



16. oktober 2018

PRODUKTRESUMÉ

for

Femicept, overtrukne tabletter

0. D.SP.NR.
26041

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Femicept

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hver tablet indeholder 150 mikrogram levonorgestrel og 30 mikrogram ethinylestradiol.

Hjælpestoffer som behandleren skal være opmærksom på: Hver overtrukken tablet indeholder 52,353 mg laktosemonohydrat og 12,030 mg saccharose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Overtrukne tabletter.
Hvide, runde, bikonvekse, sukkerovertrukne tabletter.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Svangerskabsforebyggelse.

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

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Sådan indtages Femicept

Der tages 1 tablet daglig i 21 på hinanden følgende dage. Hver efterfølgende pakke påbegyndes efter en tabletfri periode på 7 dage; i pausen vil der normalt indtræde en blødning. Denne blødning starter sædvanligvis på 2. eller 3. dagen efter indtagelse af den sidste tablet og er muligvis ikke ophørt, førend næste pakke påbegyndes.

Sådan påbegyndes indtagelse af Femicept

- Ingen forudgående indtagelse af hormonale kontrceptiva (inden for den sidste måned) Tabletindtagelsen skal påbegyndes på dag 1 i kvindens naturlige cyklus (dvs. på den første dag kvinden har en menstruationsblødning). Det er tilladt at påbegynde indtagelsen på dag 2-5, men i første cyklus tilrådes det i så fald at benytte barrieremetode samtidig i de første 7 dage af tabletindtagelsen.

- Ved skift fra andre kombinerede, hormonale kontrceptiva (oralt kontrceptivum af kombinationstypen (COC), vaginalring eller hormonplaster)

Kvinden bør påbegynde Femicept på dagen efter den sidste aktive tablet af det forudgående COC eller efter fjernelse af ringen eller plastret, men senest på dagen efter den sædvanlige tabletfri (ringfri, plasterfri) periode eller den sidste placebotablet fra det forudgående hormonale kontrceptivum.

- Ved skift fra rene progestogen-præparater (orale piller, injektion, implantat) eller fra et intrauterint indlæg (IUD)

Kvinden kan skifte fra minipiller til Femicept-tabletter på hvilken dag, det skal være (ved skift fra implantat eller intrauterint indlæg på den dag, det fjernes; ved skift fra injektion når næste injektion skulle være givet). I alle disse tilfælde skal kvinden tilrådes at bruge en barrieremetode samtidig i de første 7 dage af tabletindtagelsen.

- Efter abort i 1. trimester

Kvinden kan påbegynde tabletindtagelsen straks. Gør hun det, er det ikke nødvendigt at anvende yderligere svangerskabsforebyggende midler.

- Efter fødsel eller abort i 2. trimester

For ammende kvinder - se pkt. 4.6.

Tabletindtagelsen startes 21 til 28 dage efter fødsel eller abort i 2. trimester. Hvis kvinden starter senere, skal hun benytte en barrieremetode samtidig i de første 7 dage af tabletindtagelsen. Har hun imidlertid allerede haft samleje, bør graviditet udelukkes, før hun påbegynder tabletindtagelsen, eller hun skal afvente sin næste menstruation.

Glemte tabletter

Femicept indeholder en meget lav dosis af begge hormoner, og som en konsekvens heraf bliver den terapeutiske effekt marginal, hvis en pille glemmes. Hvis brugeren har glemt tabletindtagelse i **mindre end 12 timer**, nedsættes den kontrceptive beskyttelse ikke. Kvinden skal tage tabletten, så snart hun husker det, og de resterende tabletter tages som normalt.

Hvis hun har glemt tabletindtagelse i **mere end 12 timer**, kan den kontrceptive beskyttelse være nedsat. Følgende to grundlæggende regler gælder i tilfælde, hvor tabletindtagelsen er glemt:

1. Tabletindtagelse må aldrig udskydes i en periode længere end 7 dage.
2. Der kræves 7 dages uafbrudt tabletindtagelse for at opnå tilstrækkelig suppression af hypothalamus-hypofyse-ovarie-aksen.

Således kan følgende råd gives i daglig praksis:

Uge 1

Brugeren skal tage den sidst glemte tablet, så snart hun husker det, selv om det betyder, at hun skal tage 2 tabletter samtidig. Herefter fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Samtidig bør hun benytte en barrieremetode, f.eks. et kondom, i de næste 7 dage. Hvis samleje har fundet sted i de forudgående 7 dage, bør muligheden for graviditet overvejes. Jo flere tabletter der glemmes, og jo tættere dette sker på den månedlige tabletfri periode, desto større er risikoen for graviditet.

Uge 2

Brugeren skal tage den sidst glemte tablet, så snart hun husker det, selv om det betyder, at hun skal tage 2 tabletter samtidig. Herefter fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Under forudsætning af at tabletterne er taget korrekt i de 7 dage, der er gået forud for den først glemte tablet, er det ikke nødvendigt at anvende yderligere svangerskabsforebyggende midler. Hvis dette imidlertid ikke er tilfældet, eller hvis mere end 1 tablet er glemt, skal kvinden tilrådes samtidig at anvende en anden svangerskabsforebyggende metode i 7 dage.

