikofaktorer	Kommentar
Økende alder	Spesielt over 35 år
Røyking	Kvinner bør rådes til ikke å røyke dersom de ønsker å bruke kombinert hormonell prevensjon. Kvinner over 35 år som fortsetter å røyke, bør oppfordres sterkt til å bruke andre prevensjonsmetoder.
Hypertensjon	
Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) over 30 kg/m ²)	Risikoen øker betraktelig med økende BMI. Det er spesielt viktig å ta hensyn til dette for kvinner med ytterligere risikofaktorer
Positiv familiehistorie (arteriell tromboembolisme hos søsken eller foreldre, spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50 års alder)	Dersom arvelig predisposisjon mistenkes, bør kvinnen henvises til en spesialist for rådgivning før det besluttes om hun kan starte med å bruke kombinert hormonell prevensjon
Migrene	Økt hyppighet eller alvorlighetsgrad av migrene ved bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (som kan være en 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 atrieflimmer,

	dyslipoproteinemi og systemisk lupus erythematosus.
--	---

Symptomer på ATE

Ved forekomst av symptomer, skal kvinner rådes til å oppsøke akutt medisinsk hjelp og informere helsepersonell om at hun bruker kombinert hormonell prevensjon.

Symptomer på en cerebrovaskulær hendelse kan omfatte:

- plutselig nummenhet eller svakhet i ansiktet, armen eller beinet, spesielt på den ene siden av kroppen
- plutselige problemer med å gå, svimmelhet, tap av balanse eller koordinasjon
- plutselig forvirring, problemer med å snakke eller forstå
- plutselige problemer med å se på ett eller begge øynene
- plutselig, kraftig eller vedvarende hodepine uten kjent årsak
- tap av bevissthet eller besvimelse med eller uten kramper

Forbigående symptomer antyder at hendelsen er et transient iskemisk anfall (TIA).

Symptomer på myokardinfarkt (MI) kan omfatte:

- smerter, ubehag, følelse av trykk, tyngde, klemming eller tetthet i brystet, armen eller under brystbeinet
- ubehag som stråler ut i ryggen, kjeven, halsen, armen og magen
- metthetsfølelse, fordøyelsesproblemer eller kvalningsfølelse
- svette, kvalme, oppkast eller svimmelhet
- ekstrem svakhet, angst eller kortpustethet
- raske eller uregelmessige hjerteslag

Tumorer

Det er rapportert om økt risiko for livmorhalskreft ved langtidsbruk av kombinasjons-p-piller i noen epidemiologiske studier, men det er fortsatt uenighet om i hvilken grad disse funnene kan tilskrives konfunderende effekter av seksualadferd og andre faktorer, som for eksempel HPV (humant papillomavirus).

En metaanalyse av 54 epidemiologiske studier har vist at det er en lett økt relativ risiko (RR = 1,24) for å bli diagnostisert med brystkreft hos kvinner som bruker kombinasjons-p-piller. Denne økte

risikoen forsvinner gradvis i løpet av 10 år etter avsluttet bruk av kombinasjons-p-piller. Siden brystkreft forekommer sjelden hos kvinner under 40 år, er økningen i antall brystkrefttilfeller diagnostisert blant kvinner som bruker eller nylig har brukt kombinasjons-p-piller liten i forhold til den totale risikoen for brystkreft. En kausal sammenheng kan ikke vises ut fra disse studiene.

Det observerte mønsteret for økt risiko kan skyldes at brystkreft diagnostiseres tidligere hos kvinner som bruker kombinasjons-p-piller, den biologiske effekten av prevensjonsmidlet eller en kombinasjon av begge disse faktorene. Brystkreft som er diagnostisert hos kvinner som bruker kombinasjons-p-piller, virker å være mindre klinisk fremskreden enn brystkreft diagnostisert hos kvinner som aldri har brukt p-piller.

