

1. LEGEMIDLETS NAVN

Melleva® 150 mikrogram/30 mikrogram filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 150 mikrogram levonorgestrel og 30 mikrogram etinyløstradiol.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 84 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Gul, rund tablett med en diameter på 6 mm, og en tykkelse på mindre enn ca. 4 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Antikonsepsjon.

Beslutningen om å forskrive Melleva bør ta i betraktning den enkelte brukers nåværende risikofaktorer, spesielt risikofaktorer for venøs tromboembolisme (VTE) samt hvordan risikoen for VTE ved bruk av Melleva er sammenlignet med andre kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsmåte: Oral bruk.

Dosering

Hvordan ta Melleva

Tablettene skal tas til omtrent samme tid hver dag, om nødvendig sammen med litt væske.

Én tablett tas daglig i 21 påfølgende dager. Hver ny pakning skal startes etter en tablettfri pause på syv dager. I løpet av denne tiden inntreffer vanligvis en bortfallsblødning.

Bortfallsblødningen starter vanligvis 2 til 3 dager etter siste tablett og er ikke nødvendigvis avsluttet innen et nytt brett påbegynnes.

Hvordan starte med Melleva

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

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

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

Kvinnen bør helst starte behandlingen med Melleva dagen etter inntak av den siste aktive tabletten av tidligere kombinasjonspille, og senest dagen etter den vanlige tablettfrie perioden eller placebo-tablettperioden for den tidligere prevensjonsmetoden av kombinasjonstypen. Hvis det er brukt en vaginalring eller et p-plaster, skal kvinnen helst begynne å bruke Melleva samme dag som dette fjernes, men senest på tidspunktet for neste anvendelse.

- Ved bytte fra et prevensjonsmiddel som inneholder kun gestagen (minipille, injeksjon, implantat) eller fra hormonspiral med gestagen (IUS)

Kvinnen kan gå over fra minipillen på en hvilken som helst dag (fra et implantat eller spiral på dagen det fjernes, fra et injeksjonspreparat når neste injeksjon skal gjøres), men bør i alle disse tilfellene anbefales å benytte annen tilleggsprevensjon (barrieremetoden) i de første 7 dagene etter oppstart med Mellewa.

- Etter abort i første trimester

Kvinnen kan starte umiddelbart.. Det er da ikke behov for å bruke annen prevensjon.

- Etter fødsel eller abort i andre trimester

Kvinnen bør anbefales å starte på dag 21 til 28 etter fødsel eller abort i andre trimester. Hvis medikasjonen startes senere, bør kvinnen anbefales å bruke en barrieremethode de første syv dagene. Hvis samleie allerede har skjedd, skal graviditet utelukkes før behandlingen med kombinasjons-p-pillene starter eller må kvinnen vente til hun får sin første menstruasjon.

For amming se pkt. 4.6.

Forholdsregler ved glemte tabletter

Dersom kvinnen er **mindre enn 12 timer** for sen med å ta tabletten, reduseres ikke antikonsepsjonsbeskyttelsen.. Kvinnen bør ta neste tablett så snart hun husker det og fortsette å ta tablettene til vanlig tid.

Dersom hun er **mer enn 12 timer** sen med å ta tabletten, kan dette redusere antikonsepsjonsbeskyttelsen. Følgende to grunnregler gjelder hvis tablettene ikke tas til riktig tid:

1. Opphold i tablettinntak må ikke overskride syv dager.
2. 7 dager med uavbrutt tablettinntak kreves for å oppnå adekvat hemming av den hypothalamiske-hypofysære-ovariale aksen.

I henhold til dette gjelder det følgende for daglig praksis:

•Uke 1

Brukeren skal ta den siste tabletten som ikke er tatt til riktig tid så snart hun husker det, selv om dette innebærer å ta to tabletter samtidig. Deretter fortsetter hun å ta tablettene til vanlig tid. I tillegg bør en barrieremethode f.eks. kondom brukes de neste syv dagene. Hvis samleie har funnet sted i løpet av de foregående 7 dagene, må muligheten for graviditet vurderes. Jo flere tabletter som ikke er tatt til riktig tid, og jo nærmere dette skjer den tablettfrie perioden, desto større er risikoen for graviditet.

•Uke 2

Brukeren skal ta den siste tabletten som ikke er tatt til riktig tid så snart hun husker det, selv om dette innebærer å ta to tabletter samtidig. Deretter fortsetter hun å ta tablettene til vanlig tid. Forutsatt at hun har tatt tablettene slik hun skal i de siste syv dagene før den første glemte tabletten, er det ikke nødvendig å bruke ekstra prevensjon. Hvis hun imidlertid har glemt å ta mer enn én tablett, må kvinnen anbefales å bruke ekstra beskyttelse i 7 dager.