Uge 3

Risikoen for nedsat sikkerhed er overhængende på grund af den kommende tabletfri periode af 7 dage. Dog kan den nedsatte kontrceptive beskyttelse stadig forebygges ved justering af dosis. Ved at følge ét af følgende to valg er det derfor ikke nødvendigt at anvende yderligere svangerskabsforebyggende midler, forudsat at alle tabletter er taget korrekt i de 7 dage, der er gået forud for den glemte tablet. Hvis dette ikke er tilfældet, bør kvinden følge det første af de to valg og samtidig anvende en anden svangerskabsforebyggende metode i de næste 7 dage.

1. Brugeren skal tage den sidst glemte tablet, så snart hun husker det, selv om det betyder, at hun skal tage 2 tabletter samtidig. Herefter fortsætter hun med at tage de næste tabletter på det sædvanlige tidspunkt. Hun begynder på den næste pakke straks efter at have taget den sidste tablet i den igangværende pakke, dvs. der er ingen pause mellem pakkerne. Det er ikke sandsynligt, at brugeren får sin menstruation førend i slutningen af anden pakke, men hun kan opleve at få pletblødning eller gennembrudsblødning i den periode, hun tager tabletterne.
2. Det er også muligt for kvinden at holde med at tage tabletterne fra den igangværende pakke. Hun skal i så fald holde en tabletfri periode på 7 dage, inklusive de dage hvor hun glemte at tage tabletter, og herefter skal hun fortsætte med den næste pakke.

Hvis kvinden har glemt at tage flere tabletter og herefter ikke får sin menstruation i den første normale tabletfri periode, kan muligheden for graviditet ikke udelukkes.

Forholdsregler i tilfælde af gastrointestinale forstyrrelser

I tilfælde af alvorlige gastrointestinale symptomer kan absorptionen af de aktive ingredienser være ufuldstændig, og der bør anvendes yderligere svangerskabsforebyggende midler.

Hvis man har opkastninger eller svær diaré inden for 3-4 timer efter tabletindtagelse, gælder forholdsreglerne angående glemte tabletter. Hvis kvinden ikke ønsker at ændre sin normale tabletindtagelse, er hun nødt til at tage de nødvendige ekstra tabletter fra en anden pakke.

Hvordan fremskyndes eller udskydes menstruationen

For at udskyde menstruationen bør kvinden fortsætte med en ny pakke straks efter, at hun er færdig med den igangværende pakke - uden pause. Menstruationen kan udskydes så længe, det ønskes, men ikke længere end til den anden pakke er opbrugt. Under udskydelse af menstruationen kan kvinden opleve gennembrudsblødning eller pletblødning. Regelmæssig indtagelse af Femicept genoptages efter den normale tabletfri periode på 7 dage.

Hvis kvinden ønsker at ændre menstruationens startdag til en anden ugedag, kan hun rådes til at forkorte den næste tabletfri periode med så mange dage, som ønskes. Jo kortere pausen er, jo større er risikoen for, at hun ikke får sin menstruation og vil få gennembrudsblødning og pletblødning ved indtagelse af den næste pakke (hvilket også er tilfældet ved udskydelse af menstruationen).

Administrationsmåde

Oral anvendelse.

4.3 Kontraindikationer

Hormonelle kontrceptiva af kombinationstypen (CHC) bør ikke anvendes ved følgende tilstande. Hvis en sådan tilstand skulle opstå for første gang under brug af CHC, skal brugen af produktet afbrydes straks.

- Overfølsomhed over for de aktive indholdsstoffer levonorgestrel, ethinylestradiol eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Tilstedeværelse af eller risiko for venøs tromboemboli (VTE)
 - Venøs tromboemboli – nuværende VTE (behandlet med antikoagulans) eller tidligere (f.eks. dyb venetrombose [DVT] eller lungeemboli [PE])
 - Kendt arvelig eller erhvervet disposition for venøs tromboemboli, f.eks. APC-resistens (herunder faktor V Leiden), antitrombin-III-mangel, protein C-mangel, protein S-mangel
 - Større operation med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4)
 - En høj risiko for venøs tromboemboli pga. tilstedeværelse af flere risikofaktorer (se pkt. 4.4)
- Tilstedeværelse af eller risiko for arteriel tromboemboli (ATE)
 - Arteriel tromboemboli – nuværende arteriel tromboemboli, tidligere arteriel tromboemboli (f.eks. myokardieinfarkt) eller prodromalsymptomer (f.eks. angina pectoris)
 - Cerebrovaskulær sygdom – nuværende apopleksi, tidligere apopleksi eller prodromalsymptomer (f.eks. transitorisk iskæmisk attack, TIA)
 - Kendt arvelig eller erhvervet disposition for arteriel tromboemboli, f.eks. hyperhomocysteinæmi og antifosfolipid-antistoffer (anticardiolipin-antistoffer, lupusantikoagulans).
 - Migræne med fokale neurologiske symptomer i anamnesen.
- En høj risiko for arteriel tromboemboli pga. tilstedeværelse af flere risikofaktorer (se pkt. 4.4) eller pga. tilstedeværelse af én alvorlig risikofaktor såsom:
 - diabetes mellitus med vaskulære symptomer
 - svær hypertension
 - svær dyslipoproteinæmi
- Nuværende eller tidligere svær leversygdom, forudsat at leverfunktionsværdierne ikke er normaliserede.

- Nuværende eller tidligere pancreatitis, hvis det er forbundet med alvorlig hypertriglyceridæmi.
- Nuværende eller tidligere tilstedeværelse af levertumorer (benigne eller maligne).
- Kendte eller mistænkte maligne tilstande, der er påvirket af kønssteroider f.eks. i genitalia eller mammae.
- Udiagnosticeret vaginalblødning.