Det er rapportert om sjeldne tilfeller av godartet leversvulst, og enda sjeldnere tilfeller av ondartet leversvulst, hos brukere av kombinasjons-p-piller. I isolerte tilfeller har disse tumorene ført til livstruende intraabdominale blødninger. En levertumor må vurderes som differensialdiagnose hvis sterke smerter i øvre abdomen, forstørrelse av leveren eller tegn på intraabdominal blødning forekommer hos kvinner som tar kombinasjons-p-piller.

Andre tilstander

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

Selv om det er rapportert om små økninger i blodtrykket hos mange 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 klinisk signifikant økning i blodtrykket ikke responderer adekvat på blodtrykkssenkende behandling hos kvinner med pre-eksisterende hypertensjon, må kombinasjons-p-piller seponeres. Når det vurderes som hensiktsmessig, kan p-pillebehandlingen gjenopptas hvis det kan oppnås normotensive verdier med antihypertensiv behandling.

Det er rapportert at følgende tilstander kan forekomme eller forverres ved både graviditet og bruk av kombinasjons-p-piller, men det er ikke bevist at det har sammenheng med bruk av kombinasjons-p-piller: 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 arvet eller ervervet angioødem.

Akutt eller kronisk forstyrret leverfunksjon kan nødvendiggjøre at bruken av kombinasjons-p-pillen avbrytes inntil leververdiene er normale igjen. Tilbakefall av kolestatisk gulsott og/eller kolestase-relatert pruritus som tidligere har forekommet under graviditet, eller ved tidligere bruk av kjønnshormoner krever at bruken av kombinasjons-p-piller avbrytes.

Til tross for at kombinasjons-p-piller kan ha en effekt på perifer insulinresistens og glukosetoleranse, finnes det ingen holdepunkter for å endre behandlingsregime hos diabetikere som bruker lavdoses kombinasjons-p-piller (som inneholder < 0,05 mg etinyløstradiol). Pasienter med diabetes bør imidlertid observeres nøye, særlig den første tiden de bruker kombinasjons-p-piller.

Det har vært rapportert om forverring av endogen depresjon, epilepsi, Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt i forbindelse med bruk av kombinasjons-p-piller.

Kloasma kan av og til forekomme, spesielt hos kvinner som tidligere har hatt kloasma under graviditet

(chloasma gravidarum). Kvinner med kloasmatendens, bør unngå sollys eller ultrafiolett stråling mens de bruker 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.

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

Medisinsk undersøkelse/konsultasjon

Før igangsetting eller gjenoppstart av Mirabella bør en fullstendig sykehistorie (inkludert familiehistorie) innhentes og graviditet må 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 risikoen ved bruk av Mirabella sammenlignet med andre kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, symptomene på VTE og ATE, 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.

Kvinner må opplyses om at perorale prevensjonsmidler ikke beskytter mot HIV (AIDS) og andre seksuelt overførte sykdommer.

Redusert effekt

Effekten av kombinasjons-p-piller kan være redusert dersom man f.eks. har glemt å ta aktive tabletter (se pkt. 4.2), ved gastrointestinale forstyrrelser mens man tar aktive tabletter (se pkt. 4.2) eller ved samtidig medisinerings (se pkt. 4.5).

Redusert sykluskontroll

Alle kombinasjons-p-piller kan gi uregelmessige blødninger (sporblødning eller gjennombruddsblødning), spesielt i løpet av de første månedene med behandling. Vurdering av uregelmessige blødninger har derfor kun betydning etter en tilvenningsperiode på omtrent tre sykluser.

Dersom de uregelmessige blødningene vedvarer, eller inntreffer etter tidligere regelmessige sykluser, bør ikke-hormonelle årsaker vurderes og adekvate diagnostiske tiltak anbefales, for å utelukke maligniteter eller graviditet. Disse kan inkludere kyretasje.