•Uke 3

Det er stor fare for redusert pålitelighet på grunn av den kommende 7-dagers tablettfrie perioden. Ved å justere programmet for tablettinntaket kan man imidlertid fremdeles unngå redusert antikonsepsjonsbeskyttelse. Hvis ett av alternativene under benyttes, er det derfor ikke nødvendig å bruke annen prevensjon i tillegg, under forutsetning av at alle tablettene er tatt riktig i de 7 dagene før den første glemte tabletten.

Hvis dette ikke er tilfellet, skal hun følge det første av disse to alternativene og i tillegg bruke annen beskyttelse de neste 7 dagene.

1. Den siste glemte tabletten skal tas så snart brukeren kommer på det, selv om det betyr at hun

må ta to tabletter samtidig. Deretter fortsette hun å ta tablettene til vanlig tid. Et nytt brett må påbegynnes med en gang et brett er oppbrukt. Det skal med andre ord ikke gjøres noe opphold mellom brettene. Det vil sannsynligvis ikke oppstå en bortfallsblødning før etter at det andre brettet er avsluttet, men hun kan oppleve småblødninger og gjennombruddsblødning på dager hun tar tabletter.

2. Kvinnen kan også instrueres om å avbryte tablettakingen fra det gjeldende brett. Det må da være en tablettfri periode på opptil syv dager, inkludert de dagene hun glemte tabletter, før hun igjen fortsetter på et nytt brett. Dersom kvinnen har glemt å ta tabletter og deretter ikke får noen bortfallsblødning i den første vanlige tablettfrie pausen, bør muligheten for graviditet overveies.

Forholdsregler ved gastrointestinale forstyrrelser

Ved kraftige gastrointestinale forstyrrelser (oppkast eller diaré) er det mulig at absorpsjonen ikke blir fullstendig, og det bør benyttes ekstra prevensjon.

Ved oppkast eller diaré innen 3 til 4 timer etter inntak av en tablett, skal en ny tablett (erstatningstablett) tas så snart som mulig. Den nye tablettene bør om mulig tas innen 12 timer etter det tidspunktet hun vanligvis tar tablettene. Hvis det har gått mer enn 12 timer, gjelder samme retningslinjer som ved tabletter som ikke tas til riktig tid (se pkt. 4.2 Forholdsregler ved glemte tabletter). Dersom brukeren ikke ønsker å endre sitt vanlige tablettregime, må hun ta de(n) ekstra tablett(e) fra et annet brett.

Hvordan utsette eller forskyve bortfallsblødningen

For å utsette en menstruasjon fortsetter kvinnen med et annet brett med Melleva uten en tablettfri periode. Utsettelsen kan pågå så lenge som ønsket inntil det andre brettet er slutt. I løpet av denne tiden kan kvinnen oppleve gjennombruddsblødning eller sporblødning oftere. Melleva gjenopptas deretter på vanlig måte etter den vanlige 7-dagers tablettfrie perioden.

For å forskyve menstruasjonsblødningen til en annen dag i uken enn kvinnens vanlige, kan hun rådes til å korte ned den neste tablettfrie perioden med så mange dager hun ønsker.

Jo kortere intervall, desto større er risikoen for at hun ikke vil få en bortfallsblødning og i stedet vil oppleve gjennombrudds- og småblødninger i løpet av det neste brettet (slik som når en menstruasjon utsettes).

Administrasjonsmåte

Oral bruk

Ytterligere informasjon for spesielle pasientgrupper

Pediatrisk populasjon

Melleva er kun indisert etter menarke.

Eldre

Ikke aktuelt. Melleva er ikke indisert etter menopause.

Nedsatt leverfunksjon

Melleva er kontraindisert hos kvinner med alvorlige leversykdommer (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Melleva har ikke blitt spesifikt studert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Tilgjengelige data tilsier ikke noen endring i behandling hos denne pasientgruppe.

4.3 Kontraindikasjoner

Kombinerte hormonelle prevensjonsmidler skal ikke brukes ved noen av tilstandene som er listet opp nedenfor. Dersom noen av disse tilstandene oppstår for første gang ved bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, skal bruk av legemidlet stanses umiddelbart.