Femicept er kontraindiceret ved samtidig brug med lægemidler, der indeholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Advarsler:

Hvis nogle af nedenstående tilstande eller risikofaktorer er til stede, skal Femicepts egnethed drøftes med kvinden.

I tilfælde af forværring eller første forekomst af en hvilken som helst af disse tilstande eller risikofaktorer skal kvinden informeres om at kontakte egen læge for at beslutte, om anvendelsen af Femicept bør seponeres.

Stigninger i ALAT

I kliniske studier med patienter i behandling for hepatitis C-virusinfektioner (HCV) med lægemidler, der indeholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uden ribavirin, er der observeret en stigning i transaminase (ALAT) på mere end 5 gange den øvre normalgrænse væsentligt hyppigere hos kvinder, der anvendte lægemidler indeholdende ethinylestradiol, såsom hormonelle kontrceptiva af kombinationstypen (CHC) (se pkt. 4.3 og 4.5).

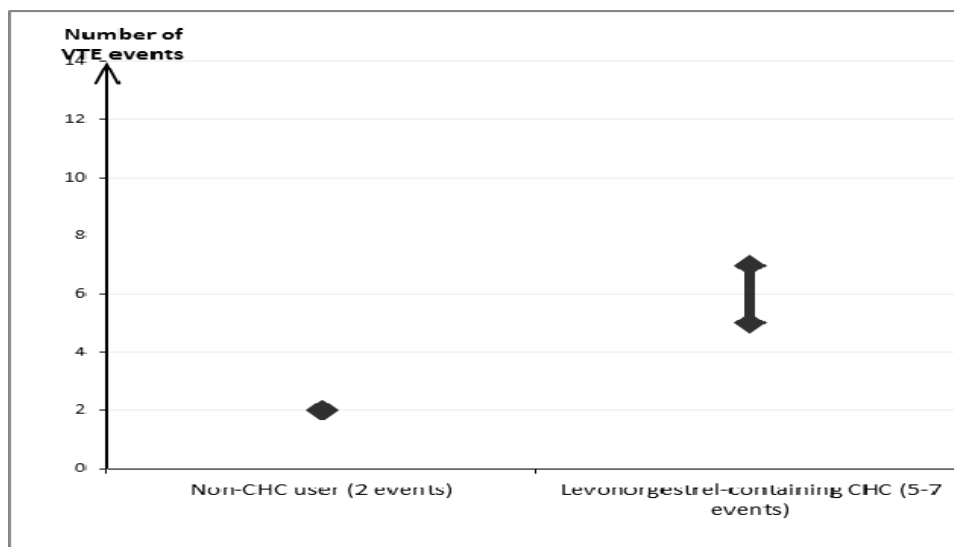
Risiko for venøs tromboemboli (VTE)

- Anvendelse af et kombineret hormonelt præventionsmiddel øger risikoen for venøs tromboemboli (VTE) sammenlignet med ingen anvendelse. **Præparater, der indeholder levonorgestrel, som Femicept, er forbundet med den laveste risiko for VTE. Beslutningen om at anvende Femicept bør kun træffes efter en samtale med kvinden, så det sikres, at hun forstår risikoen for VTE med Femicept, hvordan hendes aktuelle risikofaktorer påvirker denne risiko, og at hendes risiko for VTE er størst i det første år, hvor produktet anvendes. Der er også nogen evidens for, at risikoen øges, når behandling med et kombineret hormonelt præventionsmiddel genstartes efter en pause på 4 uger eller mere.**
- Blandt kvinder, der ikke tager et kombineret hormonelt præventionsmiddel og som ikke er gravide, vil ca. 2 ud af 10.000 udvikle en VTE i løbet af en periode på ét år. Risikoen kan imidlertid være meget større hos den enkelte kvinde, afhængigt af hendes underliggende risikofaktorer (se nedenfor).
- Det vurderes, at ud af 10.000 kvinder, der anvender et kombineret hormonelt præventionsmiddel indeholdende levonorgestrel, vil ca. 6¹ kvinder udvikle en VTE i løbet af et år.

¹ Middelværdi 5-7 pr. 10.000 kvindeår baseret på en relativ risiko for hormonelle kontrceptiva af kombinationstypen, der indeholder levonorgestrel, *versus* ingen anvendelse på ca. 2,3-3,6.

- Antallet af VTE'er pr. år er mindre end det forventede antal hos kvinder under graviditet eller i post partum-perioden.
- VTE kan være dødelig i 1-2 % af tilfældene.

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



- Yderst sjældent er der rapporteret om trombose i andre blodkar hos brugere af kombinerede hormonelle præventionsmidler, f.eks. hepatiske, mesenteriale, renale eller retinale vener og arterier.

Risikofaktorer for VTE

Risikoen for venøse tromboemboliske komplikationer hos kvinder, der bruger af hormonelle kontraktiva af kombinationstypen, kan stige væsentligt, hvis kvinden har yderligere risikofaktorer, især hvis der er flere risikofaktorer (se tabel).