Noen kvinner får ikke bortfallsblødning i fasen med placebotabletter. Dersom kombinasjons-p-pillen har blitt tatt som beskrevet i pkt. 4.2, er det lite sannsynlig at kvinnen er gravid. Dersom kombinasjons-p-pillen ikke er tatt i samsvar med disse retningslinjene i tiden før første uteblitte bortfallsblødning, eller dersom to bortfallsblødninger uteblir, må imidlertid graviditet avkreftes før bruken av kombinasjons-p-pillen kan fortsette.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Merk: Preparatomtalen for legemidler som gis samtidig, bør konsulteres for å identifisere potensielle interaksjoner.

Effekten av andre legemidler på Mirabella

Det kan forekomme interaksjoner med legemidler som induserer mikrosomale enzymer, som kan føre til økt clearance av kjønnshormoner og som kan føre til gjennombruddsblødninger og/eller sviktende prevensjon.

Håndtering

Enzyminduksjon kan observeres allerede etter få dagers behandling. Maksimal enzyminduksjon forekommer som regel innen noen få uker. Etter at behandlingen er avbrutt, kan enzyminduksjon vedvare i omtrent 4 uker.

Korttidsbehandling

Kvinner som behandles med enzyminduserende legemidler bør midlertidig bruke tilleggsprevensjon eller annen form for prevensjon i tillegg til kombinasjons-p-pillen. Tilleggsprevensjon skal brukes hele tiden ved samtidig legemiddelbehandling og i 28 dager etter seponering. Dersom legemiddelbehandlingen varer til etter at de aktive tablettene på p-pillebrettet er brukt opp, skal placebotablettene kastes og det neste p-pillebrettet påbegynnes umiddelbart.

Langtidsbehandling

Hos kvinner som får langtidsbehandling med enzyminduserende virkestoffer, anbefales det en annen pålitelig og ikke-hormonell prevensjonsmetode.

Det er rapportert om følgende interaksjoner i litteraturen.

Substanser som øker clearance av kombinasjons-p-piller (nedsatt effekt av kombinasjons-p-pille gjennom enzyminduksjon), f.eks.:

Rifampicin, rifabutin, barbiturater, antiepileptika (som barbeksaklon, karbamazepin, fenytoin, primidon, okskarbazepin, topiramat og felbamet), griseofulvin, modafinil og visse proteasehemmere (f.eks. ritonavir). Urtemedisiner som inneholder johannesurt (*hypericum perforatum*) skal ikke brukes samtidig med Mirabella fordi de kan redusere prevensjonseffekten av Mirabella. Sporblødninger og uønskede graviditeter har vært rapportert. Den enzyminduserende effekten kan vedvare i opptil 2 uker etter avbrutt behandling med johannesurt.

Substanser med variabel effekt på clearance av kombinasjons-p-piller:

Ved samtidig administrasjon med kombinasjons-p-piller kan mange kombinasjoner av HIV-/HCV-proteasehemmere (f.eks. indinavir) og ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere, øke eller redusere plasmakonsentrasjonene av østrogen eller progestin. Den totale effekten av disse endringene kan være klinisk relevant i enkelte tilfeller.

Forskrivningsinformasjonen for samtidige HIV-/HCV-legemidler bør derfor konsulteres for å identifisere potensielle interaksjoner og eventuelle relaterte anbefalinger. Ved tvil bør kvinner som behandles med proteasehemmere eller ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere bruke tilleggsprevensjon.

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

- virkestoffer som hemmer sulfatering av etinyløstradiol i gastrointestinalveggen, f.eks. askorbinsyre eller paracetamol
- atorvastatin (øker AUC for etinyløstradiol med 20 %)

Samtidig administrering av sterke og moderate CYP3A4-hemmere, som antifungale midler av imidazol-typen (f.eks. itrakonazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolider (f.eks. klaritromycin, erytromycin, troleandomycin), diltiazem og grapefruktjus, kan øke plasmakonsentrasjonen av østrogenet eller progestinet eller begge deler.

Det er vist at etorikoksib-doser på 60 til 120 mg/dag gir henholdsvis 1,4 til 1,6 ganger høyere plasmakonsentrasjon av etinyløstradiol når det tas samtidig med kombinert hormonell prevensjon som inneholder 0,035 mg etinyløstradiol.