- Forekomst av eller risiko for venøs tromboembolisme (VTE)
 - Venøs tromboembolisme – pågående VTE (bruker antikoagulantia) eller tidligere VTE (f.eks. dyp venetrombose eller lungeemboli)
 - Kjent arvet eller tilegnet predisposisjon for venøs tromboembolisme, som for eksempel APC-resistens, (inkludert Faktor V Leiden), antitrombin-III-mangel, protein C-mangel, protein S-mangel
 - Omfattende kirurgisk inngrep med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4)
 - Høy risiko for venøs tromboembolisme på grunn av tilstedeværelse av flere risikofaktorer (se pkt. 4.4)
- Forekomst av eller risiko for arteriell tromboembolisme (ATE)
 - Arteriell tromboembolisme – nåværende ATE eller tidligere ATE (f.eks. myokardinfarkt) eller en prodromal tilstand (f.eks. angina pectoris)
 - Cerebrovaskulær sykdom – pågående slag, tidligere slag eller prodromal tilstand (f.eks. transitorisk iskemisk anfall, TIA)
 - Kjent arvet eller tilegnet predisposisjon for arteriell tromboembolisme, som f. eks. hyperhomocysteinemi og antifosfolipidantistoffer (antikardiolipinantistoffer, lupusantikoagulanter)
 - Tidligere migræne med fokale nevrologiske symptomer
 - Høy risiko for arteriell tromboembolisme på grunn av flere risikofaktorer (se pkt. 4.4) eller på grunn av tilstedeværelsen av én alvorlig risikofaktor som for eksempel:
 - diabetes mellitus med vaskulære symptomer
 - alvorlig hypertensjon
 - alvorlig dyslipoproteinemi
- Nåværende eller tidligere alvorlig leversykdom, så lenge leverfunksjonsverdiene ikke er normalisert
- Eksisterende eller tidligere levertumorer (benigne eller maligne)
- Kjent eller mistenkt malign tilstand som påvirkes av kjønnshormoner (f.eks. i genitalier eller bryster)
- Udiagnostisert vaginalblødning
- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

Hvis noen av tilstandene eller risikofaktorene, som er nevnt nedenfor, er til stede bør man snakke med brukeren om hvorvidt bruk av Melleva er hensiktsmessig.

Ved forverring eller første forekomst av noen av disse tilstandene eller risikofaktorene, skal brukeren rådes til å ta kontakt med lege for å avgjøre hvorvidt bruken av Melleva bør 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).

- **Sirkulatoriske sykdommer**

Risiko ved venøs tromboembolisme (VTE)

Bruk av alle typer kombinerte hormonelle prevensjonsmidler innebærer økt risiko for venøs tromboembolisme sammenlignet med ingen bruk. **Preparater som inneholder levonorgestrel (som**

blant annet Melleva) norgestimat eller noretisteron, er forbundet med den laveste risikoen for venøs tromboembolisme. Beslutningen om å bruke Melleva skal tas etter samtale med brukeren for å sikre at hun forstår risikoen for venøs tromboembolisme ved bruk av Melleva, hvordan nåværende risikofaktorer påvirker denne risikoen og at risikoen for venøs tromboembolisme er høyest det aller første året. Dokumentasjon viser også at risikoen øker når bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler gjenopptas etter en pause på 4 uker eller mer.

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

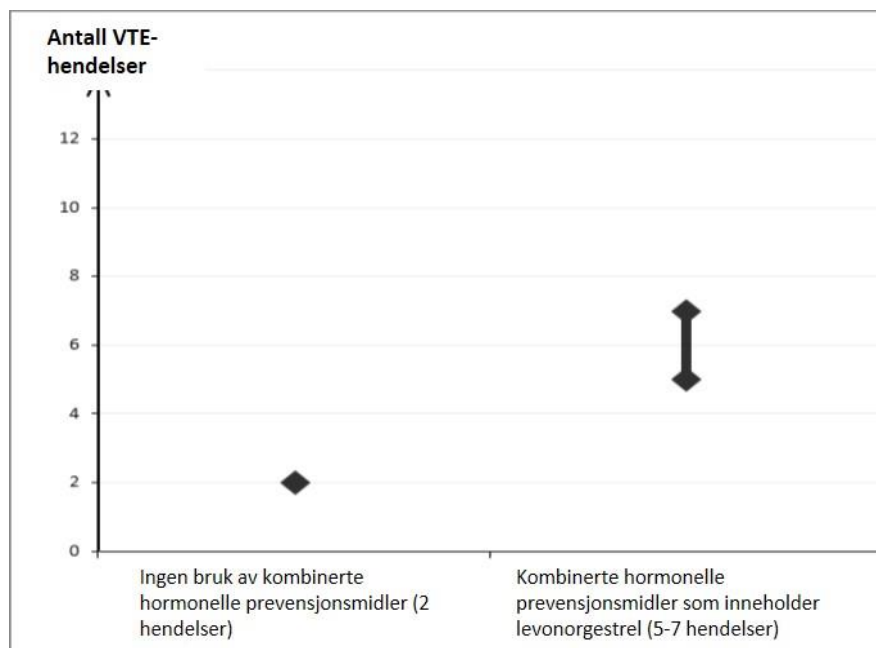
Det anslås at av 10 000 brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel, vil omlag 6¹ utvikle venøs tromboembolisme i løpet av ett år.

Antall tilfeller av venøs tromboembolisme per år er lavere enn antallet som er forventet ved graviditet eller etter fødsel.