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

Tabel: Risikofaktorer for VTE

Risikofaktor	Kommentar
Fedme (body mass index over 30 kg/m ²)	Risikoen stiger væsentligt med øget BMI. Især vigtig at tage hensyn til, hvis der også er andre risikofaktorer.
Langvarig immobilisering, større operation, alle operationer i ben eller bækken, neurokirurgi eller større traume.	I disse situationer tilrådes det at seponere pille (i tilfælde med elektiv kirurgi mindst fire uger før) og ikke genoptage anvendelsen før to uger efter fuldstændig

Bemærk: Midlertidig immobilisering herunder flyrejse >4 timer kan også udgøre en risikofaktor for VTE, især hos kvinder med andre risikofaktorer.	remobilisering. Der bør anvendes en anden præventionsmetode for at undgå uønsket graviditet. Antitrombotisk behandling skal overvejes, hvis Femicept ikke er blevet seponeret på forhånd.
Positiv familieanamnese (venøs tromboemboli hos en søskende eller en forælder, især i en relativt ung alder, f.eks. før 50 år).	Hvis der er formodning om en arvelig disposition, bør kvinden henvises til en specialist med henblik på rådgivning, inden der træffes beslutning om anvendelse af et kombineret hormonelt præventionsmiddel.
Andre helbredstilstande forbundet med VTE	Cancer, systemisk lupus erythematosus, hæmolytisk-uræmisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsygdom (Crohns sygdom eller ulcerativ colitis) og seglcelleanæmi.
Stigende alder	Især over 35 år.

- Der er ingen konsensus om den mulige rolle af varikøse vener og superficiel trombophlebitis på forekomsten eller progressionen af venetrombose.
- Den øgede risiko for tromboemboli i forbindelse med graviditet og især i puerperiet på 6 uger, skal tages i betragtning (se pkt. 4.6 for oplysninger om ”Graviditet og amning”).

Symptomer på VTE (dyb venetrombose og lungeemboli)

Kvinden skal informeres om at søge akut lægehjælp, hvis der opstår symptomer, og fortælle sundhedspersonalet, at hun tager et kombineret hormonelt præventionsmiddel.

Symptomer på dyb venetrombose (DVT) kan omfatte:

- unilateral hævelse af benet og/eller foden eller langs en vene i benet;
- smerte eller ømhed i benet, som muligvis kun mærkes, når personen står eller går;
- øget varme i det pågældende ben; rød eller misfarvet hud på benet.

Symptomer på lungeemboli (PE) kan omfatte:

- pludseligt opstået uforklaret åndenød eller hurtig vejrtrækning;
- pludseligt opstået hoste, som kan være forbundet med hæmoptyse;
- stærk smerte i brystet;
- svær ørhed eller svimmelhed;
- hurtige eller uregelmæssige hjerteslag.

Nogle af disse symptomer (f.eks. ”åndenød”, ”hoste”) er uspecifikke og kan misfortolkes som mere almindelige eller mindre alvorlige hændelser (f.eks. luftvejsinfektioner).

Andre tegn på vaskulær okklusion kan omfatte: pludseligt opstået smerte, hævelse og blålig misfarvning af en ekstremitet.

Hvis okklusionen forekommer i øjnene, kan symptomerne gå fra smertefri synsforstyrrelser til senere synstab. Synstab kan nogle gange forekomme næsten øjeblikkeligt.

Risiko for arteriel tromboemboli (ATE)

Epidemiologiske studier har forbundet anvendelse af hormonelle kontrceptiva af kombinationstypen med en øget risiko for arteriel tromboemboli (myokardieinfarkt) eller med cerebrovaskulær hændelse (f.eks. transitorisk iskæmisk attack, apopleksi). Arterielle tromboemboliske hændelser kan være dødelige.

Risikofaktorer for ATE

Risikoen for arterielle tromboemboliske komplikationer eller cerebrovaskulær hændelse hos kvinder, der bruger hormonelle kontrceptiva af kombinationstypen, stiger hos kvinder med risikofaktorer (se tabel). Femicept er kontraindiceret, hvis en kvinde har én alvorlig eller flere risikofaktorer for ATE, som giver hende en høj risiko for arteriel trombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinde har mere end én risikofaktor, er det muligt, at stigningen i risiko er højere end summen af de individuelle faktorer – i dette tilfælde skal hendes samlede risiko tages i betragtning. Et kombineret hormonelt præventionsmiddel bør ikke ordineres, hvis balancen mellem fordele og risici anses for at være negativ (se pkt. 4.3).

Tabel: Risikofaktorer for ATE

Risikofaktor	Kommentar
Stigende alder	Især over 35 år
Rygning	Kvinden skal rådes til ikke at ryge, hvis hun ønsker at bruge et kombineret hormonelt præventionsmiddel. Kvinder over 35 år, der fortsætter med at ryge, skal stærkt tilrådes at bruge en anden præventionsmetode.
Hypertension	
Fedme (body mass index over 30 kg/m ²)	Risikoen stiger væsentligt med stigningen i BMI. Især vigtigt hos kvinder med yderligere risikofaktorer.
Positiv familieanamnese (arteriel tromboemboli hos en søskende eller en forælder, især i en relativt ung alder, f.eks. under 50 år).	Hvis der er formodning om en arvelig disposition, bør kvinden henvises til en specialist med henblik på rådgivning, inden der træffes beslutning om anvendelse af et kombineret hormonelt præventionsmiddel.
Migræne	En øget anfaldsfrekvens eller sværere migræneanfald (som kan være prodromalsymptomer for en cerebrovaskulær hændelse) under anvendelse af hormonelle kontrceptiva af kombinationstypen kan være en grund til øjeblikkelig seponering.
Andre helbredstilstande associeret med uønskede vaskulære hændelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinæmi, hjerteklapsygdom og atrieflimren,

Symptomer på ATE

Kvinden skal informeres om at søge akut lægehjælp, hvis der opstår symptomer, og fortælle sundhedspersonalet, at hun tager et kombineret hormonelt præventionsmiddel.