Redusert absorpsjon

Legemidler som øker gastrointestinal motilitet, f.eks. metoklopramid, kan redusere absorpsjonen av hormoner.

Effekten av Mirabella på andre legemidler

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

Levonorgestrel/etinyløstradiol kan påvirke metabolismen til visse andre virkestoffer

- ved hemming av hepatiske mikrosomale enzymer som resulterer i høyere serumkonsentrasjoner av virkestoffer, som f.eks. diazepam (og enkelte andre benzodiazepiner), ciklosporin, teofyllin, melatonin, tizanidin og glukokortikoider
- ved hemming av hepatisk glukuronidering som resulterer i lavere serumkonsentrasjoner av f.eks. klofibrat, morfin, lorazepam (i tillegg til visse andre benzodiazepiner) og lamotrigin

In vitro er etinyløstradiol en reversibel hemmer av CYP2C19, CYP1A1 og CYP1A2 i tillegg til en mekanismebasert hemmer av CYP3A4/5, CYP2C8 og CYP2J2. I kliniske studier medførte bruk av etinyløstradiol-inneholdende hormonell prevensjon ingen eller kun en svak økning i plasmakonsentrasjoner av CYP3A4-substrater (f.eks. midazolam), mens plasmakonsentrasjoner av CYP1A2-substrater kunne medføre en svak økning (f.eks. teofyllin) eller moderat økning (f.eks. melatonin/tizanidin)

Behovet for insulin eller orale antidiabetika kan være endret som et resultat av en effekt på glukosetoleranse.

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.

Kvinner som bruker Mirabella må derfor bytte til en alternativ prevensjonsmetode (f.eks. minipille eller ikke-hormonell prevensjon), før oppstart med disse legemidlene. Kvinnen kan begynne å bruke Mirabella igjen 2 uker etter fullført behandling med disse legemidlene.

Laboratorietester

Bruk av antikonsepsjonssteroider kan påvirke resultatene av visse laboratorietester, inkludert biokjemiske parametere på lever-, tyroidea-, binyre- og nyrefunksjon, plasmanivåer av (bærer) proteiner, f.eks. kortikosteroidbindende globulin og lipid/lipoproteinfraksjoner, parametere på karbohydratmetabolisme og parametere på koagulasjon og fibrinolyse. I tillegg kan serumfolsyrenivåene bli redusert. På hvilken måte og i hvilken grad avhenger av doseringen av hormonene som brukes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Mirabella er ikke indisert under graviditet.

Dersom kvinnen blir gravid mens hun bruker Mirabella, skal legemidlet straks seponeres. Data fra et begrenset antall eksponerte graviditeter indikerer ingen bivirkninger for fosteret ved bruk av levonorgestrel alene.

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Uønskede hormonelle effekter på utviklingen av urogenitalkanalen kan ikke utelukkes fullstendig. De fleste for tiden tilgjengelige epidemiologiske studier som er relevante for uønsket eksponering for progestogen/østrogen-kombinasjoner, viste imidlertid ikke teratogene eller føtotoksiske effekter hos fosteret.

Den økte risikoen for VTE i barseltiden bør tas i betraktning når bruk av Mirabella gjenopptas (se pkt. 4.2 og 4.4).

Amming

Amming kan påvirkes av kombinasjons-p-piller, da de kan redusere mengden og endre sammensetningen på melken. Små mengder med antikonsepsjonssteroider og/eller deres metabolitter kan skilles ut med melken ved bruk av kombinasjons-p-piller. Hos barn som ammes har det blitt rapportert om uønskede effekter slik som gulsott og hevelse i brystet.

Om mulig bør ammende mødre bruke ikke-hormonelle prevensjonsmetoder inntil barnet ikke lenger ammes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Mirabella har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Inntak av kombinasjons-p-piller har vært assosiert med økt risiko for følgende:

- arterielle og venøse tromboemboliske lidelser (f.eks. venetrombose, lungeemboli,

- cerebrovaskulære hendelser [iskemisk og hemorragisk slag, transitorisk iskemisk anfall],
myokardinfarkt)
- godartede leversvulster (f.eks. fokal nodulær hyperplasi, leveradenom)
 - cervikale intraepiteliale neoplasier og cervikalt karsinom
 - brystkarsinom

For ytterligere informasjon, se pkt. 4.4.

