

## **PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Oralcon 150 mikrogram / 30 mikrogram drasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Èn tablett inneholder 150 mikrogram levonorgestrel og 30 mikrogram etinyløstradiol.

### Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver drasjerte tablett inneholder 52,353 mg laktosemonohydrat og 12,030 mg sukrose

For fullstendig oversikt over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Drasjerte tabletter

Hvite, runde, bikonvekse, sukkerdrasjerte tabletter.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Oral antikonsepsjon.

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

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Hvordan ta Oralcon

Èn tablett tas daglig i 21 påfølgende dager. Etter et syv dagers tablettfritt intervall hvor en bortfallsblødning vanligvis inntreffer, påbegynnes et nytt tabletbrett. Bortfallsblødningen starter vanligvis to til tre dager etter siste tablett og er ikke nødvendigvis avsluttet innen et nytt brett påbegynnes.

#### Hvordan begynne med Oralcon

- Uten tidligere bruk av hormonelle antikonsepsjonsmidler (i løpet av siste måned)  
Første tablett tas på dag 1 i kvinnens naturlige syklus (det vil si første dag av en menstruasjonsblødning). Det er også mulig å starte på dag 2 til 5, men da må en barrieremetode benyttes i tillegg til tablettinntaket de første syv dagene i første syklus.
- Ved skifte fra en annen p-pille av kombinasjonstypen kombinasjons-p-piller, p-ring, p-plaster)  
Kvinnen bør fortrinnsvis starte med Oralcon dagen etter hun tok den siste aktive tablett av tidligere kombinasjons-p-pille, eller senest dagen etter at den vanlige tablettfrie, ringfrie, plasterfrie eller placebotablettperioden for tidligere p-pille er over.
- Ved skifte fra et prevensjonsmiddel inneholdende kun gestagen (minipille, injeksjon, implantat) eller gestagenfrisettende intrauterint system (hormonspiral))

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

- Etter abort i første trimester

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

- Etter fødsel eller abort i andre trimester

For ammende kvinner, se avsnitt 4.6 Fertilitet, graviditet og amming.

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

### **Forholdsregler ved glemte tabletter**

Oralcon inneholder en lav dose av begge hormoner, og som en konsekvens, blir den terapeutiske effekten begrenset, hvis en pille er glemt. Dersom en tablett **tas mindre enn 12 timer** for sent, er ikke beskyttelsen mot graviditet redusert. Kvinnen bør ta tablett så snart hun husker det og fortsette å ta tablettene til vanlig tid.

Dersom det er gått **mer enn 12 timer** siden hun skulle tatt tablett, kan beskyttelsen mot graviditet være redusert. Følgende to hovedregler gjelder ved glemte tabletter:

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

Dermed kan følgende praktiske råd gis:

#### *Uke 1*

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

#### *Uke 2*

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

#### *Uke 3*

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

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

før det andre brettet er avsluttet, men hun kan oppleve småblødninger og gjennombruddsblødninger på dager hun tar tablettene.

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

Dersom kvinnen glemmer å ta tablettene og deretter ikke har noen bortfallsblødning i det første tablettfrie intervallet, bør muligheten for graviditet overveies.

### **Forholdsregler ved gastrointestinale forstyrrelser**

I tilfeller av kraftige gastrointestinale forstyrrelser, er det mulig at absorpsjonen ikke blir fullstendig slik at ekstra prevensjonsmidler bør benyttes.

Dersom oppkast inntreffer de første 3-4 timene etter tablettinntak, gjelder forholdsreglene for glemte tabletter gitt i avsnitt. 4.2. Dersom kvinnen ikke ønsker å endre sitt vanlige regime, må hun ta den ekstra tablett / de ekstra tablettene fra et annet brett.

### **Hvordan forskyve eller utsette menstruasjonsblødningen**

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

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

### Administrasjonsmåte

Til oral bruk. Tablettene skal tas hver dag, mer eller mindre til samme tid, med litt væske om nødvendig, i rekkefølgen anvist på blisterbrettet.

### *Spesielle populasjoner*

#### Barn og ungdom

Oralcon er kun indisert til bruk etter menarke.

#### *Eldre pasienter*

Ikke relevant. Oralcon er ikke indisert til bruk etter menopausen.