Symptomer på en cerebrovaskulær hændelse kan omfatte:

- pludseligt opstået følelsesløshed eller muskelsvaghed i ansigtet, armen eller benet, især i den ene side af kroppen;
- pludseligt opstået gangbesvær, svimmelhed, tab af balance eller koordination;
- pludseligt opstået forvirring, tale- og forståelsesbesvær;
- pludseligt opstået synsbesvær på et eller begge øjne
- pludseligt opstået svær eller langvarig hovedpine uden kendt årsag;
- bevidsthedstab eller besvimelse med eller uden krampeanfald.
- Forbigående symptomer indikerer, at hændelsen er et transitorisk iskæmisk attack (TIA).

Symptomer på myokardieinfarkt kan omfatte:

- smerte, ubehag, tryk, tyngdefornemmelse, en knugende fornemmelse eller oppustethed i brystet, armen eller under brystbenet;
- ubehag, der stråler ud til ryggen, kæben, halsen, armen, maven;
- mæthedfølelse, fordøjelsesbesvær eller kvælningfornemmelse;
- sveden, kvalme, opkastning eller svimmelhed;
- ekstrem svækkelse, angst eller åndenød;
- hurtige eller uregelmæssige hjerteslag.

Tumorer

I nogle epidemiologiske studier er der rapporteret en øget risiko for cervikal cancer hos langtidsbrugere af COC'er, men der er stadig kontrovers om, i hvilken udstrækning dette fund kan være forårsaget af forstyrrende virkninger af seksualadfærd og andre faktorer, såsom human papillomavirus (HPV).

En meta-analyse fra 54 epidemiologiske studier har vist, at kvinder, som aktuelt bruger COC, har en let øget relativ risiko for at få diagnosticeret brystcancer (R.R.=1,24). Denne øgede risiko falder gradvis i løbet af 10 år efter ophør med COC-brug. Eftersom brystcancer er en sjælden tilstand hos kvinder under 40 år, er stigningen i antallet af diagnosticerede brystcancertilfælde hos nuværende og nylige COC-brugere lille i forhold til den overordnede risiko for brystcancer i hele deres levetid. Disse studier fremsætter ikke bevis for en årsagssammenhæng. Det observerede mønster på en øget risiko kan skyldes en tidligere diagnosticering af brystcancer hos COC-brugerne, de biologiske virkninger af COC'er eller en kombination af begge. De diagnosticerede tilfælde af brystcancer hos tidligere eller nuværende COC-brugere har en tendens til at være mindre fremskredne klinisk end de diagnosticerede tilfælde af brystcancer hos kvinder, der aldrig har brugt COC'er.

Ved brug af høje doser COC'er (50 µg ethinylestradiol) er risikoen for endometrie- og ovariecancer nedsat. Hvorvidt dette også gælder for lavdosis COC'er er endnu ikke bekræftet.

Der er i sjældne tilfælde rapporteret benigne levertumorer og endnu sjældnere maligne levertumorer hos COC-brugere. I isolerede tilfælde har disse tumorer medført livstruende, intra-abdominale hæmoragier. En levertumor bør tages i betragtning ved den differentielle diagnosticering, når der optræder stærke smerter i det øvre abdomen, ved leverforstørrelse eller ved tegn på intra-abdominal hæmoragi hos kvinder, som tager COC'er.

Andre tilstande

Kvinder med hypertriglyceridæmi eller familiær disposition herfor kan have en øget risiko for pancreatitis, når de tager COC'er.

Selvom der er rapporteret små stigninger i blodtrykket hos mange kvinder, der tager COC'er, er klinisk signifikante blodtryksstigninger sjældne. Kun i disse sjældne tilfælde er øjeblikkeligt ophør med brugen af COC berettiget. En systematisk sammenhæng mellem COC-brug og klinisk hypertension er ikke påvist. Hvis vedvarende forhøjede blodtryksværdier eller en signifikant stigning i blodtrykket ikke reagerer tilstrækkeligt på antihypertensiv behandling under COC-brug hos kvinder med allerede eksisterende hypertension, skal brugen af COC ophøre. Hvor det skønnes hensigtsmæssigt, kan brugen af COC genoptages, når normotensive værdier er opnået med antihypertensiv behandling.

Det er blevet rapporteret, at følgende tilstande kan opstå eller er blevet forværret under både graviditet og COC-brug, men evidensen for en forbindelse med COC-brug er inkonklusiv:

- Gulsot og/eller pruritus i forbindelse med kolestase, dannelse af galdesten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hæmolytisk uræmisk syndrom, Sydenhams chorea,
- herpes gestationis,
- høretab på grund af otosklerose,
- depression.

Hos kvinder med arveligt angioødem kan eksogene østrogener fremkalde eller forværre symptomer på angioødem.

Akutte eller kroniske forstyrrelser af leverfunktionen kan nødvendiggøre ophør med COC-brug, indtil leverfunktionsværdierne normaliseres. Tilbagevendende forekomst af kolestatisk gulsot og/eller kolestase-relateret pruritus, som tidligere indtrådte under graviditet eller under tidligere brug af kønssteroider, nødvendiggør ophør med brugen af COC.