De vanligste bivirkningene ($\geq 1/10$) relatert til bruk av Mirabella er hodepine (inkludert migrene),
sporblødning og intermenstruell blødning.

Følgende bivirkninger er rapportert ved bruk av etinyløstradiol/levonorgestrel:

Organklassesystem	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		vaginit, inkludert candidiasis			
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)					hepatocellulære karsinomer
Forstyrrelser i immunsystemet				allergiske reaksjoner, angioødem*, alvorlige anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner med respiratoriske og sirkulatoriske symptomer	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			endret appetitt (økt eller redusert), glukose-intoleranse		
Psykiatriske lidelser		humørforandringer (inkludert depresjon), endret libido			

Nevrologiske sykdommer	hodepine (inkl. migrene)	nervøsitet, ørhet, svimmelhet			
Øyesykdommer				intoleranse mot kontaktlinser	
Karsykdommer				Venøs tromboembolisme (VTE), arteriell tromboembolisme	
Gastrointestinale sykdommer		kvalme, oppkast, magesmerter	magekramper, flatulens, diaré		
Sykdommer i lever og galleveier				kolestatisk gulsott	
Hud- og underhuds-sykdommer		akne	hudutslett, mulig vedvarende kloasma (melasma), hirsutisme, alopesi,	erythema nodosum, erythema multiforme	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	ømme bryster, bryst smerter, sekresjon fra brystene, dysmenoré, endret menstruasjon, endringer i transformasjonsområdet i livmorhalsen og sekresjon fra livmorhals,	hevelse i bryst			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	væskeretensjon/ødem				

Undersøkelser	vektforandringer (vekttap eller vektøkning)	økt blodtrykk, endrede serumlipid-nivåer (inkludert hypertriglyseridemi)	reduksjon i serumfolsyre-nivåer
----------------------	---	--	---------------------------------

* Eksogene østrogener kan indusere eller forverre symptomene på arvet eller ervervet angioødem.

** Serumfolsyrenivåene kan bli redusert pga. behandling med kombinasjons-p-piller. Ved en eventuell graviditet som oppstår kort tid etter avsluttet bruk av orale prevensjonsmidler, kan reduserte serumfolatnivåer være klinisk relevant.

Videre er det rapportert om følgende alvorlige bivirkninger hos kvinner som bruker kombinasjons-p-piller (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler):

- Optisk nevritt (kan medføre delvis eller fullstendig synstap), retinal venetrombose
- Forverrede varikøse vener
- Pankreatitt med samtidig alvorlig hypertriglyseridemi
- Iskemisk kolitt
- Leverskade (f.eks. hepatitt, leverdysfunksjon)
- Galleblæresykdom, inkludert gallestein (kombinasjons-p-piller kan medføre galleblæresykdom eller forverring av eksisterende galleblæresykdom)
- Hemolytisk-uremisk syndrom
- Herpes gestationis
- Otosklerose
- Forverret systemisk lupus erythematosus
- Forverret porfyri
- Forverret chorea minor (Sydenhams chorea)
- Forverret depresjon
- Kronisk-inflammatorisk tarmsykdom (Chrohns sykdom og ulcerøs kolitt)

Interaksjoner

Interaksjoner mellom p-piller og andre legemidler (enzymhemmere) kan føre til gjennombruddsblødninger og/eller sviktende prevensjon (se pkt. 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 alvorlige skadelige effekter ved overdosering. På bakgrunn av generell erfaring med kombinasjons-p-piller er mulige symptomer ved overdosering: kvalme, oppkast og svak vaginal blødning (hos unge jenter). Det finnes ingen antidot og videre behandling bør være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Progestogener og østrogener, faste kombinasjoner

ATC-kode: G03A A07

Prevensjonseffekten av kombinasjons-p-piller er basert på interaksjoner av flere faktorer. Den viktigste av disse er ovulasjonshemming og endringer i slimet i livmorhalsen.