#### *Pasienter med nedsatt leverfunksjon*

Oralcon er kontraindisert hos kvinner med alvorlig hepatisk sykdom (se pkt. 4.3)

#### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

Ingen spesifikke studier er blitt utført hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Tilgjengelige data viser ingen grunn til å endre behandlingen hos denne pasientgruppen.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Hormonelle kombinasjons-p-piller skal ikke brukes ved følgende tilstander. Dersom noen av disse tilstandene oppstår for første gang under behandlingen, skal bruken av preparatet avsluttes omgående.

- Overfølsomhet overfor virkestoffene levonorgestrel, etinyløstradiol eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Forekomst av eller risiko for venøs tromboembolisme (VTE)
  - Venøs tromboembolisme – nåværende VTE (på antikoagulerende midler) eller tidligere (f.eks. dyp venøs trombose [DVT] eller lungeemboli [PE])
  - Kjent arvelig eller tilegnet predisposisjon for venøs tromboembolisme, f.eks. APC-resistens (inkludert Faktor V Leiden), antitrombin III-mangel, protein C-mangel, protein S-mangel
  - Omfattende kirurgi med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4)
  - En høy risiko for venøs tromboembolisme på grunn av tilstedeværelsen av flere risikofaktorer (se pkt. 4.4)
- Forekomst av eller risiko for arteriell tromboembolisme (ATE)
  - Arteriell tromboembolisme – nåværende arteriell tromboembolisme, tidligere arteriell tromboembolisme (f.eks. hjerteinfarkt) eller prodromal tilstand (f.eks. angina pectoris).
  - Cerebrovaskulær sykdom – nåværende slag, tidligere slag eller prodromal tilstand (f.eks. transitorisk iskemisk attack, TIA).
  - Kjent arvelig eller tilegnet predisposisjon for arteriell tromboembolisme, for eksempel hyperhomocysteinemi og antifosfolipidantistoffer (antikardiolipinantistoffer, lupusantikoagulanter).
  - Tidligere migrene med fokale nevrologiske symptomer
  - En høy risiko for arteriell tromboembolisme på grunn av flere enn én risikofaktor (se pkt. 4.4) eller på grunn av tilstedeværelse av én alvorlig risikofaktor som:
    - diabetes mellitus med vaskulære symptomer
    - alvorlig hypertensjon
    - alvorlig dyslipoproteinemi
- Pankreatitt eller tidligere pankreatitt dersom den er assosiert med alvorlig hypertriglyseridemi
- Eksisterende eller tidligere alvorlig hepatisk sykdom så lenge leverfunksjonsverdiene ikke er normalisert
- Eksisterende eller tidligere levertumorer (benigne eller maligne)
- Kjente eller mistenkte maligniteter som påvirkes av kjønnshormoner (f.eks. i genitale organer eller bryster)
- Udiagnostisert vaginalblødning

Oralcon er kontraindisert ved samtidig bruk av legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir (se pkt. 4.4 og 4.5).

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

##### **Advarsler**

Hvis noen av tilstandene eller risikofaktorene som er nevnt over er til stede, bør egnethet av Oralcon diskuteres med kvinnen..

Ved forverring eller første forekomst av noen av disse tilstandene eller risikofaktorene, bør kvinnen kontakte legen sin. Legen skal da avgjøre om bruken av Oralcon skal seponeres.

##### ALAT-økninger

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 transaminase (ALAT)-økninger over 5 ganger øvre normalgrense (ULN) signifikant hyppigere hos kvinner som brukte etinyløstradiolholdige legemidler, slik som hormonelle kombinasjons-p-piller (se pkt. 4.3 og 4.5).