Selvom COC'er kan have en indvirkning på den perifere insulinresistens og glukose-tolerans, er der intet, der tyder på, at det er nødvendigt at ændre det terapeutiske regime hos diabetikere, som bruger lavdosis-COC'er. Diabetikere bør dog overvåges nøje især i den tidlige fase af COC-brug.

Forværring af endogen depression, epilepsi, Crohns sygdom og ulcerativ colitis er blevet associeret med brug af COC'er.

Chloasma kan lejlighedsvis optræde, især hos kvinder med chloasma gravidarum i anamnesen. Kvinder med en tendens til chloasma bør undgå at udsætte sig for sollys eller ultraviolet stråling, mens de tager COC'er.

Nedsat virkning

COC'ernes virkning kan være nedsat i tilfælde af glemte tabletter, opkastning eller diaré eller samtidig indtagelse af anden medicin.

Nedsat cykluskontrol

I forbindelse med indtagelse af alle COC'er kan der optræde uregelmæssig blødning (pletblødning og gennembrudsblødning), især i løbet af de første måneder. Derfor er det kun relevant at evaluere forekomsten af uregelmæssig blødning efter en tilpasningsperiode på ca. 3 cykler.

Hvis blødningsuregelmæssighederne varer ved eller optræder efter tidligere regelmæssige cykler, bør man overveje non-hormonale årsager, og der bør tages tilstrækkelige, diagnostiske foranstaltninger for at udelukke malignitet eller graviditet. Dette kan omfatte udskrabning.

Nogle kvinder får ikke menstruationsblødning i den tabletfri periode. Hvis COC er indtaget i henhold til instruktionerne beskrevet i pkt. 4.2, er det usandsynligt, at kvinden er gravid. Er COC imidlertid ikke indtaget i henhold til instruktionerne forud for den første udeblevne menstruationsblødning, eller hvis to menstruationsblødninger udebliver, skal graviditet udelukkes, før der fortsættes med indtagelse COC.

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucraseisomaltasemangel.

Lægeundersøgelse/konsultation

En komplet anamnese (herunder familieanamnese) skal indhentes, og graviditet skal udelukkes inden opstart eller genoptagelse af behandling med Femicept. Blodtrykket skal måles og en fysisk undersøgelse skal foretages på baggrund af kontraindikationerne (se pkt. 4.3) og advarslerne (se pkt. 4.4). Det er vigtigt at gøre kvinden opmærksom på oplysningerne om venøs og arteriel trombose, herunder risikoen ved Femicept sammenlignet med andre hormonelle kontrceptiva af kombinationstypen, symptomerne på VTE og ATE, de kendte risikofaktorer, samt hvad der skal gøres, hvis der opstår mistanke om en trombose.

Kvinden skal også informeres om at læse indlægssedlen omhyggeligt og at overholde den vejledning, der gives deri. Undersøgelsernes hyppighed og art skal baseres på etablerede retningslinjer i praksis og tilpasses den enkelte kvinde.

Kvinder skal oplyses om, at hormonelle præventionsmidler ikke beskytter mod hiv-infektioner (aids) og andre seksuelt overførte sygdomme.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Bemærk: Produktinformationen for andre samtidigt indgivne lægemidler skal kontrolleres for at identificere potentielle interaktioner.

Farmakodynamiske interaktioner

Samtidig brug med lægemidler, der indeholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uden ribavirin, kan øge risikoen for ALAT-forhøjelser (se pkt.4.3 og 4.4).

Derfor skal Femicept-brugere skifte til en alternativ præventionsmetode (f.eks. prævention kun med progesteron eller ikke-hormonelle metoder) før de påbegynder behandlingen med dette kombinationslægemiddelregime. Femicept kan genoptages 2 uger efter afslutningen af dette kombinationslægemiddelregime.

- Virkning af andre lægemidler på Femicept
Interaktioner kan forekomme med lægemidler, der inducerer mikrosomale enzymer, hvilket kan medføre øget clearance af kønshormoner, og kan føre til gennembrudsblødning og/eller kontraceptivt svigt.

Reduceret absorption: Lægemidler, der øger gastrointestinal motilitet, f.eks. Metoclopramid, kan reducere hormonabsorption.

Forholdsregler

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

Korttidsbehandling

Kvinder, der bliver behandlet med enzym-inducerende lægemidler, bør midlertidigt anvende en barrieremetode eller anden form for prævention ud over kombinations-p-pillen. Barrieremetoden skal anvendes så længe det samtidigt indgivne lægemiddel anvendes og i 28 dage efter seponering.

Hvis behandlingen med lægemidlet forsætter efter kvinden har afsluttet en p-pillepakke, skal hun fortsætte med den næste p-pillepakke lige efter den forrige pakke uden den sædvanlige tabletfri periode.

Langtidsbehandling

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

Følgende interaktioner er beskrevet i litteraturen.

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

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

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

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

Virkning af Femicept på andre lægemidler

Orale kontrceptive kan forstyrre metabolismen af andre lægemidler. Forhøjede plasmakoncentrationer af cyclosporin er rapporteret i forbindelse med samtidig administration af orale kontraptiva. COC'er har vist sig at inducere metabolismen af lamotrigin, hvilket resulterer i subterapeutiske plasmakoncentrationer af lamotrigin.