Det er utført kliniske studier med 1477 kvinner i alderen 17 til 49 år. Samlet Pearl Index beregnet på bakgrunn av disse studiene var 0,84 basert på 13 behandlingssykluser per år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etinyløstradiol

Absorpsjon

Etinyløstradiol som administreres peroralt blir raskt og fullstendig absorbert. Maksimal serumkonsentrasjon på omtrent 50 pg/mL nås innen 1–2 timer etter inntak av 1 tablett med etinyløstradiol/levonorgestrel. Under absorpsjon og førstepassasje-metabolisme i leveren metaboliseres etinyløstradiol i stor grad, og resulterer i gjennomsnittlig peroral biotilgjengelighet på ca. 45 % (interindividuelle variasjoner på omtrent 20–65 %).

Distribusjon

Etinyløstradiol bindes ikke-spesifikt, men i stor grad til serumalbumin (omtrent 98 %), og induserer en økning av serumkonsentrasjonen av SHBG (kjønns-hormonbindende globulin). Tilsynelatende distribusjonsvolum for etinyløstradiol er 2,8–8,6 l/kg.

Biotransformasjon

Etinyløstradiol utsettes for presystemisk konjugering i både slimhinne i tynntarm og i lever. Etinyløstradiol blir hovedsakelig metabolisert ved aromatisk hydroksylering, og det dannes flere hydroksylerte og metylerte metabolitter, som foreligger som frie metabolitter eller som konjugater med glukuronider eller sulfat i serum. Etinyløstradiol utsettes for enteroheptatisk sirkulasjon.

Eliminasjon

Nivåer av etinyløstradiol i serum reduseres i to faser, med halveringstider på omtrent 1 time og 10–20 timer.

Etinyløstradiol utskilles ikke i uendret form. Metabolittene blir utskilt i et urin/feces-forhold på omtrent 4:6. Halveringstiden er omtrent 1 dag.

Steady-state

Konsentrasjonen av etinyløstradiol i serum øker omtrent to ganger etter kontinuerlig bruk av tabletter

med etinyløstradiol/levonorgestrel. På grunn av varierende halveringstid i terminal fase i serum clearance og daglig bruk, nås steady-state innen omtrent en uke.

Levonorgestrel

Absorpsjon

Levonorgestrel blir raskt og fullstendig absorbert etter peroral administrasjon. Maksimal serumkonsentrasjon på omtrent 2,3 ng/ml nås innen 1,3 timer etter inntak av 1 tablett med etinyløstradiol/levonorgestrel. Biotilgjengeligheten er nesten 100 %.

Distribusjon

Levonorgestrel er bundet til serumalbumin og SHBG. Kun 1,1 % av de totale serumkonsentrasjonene av legemidlet finnes som frie steroider, ca. 65 % er spesifikt bundet til SHBG og ca. 35 % er ikke-spesifikt bundet til albumin. Den etinyløstradiol-induserte økningen i SHBG-konsentrasjon påvirker den relative distribusjonen av levonorgestrel i ulike proteinfraksjoner. Induksjonen av det bindende proteinet forårsaker en økning i den SHBG-bundne fraksjonen og en reduksjon i den albumin-bundne fraksjonen. Tilsynelatende distribusjonsvolum for levonorgestrel er 129 l etter en enkelt dose.

Biotransformasjon

Levonorgestrel metaboliseres hovedsakelig ved reduksjon av $\Delta 4$ -3-oxo-gruppe og hydroksylering ved 2 α , 1 β og 16 β , etterfulgt av konjugering. Størstedelen av metabolittene som sirkulerer i blodet er sulfater av 3 α , 5 β -tetrahydro-levonorgestrel, mens eliminasjon primært foregår i form av glukuronider.