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

¹ Midtpunkt i området 5–7 per 10 000 brukere per år, basert på relativ risiko for kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel versus ingen bruk på ca. 2,3 til 3,6

Antallet VTE-hendelser per 10 000 brukere i løpet av ett år



I ekstremt sjeldne tilfeller er det rapportert om trombose i andre blodårer (f.eks. vener og arterier i leveren, mesenteriet, nyrene eller i retina) hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Risikofaktorer for venøs tromboembolisme

Risikoen for venøse tromboemboliske komplikasjoner hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler kan øke betraktelig hos brukere som har flere risikofaktorer, spesielt hvis det finnes flere risikofaktorer (se tabell).

Melleva er kontraindisert dersom brukeren har flere risikofaktorer som gir høy risiko for venøs trombose (se pkt. 4.3). Hvis en bruker har flere enn én risikofaktor, er det mulig at risikoøkningen er større enn summen av de enkelte faktorene – i slike tilfeller bør den totale risikoen for venøs tromboembolisme vurderes. Dersom nytte-risikobalansen anses å være negativ, skal ikke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler forskrives (se pkt. 4.3).

Tabell: Risikofaktorer for VTE

Risikofaktor	Kommentar
Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) over 30 kg/m ²)	Økt BMI gir vesentlig økt risiko. 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 Merk: midlertidig immobilisering, inkludert flyreise > 4 timer kan også være en risikofaktor for VTE, spesielt hos brukere med andre risikofaktorer.	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 bør brukes for å unngå utilsiktet graviditet. Antitrombotisk behandling skal vurderes dersom Melleva 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, skal brukeren henvises til en spesialist for rådgivning før beslutningen om å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler tas.
Andre medisinske tilstander forbundet med VTE	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 som åreknuter og overfladisk tromboflebitt kan ha for oppstart eller forverring av venøs trombose.

Økt risiko for tromboembolisme ved graviditet, og spesielt de første 6 ukene av postpartum-perioden, må vurderes (for informasjon om «Graviditet og amming» se pkt. 4.6).

Symptomer på venøs tromboembolisme (dyp venetrombose og lungeemboli)

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

Symptomer på dyp venetrombose kan omfatte:

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

Symptomer på lungeemboli kan omfatte:

- plutselig og uforklarlig kortpustethet eller rask pust
- plutselig hoste som kan være forbundet med hemoptyse
- sterke brystmerter
- 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 ved 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. transitorisk iskemisk anfall, slag). Arterielle tromboemboliske hendelser kan være dødelige.

Risikofaktorer for arteriell tromboembolisme (ATE)

Risikoen for arterielle tromboemboliske komplikasjoner eller en cerebrovaskulær hendelse hos brukere av kombinert hormonell prevensjon øker blant dem som har risikofaktorer (se tabell). Melleve er kontraindisert dersom brukeren har én alvorlig eller flere risikofaktorer for arteriell tromboembolisme som gir høy risiko for arteriell trombose (se pkt. 4.3). Hvis en bruker har mer enn én risikofaktor, er det mulig at risikoøkningen er større enn summen av de enkelte faktorene – i slike tilfeller bør den totale risikoen tas i betraktning. Dersom nytte-risikobalansen anses å være negativ, skal ikke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler forskrives (se pkt. 4.3).

Tabell: Risikofaktorer for ATE

<u>Risikofaktorer</u>	<u>Kommentar</u>
Økende alder	Spesielt over 35 år
Røyking	Brukere bør rådes til ikke å røyke dersom de ønsker å bruke kombinert hormonell prevensjon. Brukere over 35 år som fortsetter å røyke, bør oppfordres sterkt til å bruke andre prevensjonsmetoder.
Hypertensjon	
Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) over 30 kg/m ²)	Økt BMI gir vesentlig økt risiko. Det er spesielt viktig å ta hensyn til dette for brukere

	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, skal brukeren henvises til spesialist for rådgivning før det besluttes om hun kan begynne å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler
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, hjerteklaaffsykdom og atrieflimmer, dyslipoproteinemi og systemisk lupus erythematosus.

Symptomer på arteriell tromboembolisme

Ved forekomst av symptomer skal brukeren 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 svekkelse i ansiktet, armen eller beinet, spesielt på én side 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 det ene eller begge øynene
- plutselig, alvorlig eller langvarig hodepine uten kjent årsak
- tap av bevissthet eller besvimelse med eller uten anfall

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

Symptomer på myokardinfarkt kan omfatte:

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

Tumorer

I enkelte epidemiologiske studier er det rapportert økt risiko for livmorhalskreft ved langtidsbruk av kombinasjonspiller. Det er fortsatt omdiskutert i hvor stor grad disse funnene er et resultat av andre faktorer, som for eksempel seksuell atferd og humant papillomavirus (HPV).