- **Laboratorieprøver**

Brugen af kontrceptive steroider kan have indvirkning på resultaterne af visse laboratorieprøver, inklusive biokemiske parametre for lever-, thyreoidea-, binyre- og nyrefunktionen; plasmaniveauerne for (transport-) proteiner, f.eks. kortikosteroid-bindende globulin og lipid/lipoproteinfraktioner; parametrene for kulhydratmetabolismen og parametrene for blodkoagulationen og fibrinolysen. Ændringer forbliver sædvanligvis inden for det normale laboratorieområde.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Femicept er ikke indiceret til brug under graviditet.

Hvis kvinden bliver gravid, mens hun tager Femicept-tabletter, skal hun omgående ophøre med at tage tabletterne. Imidlertid har de fleste epidemiologiske studier hverken vist en øget risiko for fødselsdefekter hos børn født af kvinder, som tog p-piller før graviditeten eller en teratogen virkning ved uforvarende indtagelse af p-piller tidligt i graviditeten.

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

Amning

Små mængder af kontrceptive steroider og/eller deres metabolitter kan blive udskilt i modermælken, men der er intet, som tyder på, at dette har en skadelig indvirkning på spædbarnets sundhedstilstand.

Amningen kan blive påvirket af p-piller, eftersom de kan nedsætte mængden og ændre sammensætningen af brystmælken. Brugen af COC'er bør derfor generelt frarådes, indtil den ammende moder har afvænnnet barnet fuldstændigt.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Femicept påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

De mest almindelige bivirkninger hos COC-brugere er hovedpine (17 – 24 % af kvinderne).

Andre bivirkninger, der er rapporteret hos brugere af kombinerede hormonale kontrceptiva, herunder Femicept, er:

Organsystem	Almindelig (≥1/100)	Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)	Sjælden (<1/1.000)
Øjne			Intolerance over for kontaktlinser
Mave-tarm-kanalen	Kvalme, Mavesmerter	Opkastninger, diarré	
Immunsystemet			Overfølsomhedsreaktioner
Undersøgelser	Vægtøgning		Vægttab
Metabolisme og ernæring		Væskeretention	
Nervesystemet	Hovedpine	Migræne	
Vaskulære sygdomme			Venetrombose (VTE), Arteriel trombose (ATE)
Psykkiske forstyrrelser	Depression, humørsvingninger	Nedsat libido	Øget libido
Det reproduktive system og mammae	Brystspændning, brystsmerter	Forstørrelse af brystet	Brystsekretion, Vaginalsekretion
Hud og subkutane væv	Udslæt	Urticaria	Erythema nodosum, erythema multiforme

*Der er anvendt den mest passende MedDRA term (version 7.0) til at beskrive en bestemt bivirkning. Synonymer eller beslægtede tilstande er ikke anført, men bør også tages i betragtning.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

En øget risiko for arterielle og venøse trombotiske og tromboemboliske hændelser, herunder myokardieinfarkt, apopleksi, transitorisk iskæmisk attack, venetrombose og lungeemboli, er set hos kvinder, der bruger hormonelle kontrceptiva af kombinationstypen. Dette omtales mere detaljeret i pkt. 4.4.

- Venøse tromboemboliske lidelser;
- Arterielle tromboemboliske lidelser;

- Hypertension;
- Levertumorer;
- Forekomst eller forværring af tilstande, hvor sammenhængen med COC-brug ikke er konklusiv: Crohns sygdom, colitis ulcerosa, epilepsi, migræne, endometriose, uterine myomer, porfyri, systemisk lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhams chorea, hæmolytisk uræmisk syndrom, kolestatisk gulsot.

Frekvensen af diagnosen brystcancer er meget let forøget blandt COC-brugere. Da brystcancer er sjælden hos kvinder under 40 år, er det forhøjede antal lille i forhold til den generelle risiko for brystcancer. Årsagssammenhængen med COC-brug er ukendt. For yderligere information, se pkt. 4.3 og 4.4.

Hos kvinder med arveligt angioødem kan eksogene østrogener fremkalde eller forværre symptomer på angioødem.

Interaktioner

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret alvorlige bivirkninger efter overdosering. Symptomer, som kan opstå på grund af overdosering, er kvalme, opkastning og hos unge piger let vaginalblødning. Der findes ingen antidot, og det videre behandlingsforløb bør være symptomatisk.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hormonale antikonceptiva til systemisk brug, progestogen og østrogener, faste kombinationer.
ATC-kode: G 03 AA 07

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Den kontraceptive virkning af COC'er er baseret på interaktionen af forskellige faktorer, hvoraf den vigtigste er hæmning af ægløsningen og ændringer i den cervikale slimhinde.

Samlet Pearl Index (metodefejl + brugerfejl): 0,59 (øvre tosidet 95 % - konfidensgrænse: 0,85).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

- Levonorgestrel

Absorption

Ved peroral indtagelse af levonorgestrel bliver det hurtigt og fuldstændigt absorberet. Maksimal serumkoncentration på ca. 3 ng/ml opnås ca. 1 time efter en enkelt dosis levonorgestrel 0,15 mg/ethinylestradiol 0,03 mg. Biotilgængeligheden er næsten 100 %.