Deler av uendret levonorgestrel sirkulerer også som 17 β -sulfat. Metabolsk clearance kan være utsatt for flere interindividuelle variasjoner, og dette kan til dels forklare de store variasjonene i levonorgestrel-konsentrasjoner som er observert blant brukere.

Eliminasjon

Nivåer av levonorgestrel i serum reduseres i to faser. Terminal halveringstid er på omtrent 25 timer. Levonorgestrel og dets metabolitter utskilles hovedsakelig via urin (40 % til 68 %) og omtrent 16 % til 48 % utskilles i feces.

Steady-state

Ved kontinuerlig bruk av tabletter med etinyløstradiol/levonorgestrel øker nivåene av levonorgestrel i serum omtrent tre ganger, og når steady-state i løpet av andre halvdel av behandlingssyklusen. Farmakokinetikken til levonorgestrel påvirkes av SHBG-nivåer i serum, som øker 1,5–1,6 ganger ved bruk av østradiol. Clearance fra serum og distribusjonsvolum er derfor noe redusert ved steady state (0,7 ml/min/kg og omtrent 100 l).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den toksiske profilen til etinyløstradiol og levonorgestrel er velkjent. På grunn av uttalte forskjeller blant ulike arter har resultater fra dyreforsøk med østrogener kun begrenset prediktiv verdi med tanke på bruk hos mennesker.

Hos forsøksdyr har etinyløstradiol vist dødelig effekt på embryo allerede ved relativt lave doser. Misdannelser i urogenitalkanalen og feminisering av mannlige fostre er blitt observert. Levonorgestrel

har vist dødelig effekt på embryo i dyreforsøk, og ved høye doser er virilisering av kvinnelige fostre observert.

Reproduksjonstoksiske studier hos rotter, mus og kaniner ga ingen evidens på teratogen effekt.

Prekliniske studier (generell toksisitet, gentoksisitet, karsinogen potensiale og reproduksjonstoksisitet) har ikke vist andre effekter enn de som kan forklares basert på hormonprofilen for etinyløstradiol og levonorgestrel.

Det er imidlertid viktig å huske at kjønns hormoner kan stimulere veksten av enkelte hormonavhengige vev og tumorer.

Evaluerings av miljørisiko (Environmental Risk Assessment, ERA)

Miljørisikovurderingsstudier har vist at levonorgestrel og etinyløstradiol har reproduksjonseffekter og kan utgjøre en miljørisiko i vann (se pkt. 6.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Aktive tabletter (rosa tabletter)

Laktose

Povidon K-30 (E1201)

Magnesiumstearat (E470b)

Rosa filmdrasjering:

Polyvinylalkohol (delvis hydrolysert) (E1203)

Talkum (E553b)

Titandioksid (E171)

Makrogol 3350

Allurarød AC (E129)

Soyalecitin (E322)

Jernoksid, rødt (E172)

Indigokarmin (E132)

Placebotabletter (hvite tabletter)

Laktose

Povidon K-30 (E1201)

Magnesiumstearat (E470b)

Hvit filmdrasjering:

Polyvinylalkohol (delvis hydrolysert) (E1203)

Titandioksid (E171)

Makrogol 3350

Talkum (E553b)

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)

Preparatet fås i esker på 1 x 28 tabletter, 3 x 28 tabletter, 6 x 28 tabletter og 13 x 28 tabletter.

Blisterbrett i svakt gjennomsiktig PVC-PVDC/Alu-film.

Hvert blisterbrett inneholder 21 aktive tabletter (rosa) og 7 placebotabletter (hvite).

Ingen kalenderpakning (blister).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Levonorgestrel og etinyløstradiol kan utgjøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3). Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Innehaver av markedsføringstillatelse

Exeltis Healthcare S.L.

Av.Miralcampo 7-Poligono Ind.Miralcampo

19200 Azuqueca de Henares

Guadalajara, Spania

Lokal representant

Exeltis Sverige AB

Strandvägen 7A

114 56 Stockholm

Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15-10817

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06.09.2017

Dato for siste fornyelse: 28.06.2022

10. OPPDATERINGSDATO

21.06.2023