En metaanalyse fra 54 epidemiologiske studier har vist at det er en svak økning i relativ risiko (RR = 1,24) for å få diagnostisert brystkreft hos brukere av kombinasjonspiller. Den økte risikoen avtar gradvis i løpet av 10 år etter avsluttet bruk. Ettersom brystkreft forekommer sjeldent hos brukere under 40 år, er økningen i antall brystkrefttilfeller diagnostisert blant dem som bruker eller nylig har brukt kombinasjonspiller liten i forhold til den generelle risikoen for brystkreft. Disse studiene gir ikke tilstrekkelig grunnlag for å vise en årsakssammenheng.

Den økte risikoen kan skyldes tidligere diagnostisering av brystkreft hos de som bruker kombinasjonspiller, de biologiske effektene av kombinasjonspiller eller en kombinasjon av begge disse faktorene. De diagnostiserte tilfellene av brystkreft hos brukere av kombinasjonspiller har en tendens til å være mindre klinisk fremskredne, enn tilfellene av brystkreft diagnostisert hos dem som aldri har brukt kombinasjonspiller.

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

Ved bruk av høydoserte kombinasjons-p-piller (50 mikrogram etinyløstradiol) er risikoen for endometrie- og ovariekreft redusert. Hvorvidt dette også gjelder lavdoserte kombinasjons-p-piller er ikke bekreftet.

Andre tilstander

Brukere med hypertriglyseridemi eller med dette i familien, kan ha økt risiko for pankreatitt ved bruk av kombinasjonspiller.

Selv om det er observert små økninger i blodtrykk hos brukere av kombinasjonspiller, er klinisk relevante økninger sjeldne. Kun i disse sjeldne tilfellene er det grunn til å seponere kombinasjonspillene umiddelbart. Hvis konstant økt blodtrykk eller en klinisk signifikant økning i blodtrykket ikke responderer adekvat på blodtrykkssenkende behandling hos brukere med eksisterende hypertensjon, må bruk av kombinasjonspiller seponeres. Behandling med kombinasjonspiller kan gjenopptas, hvis det oppnås normotensive verdier med antihypertensiv terapi og det vurderes som hensiktsmessig.

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

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

Akutte eller kroniske forstyrrelser av leverfunksjonen kan kreve seponering av kombinasjonspiller inntil leverfunksjonsverdiene har returnert til normalt. Tilbakefall av kolestatisk gulsott og/eller kolestaserelatert pruritus som inntraff første gang under graviditet eller tidligere bruk av kjønnshormoner, krever at bruk av kombinasjonspiller seponeres.

Selv om kombinasjonspiller kan ha en innvirkning på perifer insulinresistens og glukosetoleranse, finnes det ikke dokumentasjon for at det er nødvendig å endre behandlingsregimet hos diabetikere som bruker lavdose kombinasjonspiller (etinyløstradiol < 0,05 mg). Diabetikere bør likevel følges nøye ved bruk av kombinasjonspiller, spesielt tidlig i behandlingen.

Det er rapportert om forverring av epilepsi, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt i forbindelse med bruk av kombinasjonspiller.

Kloasme kan innimellom forekomme, spesielt hos brukere som tidligere har opplevd kloasme under graviditet. Kvinner med tendens for kloasme bør unngå eksponering for sollys eller ultrafiolett stråling under behandling med kombinasjonspiller.

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. Brukere bør rådes til å kontakte lege ved humørendringer og depressive symptomer, selv kort tid etter oppstart av behandlingen.

Medisinsk undersøkelse/konsultasjon

Før igangsetting eller gjenopptakelse av Melleva skal en fullstendig medisinsk sykehistorie (inkludert familiehistorie) innhentes og graviditet utelukkes. Blodtrykket skal måles og en fysisk undersøkelse

skal utføres veiledet av kontraindikasjonene (se pkt. 4.3) og advarslene (se pkt. 4.4.). Det er viktig å gjøre brukeren oppmerksom på informasjonen om venøs og arteriell trombose, inkludert risiko ved bruk av Melleva sammenlignet med andre kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, symptomer på venøs tromboembolisme og arteriell tromboembolisme, kjente risikofaktorer og tiltak ved mistanke om trombose.

Brukeren 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 bruker.

Brukeren bør informeres om at hormonelle prevensjonsmidler ikke gir beskyttelse mot hiv-infeksjon, aids eller andre seksuelt overførbare sykdommer.

Nedsatt effekt

Effektiviteten til perorale kombinasjons-p-piller kan bli redusert hvis tablettene ikke tas til riktig tid (se pkt. 4.2), ved gastrointestinale forstyrrelser (se pkt. 4.2) eller hvis de tas samtidig med annen medikasjon (se pkt. 4.5).

Nedsatt sykluskontroll

Ved bruk av alle kombinasjonspiller kan det forekomme uregelmessige blødninger (småblødninger eller gjennombruddsblødninger), spesielt de første månedene. Vurdering av eventuelle uregelmessige blødninger er derfor hensiktsmessig først etter en tilvenningsperiode på omtrent tre sykluser.