Fordeling

Levonorgestrel er bundet til serumalbumin og til kønshormonbindende globulin (sex hormone binding globulin - SHBG). Kun 1,1 % af den totale serumkoncentration af levonorgestrel findes som frit steroid; ca. 65 % er specifikt bundet til SHBG, og ca. 35 % er ikke-specifikt bundet til albumin. Den ethinylestradiol-inducerede stigning i SHBG-koncentrationen påvirker den relative distribution af levonorgestrel ind i forskellige proteinfraktioner. Induktion af det bindende protein forårsager en forhøjelse af den SHBG-bundne fraktion og et fald af den albumin-bundne fraktion. Det tilsyneladende distributionsvolumen af levonorgestrel er 129 l efter en enkelt dosis.

Ca. 0,1 % af den materielle dosis kan overføres til en barn med modermælken.

Biotransformation

Levonorgestrel metaboliseres fuldstændigt via de typiske veje for steroid metabolisme. Levonorgestrel metaboliseres i vid udstrækning. De vigtigste metaboliseringsveje er reduktionen af Δ^4 -3-oxogruppen og hydroxyleringerne i positionerne 2 α , 1 β og 16 β , efterfulgt af konjugation. Endvidere er CYP3A4 involveret i den oxidative metabolisme af levonorgestrel, *in vitro* data tyder dog på, at denne metaboliske vej er mindre relevant end reduktion og konjugation.

Den metaboliske clearance-hastighed fra serum er ca. 1,3-1,6 ml/min/kg.

Elimination

Levonorgestrelniveauerne i serum aftager i to faser. Den sidste fase karakteriseres ved en halveringstid på ca. 20 timer. Levonorgestrel udskilles ikke i uændret form. Dets metabolitter udskilles i urin og galde (fæces) i forholdet ca. 1:1. Halveringstiden for metabolitudskillelse er ca. 1 dag.

Steady-state

Under kontinuerlig brug af levonorgestrel 0,15 mg/ethinylestradiol 0,03 mg stiger levonorgestrelniveauerne i serum cirka 4 gange og når steady-state under anden halvdel af behandlingscyklen. Levonorgestrels farmakokinetik påvirkes af SHBG-niveauerne i serum, som øges under indtagelse af estradiol. Derfor reduceres clearance-hastigheden fra serum lidt ved steady-state.

- Ethinylestradiol

Absorption

Ved peroral indtagelse af ethinylestradiol absorberes det hurtigt og fuldstændigt. Maksimal serumkoncentration på ca. 100 pg/ml opnås inden for 1-1,5 time efter indtagelse af levonorgestrel 0,15 mg/ethinylestradiol 0,03 mg. Under absorption og første leverpassage

metaboliseres ethinylestradiol i udstrakt grad, hvilket medfører en gennemsnitlig peroral biotilgængelighed på omkring 45 % med inter-individuelle variationer på omkring 20-65 %.

Fordeling

Ethinylestradiol er hovedsageligt (ca. 98 %) men non-specifikt bundet til serumalbumin og inducerer en stigning i serumkoncentrationerne af SHBG. Der er et tilsyneladende distributionsvolumen af ethinylestradiol på ca. 5 l/kg.

Hos kvinder med fuldt etableret amning kan omkring 0,02 % af den materielle dosis overføres til barnet med modermælken.

Biotransformation

Ethinylestradiol er underkastet signifikant *first-pass*-metabolisme i tarm og lever.

Ethinylestradiol og dets oxidative metabolitter konjugeres primært med glucuronid eller sulfat. Den metaboliske clearance-hastighed fra serum er 5 ml/min/kg.

In vitro er ethinylestradiol en reversibel hæmmer af CYP2C19, CYP1A1 og CYP1A2 samt en mekanismebaseret inhibitor af CYP3A4/5, CYP2C8 og CYP2J2.

Elimination

Ethinylestradiolniveauerne i serum aftager i to faser med halveringstider på omkring henholdsvis 1 time og 20 timer.

Ethinylestradiol udskilles ikke i uændret form. Dets metabolitter udskilles i urin og galde i forholdet 4:6, og halveringstiden er cirka 1 dag.

Steady-state

Ethinylestradiolplasmakoncentrationen ved steady-state, som opnås efter 5 doser, er ca. 40 % højere end efter enkeltdosering. Ethinylestradiol inducerer den hepatiske syntese af sexhormonbindende globulin (SHBG). Under indtagelse af 30 µg ethinylestradiol øges plasmakoncentrationen af SHBG fra 70 til 200 nmol/l.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske forsøg (generel toksicitet, genotoksicitet, potentiel karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet) har ikke afsløret andre virkninger end de virkninger, der kan forklares ud fra den kendte hormonprofil af ethinylestradiol og levonorgestrel.

Det bør imidlertid tages i betragtning, at kønssteroider kan fremme væksten af visse hormonafhængige væv og tumorer.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Laktosemonohydrat

Majsstivelse

Talcum

Povidon

Magnesiumstearat

Tabletovertræk
Saccharose
Talcum
Calciumcarbonat
Povidon
Glycerol
Macrogol 6000
Titandioxid (E 171)
Carnaubavoks

6.2 Uforligeligheder
Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid
3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold
Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser
Tabletterne er pakket i PVC/PVDC-aluminiumblisterpakninger.

Pakningsstørrelser:

21 overtrukne tabletter (1 x 21)
63 overtrukne tabletter (3 x 21)
126 overtrukne tabletter (6 x 21)
273 overtrukne tabletter (13 x 21)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering
Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
CampusPharma AB
Karl Gustavsgatan 1A
411 25 Göteborg
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)
43504

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE
9. februar 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN
16. oktober 2018