Dersom de uregelmessige blødningene vedvarer eller inntreffer etter tidligere regelmessige sykluser, bør ikke-hormonelle årsaker vurderes, og passende diagnostiske tiltak utføres for å utelukke maligniteter eller graviditet. Dette kan inkludere utskraping fra livmoren.

Hos enkelte kan bortfallsblødning utebli i løpet av den tablettfrie perioden. Dersom kombinasjonspillene har blitt tatt i tråd med instruksene i pkt. 4.2, er det lite sannsynlig at brukeren er gravid. Dersom p-pillene ikke har blitt tatt i tråd med instruksene i forkant av den første uteblitte blødningen eller dersom to bortfallsblødninger har uteblitt, må imidlertid graviditet utelukkes før videre bruk av preparatet.

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

- Andre legemidlers effekt på Melleva

Interaksjoner kan forekomme med legemidler som induserer mikrosomale leverenzymmer, og dette kan føre til økt clearance av kjønns hormoner og kan hemme den antikonseptive effekten og/eller føre til gjennombruddsblødninger og/eller sviktende antikonseptiv effekt.

Behandling

Enzyminduksjon kan observeres allerede etter få dagers behandling. Maksimal enzyminduksjon ses vanligvis innen noen få uker. Etter at behandlingen er avbrutt kan enzyminduksjon vedvare i omtrent 4 uker.

Korttidsbehandling

Brukere som behandles med enzyminduserende legemidler, bør midlertidig bruke en barrieremetode eller velge en annen form for prevensjon i tillegg til kombinasjonspillene. Barriereprevensjon bør brukes hele tiden ved samtidig legemiddelbehandling og i 28 dager etter seponering. Dersom legemiddelbehandlingen fortsetter etter at alle tablettene på blisterbrettet for kombinasjonspiller er tatt, skal neste brett påbegynnes uten den vanlige tablettfrie perioden.

Langtidsbehandling

Hos brukere som får langtidsbehandling med enzyminduserende virkestoffer, anbefales det å bruke en annen sikker og ikke-hormonell prevensjonsmetode.

Det er rapportert om følgende interaksjoner i litteraturen.

Legemidler som øker clearance av kombinasjonspiller (nedsatt effekt av kombinasjonspiller gjennom enzyminduksjon), f.eks.:

Barbiturater, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin og hiv-legemidlene ritonavir, nevirapin og efavirenz samt muligens også felbamat, griseofulvin, okskarbazepin, topiramat og preparater som inneholder urtemedisinen johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Legemidler med ulike effekter på clearance av kombinasjonspiller

Samtidig administrering av kombinasjonspiller og visse hiv-proteasehemmere og ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere, inkludert kombinasjoner med HCV-hemmere, kan gi økt eller redusert plasmakonsentrasjon av østrogen eller progestin. Den totale effekten av disse endringene kan være klinisk relevant i enkelte tilfeller.

Forskrivningsinformasjonen for samtidig bruk av hiv-/HCV-legemidler bør derfor konsulteres for å identifisere potensielle interaksjoner og eventuelle relaterte anbefalinger. Ved tvil bør de som behandles med proteasehemmere eller ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere bruke ekstra barriereprevensjon.

Legemidler som reduserer clearance av kombinasjonspiller (enzymhemmere)

Den kliniske relevansen av potensielle interaksjoner med enzymhemmere er fortsatt ikke kjent. Samtidig administrering av sterke CYP3A4-hemmere kan øke plasmakonsentrasjonen til østrogen eller progestin, eller begge.

Doser med etorikoksib på 60 til 120 mg/dag tatt samtidig med et kombinasjonspreparat som inneholder 35 mikrogram etinyløstradiol, har vist seg å øke plasmakonsentrasjonen av etinyløstradiol henholdsvis 1,4 til 1,6 ganger.

- Mellevas effekt på andre legemidler

P-piller kan påvirke metabolismen til visse andre virkestoffer. Plasma- og vevskonsentrasjoner kan dermed enten økes (f.eks. cyklosporin) eller reduseres (f.eks. lamotrigin).

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

- **Farmakodynamiske interaksjoner**

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

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

Brukere av Melleva skal derfor bytte til en alternativ prevensjonsmetode (f.eks. prevensjonsmiddel som inneholder kun gestagen eller ikke-hormonell prevensjon) før oppstart med disse legemidlene. Behandlingen med Melleva kan starte opp igjen 2 uker etter at behandlingen med disse legemidlene er avsluttet.

- **Laboratorieprøver**

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Melleva er ikke indisert ved graviditet.

Hvis graviditet inntreffer under bruk av Melleva skal behandlingen umiddelbart avsluttes. Store epidemiologiske studier har verken vist forhøyet risiko for medfødte misdannelser hos barn født av kvinner som brukte kombinasjons-p-piller før graviditeten, eller teratogen effekt hvis kombinasjons-p-pillen av vanvare var tatt under graviditeten.

Resultat fra dyrestudier har vist bivirkninger under graviditet og amming (se pkt. 5.3). Basert på disse resultatene kan man ikke utelukke bivirkninger som skyldes hormonelle effekter av virkestoffene. Generell erfaring fra bruk av kombinasjons-p-piller under graviditet har imidlertid ikke vist bivirkninger hos menneske.

Tilgjengelige data om bruk av Melleva i løpet av graviditet er for begrensede til at det er mulig å komme med en konklusjon når det gjelder Mellevas innvirkning på graviditet eller på helsen til fosteret eller det nyfødte barnet. Foreløpig finnes det ingen relevante epidemiologiske data.

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

Amming

Ammingen kan påvirkes av perorale kombinasjons-p-piller, idet de kan redusere mengden av og endre sammensetningen på morsmelken. Generelt anbefales derfor ikke bruk av perorale kombinasjonspiller før moren har sluttet å amme. Små mengder av antikonsepsjonssteroider og/eller deres metabolitter kan utskilles med melken i løpet av bruken av perorale kombinasjons-p-piller.. Disse mengdene kan påvirke barnet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene med kombinasjonspiller som inneholder etinyløstradiol/levonorgestrel, er kvalme, abdominalsmerter, økt vekt, hodepine, nedstemthet, humørendringer, brystmerter, ømme bryster. Disse oppstår hos $\geq 1\%$ til $\leq 10\%$ av brukerne.

Alvorlige bivirkninger er arteriell og venøs tromboembolisme.

Følgende bivirkninger er observert ved bruk av kombinasjonspiller som inneholder etinyløstradiol/levonorgestrel:

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 utifra tilgjengelige data)
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhetsreaksjoner	Forverring av symptomer på arvelig eller ervert angioødem
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Væskeretensjon		
Psykiatriske lidelser	Nedstemthet, humørendringer	Redusert libido	Økt libido	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Migrene		
Øyesykdommer			Intoleranse for kontaktlinser	
Karsykdommer			Venøs tromboembolisme, arteriell tromboembolisme	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, magesmerter	Oppkast, diaré		
Hud- og underhudssykdommer		Utslett, urtikaria	Erythema nodosum, erythema multiforme	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ømme bryster, brystmerter	Forstørrede bryster	Melkesekresjon, vaginalsekresjon	
Undersøkelser	Vektøkning		Vekttap	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Det er observert en økt risiko for arterielle og venøse trombotiske og tromboemboliske hendelser, inkludert myokardinfarkt, slag, transitoriske iskemiske anfall (TIA), venøs trombose og lungeemboli hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Dette blir detaljert drøftet i pkt. 4.4.

Bivirkninger med svært lav hyppighet eller med forsinkede symptomer som er vurdert å være forbundet med bruk av kombinasjonspiller er listet opp nedenfor (se også pkt. 4.3 og 4.4):

Tumorer

- Det er en svært svak økning i hyppigheten av diagnostiserte brystkrefttilfeller blant dem som bruker peroral antikonsepsjon. Siden brystkreft sjelden forekommer hos brukere under 40 år,

er denne økningen i antall tilfeller liten sammenlignet med den totale risikoen for brystkreft. Årsakssammenhengen med bruk av kombinasjonspiller er ukjent. For ytterligere informasjon, se pkt. 4.3 og 4.4.

- Levertumorer (benigne og maligne)

Andre tilstander

- Økt risiko for pankreatitt hos brukere med hypertriglyseridemi
- Hypertensjon
- Tilstander som kan oppstå eller forverres og som ikke nødvendigvis er forbundet med bruk av kombinasjonspiller: gulsott og/eller kolestaserelatert pruritt, gallestein, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk-uremisk syndrom, Sydenhams chorea, herpes gestationis og hørselstap relatert til otosklerose
- Forstyrret leverfunksjon
- Endringer i glukosetoleranse og innvirkning på perifer insulinresistens
- Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt
- Kloasme

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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: progestogener og østrogener, faste kombinasjoner, ATC-kode: G03A A07

Generell Pearl Index (metodesvikt + pasientsvikt): 0,59 (øvre tosidig 95 % konfidensintervall: 0,85).

Prevensjonseffekten av kombinasjonspiller er basert på interaksjoner av flere faktorer. De viktigste av disse er hemming av eggøsning og endringer i sekresjonen fra livmorhalsen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etinyløstradiol

Absorpsjon

Etinyløstradiol som administreres oralt, blir raskt og fullstendig absorbert. Etter administrering av 30 µg etinyløstradiol oppnås maksimal serumkonsentrasjon på omtrent 100 pg/ml innen 1–1,5 timer. Etinyløstradiol gjennomgår en omfattende førstepassasjeffekt, med stor individuell variasjon. Den absolutte biotilgjengeligheten er omtrent 45 %.

Distribusjon

Etinyløstradiol har et tilsynelatende distribusjonsvolum på 5 l/kg, og binding til plasmaproteiner er omtrent 98 %.

Etinyløstradiol går i en liten grad over i morsmelk (0,02 % av dosen).

Biotransformasjon

Etinyløstradiol metaboliseres fullstendig (metabolsk plasmacelearance ca. 5ml/min/kg). Metabolittene som dannes, utskilles i urinen (40 %) og galle/feces (60 %).

In vitro er etinyløstradiol en reversibel hemmer av CYP2C19, CYP1A1 og CYP1A2 samt en mekanismebasert hemmer av CYP3A4/5, CYP2C8 og CYP2J2.

Eliminasjon

Serumkonsentrasjonen av etinyløstradiol avtar i to faser karakterisert ved halveringstider på henholdsvis ca. 1–2 timer og ca. 20 timer. Etinyløstradiol utskilles ikke i uendret form. Etinyløstradiolmetabolittene utskilles via urin og galle i et forhold på 4:6. Halveringstiden er ca. 1 dag.

Steady state

Plasmakonsentrasjonen av etinyløstradiol ved steady state, som oppnås etter ca. 5 administreringer, er omtrent 40 % høyere enn etter en enkeltdose.

Etinyløstradiol induserer hepatisk syntese av sexhormonbindende globulin (SHBG) og av kortikoidbindende globulin (CBG). Under inntak av 30 µg etinyløstradiol øker plasmakonsentrasjonen av SHBG fra 70 til 200 nmol/l.

Levonorgestrel

Absorpsjon

Levonorgestrel absorberes raskt og fullstendig etter oral administrering. Maksimal serumkonsentrasjon på 3 ng/ml oppnås etter ca. 1 time etter et enkeltinntak på 150 µg levonorgestrel. Biotilgjengeligheten av levonorgestrel etter oral administrasjon er så godt som 100 %. Total plasmakonsentrasjon avhenger sterkt av SHBG-konsentrasjonen.

Distribusjon

Levonorgestrel bindes til serumalbumin og SHBG (kjønnshormonbindende globulin). Kun 1,5 % av total serumkonsentrasjon av legemidlet finnes som frie steroider, ca. 65 % bindes spesifikt til SHBG og ca. 35 % bindes ikke-spesifikt til albumin. Levonorgestrel går i en liten grad over i morsmelk (0,1 % av dosen).

Biotransformasjon

Levonorgestrel metaboliseres fullstendig. De viktigste metaboliseringsmekanismene er reduksjon av $\Delta 4$ -3-okso-gruppe og hydroksylering ved posisjon 2 α , 1 β og 16 β , etterfulgt av konjugering. Videre er CYP3A4 involvert i den oksidative metabolismen av levonorgestrel, men *in vitro*-data viser at denne metaboliseringsmekanismen er mindre relevant enn reduksjon og konjugering. Den metabolske clearance-raten fra serum er ca. 1,3–1,6 ml/min/kg.

Eliminasjon

Serumkonsentrasjon av levonorgestrel avtar i to faser. Den terminale fasen er karakterisert ved en halveringstid på ca. 1 time og ca. 20 timer, henholdsvis. Levonorgestrel skilles ikke ut i uendret form. Metabolittene utskilles via urin og galle (feces) i et forhold på omtrent 1:1. Halveringstiden for metabolittene er omtrent 1 dag.

Steady state

Etter gjentatt samtidig administrering med etinyløstradiol øker plasmakonsentrasjonen av levonorgestrel med en faktor på 4.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data for etinyløstradiol og levonorgestrel fra tradisjonelle studier på generell toksisitet, gentoksisitet, karsinogent potensiale og reproduksjonstoksitet har ikke vist andre effekter enn de som kan forklares basert på den kjente hormonprofilen for etinyløstradiol og levonorgestrel. Det bør imidlertid bemerkes at kjønnshormoner kan stimulere veksten av visse hormonavhengige vev og tumorer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

Povidon

Krysspovidon

Magnesiumstearat

Drasjering:

Polyvinalkohol, delvis hydrolysert

Titandioksid (E171)

Makrogol

Talkum (E553b)

Jernoksid, gult (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gjennomtrykkspakninger (blisterbrett) av aluminiumsfolie og PVC/PVDC-film.

Legemidlet er tilgjengelig i esker med 1, 3, 6 og 13 blisterbrett, og hvert brett inneholder 21 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

Exeltis Healthcare S.L.
Avenida Miralcampo 7
Polígono Industrial Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
Spania

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-12731

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. november 2019

Dato for siste fornyelse: 28. mai 2024

10. OPPDATERINGSDATO

13.05.2025