## Risiko for venøs tromboembolisme (VTE)

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

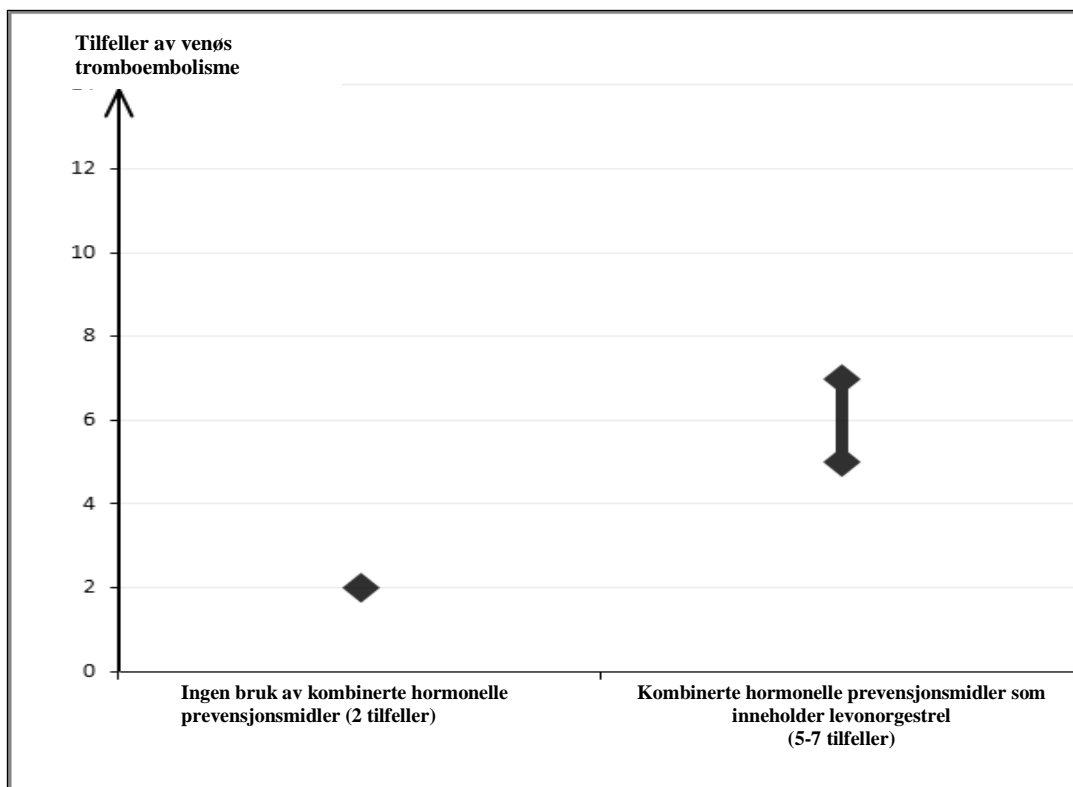
Hos kvinner som ikke bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler og som ikke er gravide, vil cirka 2 av 10 000 utvikle VTE i løpet av ett år. Hos hver enkelt kvinne kan imidlertid risikoen være langt høyere avhengig av underliggende risikofaktorer (se under).

Det er anslått at cirka 6<sup>1</sup> av 10 000 kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel, vil utvikle VTE i løpet av ett år.

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

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

### Antall tilfeller av VTE per 10 000 kvinner i løpet av ett år



Forekomst av tromboser er ekstremt sjeldent rapportert hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler i andre blodkar, f.eks. hepatiske, mesenteriale, renale eller retinale vener og arterier.

### Risikofaktorer for VTE

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

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

**Tabell: Risikofaktorer for VTE**

Risikofaktor	Kommentar
Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) over 30 kg/m <sup>2</sup> )	Risikoen øker betydelig med økende BMI.  Dette er spesielt viktig å ta hensyn til dersom andre risikofaktorer også er til stede.
Langvarig immobilisering, omfattende kirurgi, all kirurgi som omfatter bein eller bekken, nevrokirurgi eller store traumer.  Merk: midlertidig immobilisering, inkludert flyreise >4 timer kan også være en risikofaktor for VTE, spesielt hos kvinner med andre risikofaktorer.	I slike situasjoner anbefales det å seponere bruken av p-piller (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.  Antitrombotisk behandling skal vurderes dersom Oralcon 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 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 den mulige rollen åreknuter og overfladisk tromboflebitt har for oppstart eller forverring av venetrombose.

Den økte risikoen for tromboembolisme ved graviditet og spesielt de første 6 ukene av post-partum-perioden 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 om at hun bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

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, kan merkes i oppreist stilling eller under gange

- økt varmfølelse i det aktuelle beinet. Rød eller misfarget hud på beinet.

Symptomer på lungeemboli kan omfatte:

- plutselig, og uforklarlig kortpustethet eller rask pust
- plutselig hoste som kan være forbundet med hemoptyse
- sterke brystmerter
- alvorlig ørhet eller svimmelhet
- rask eller uregelmessig hjerterytme.

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

Andre tegn på vaskulær okklusjon kan omfatte: plutselige smerter, 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 kombinerte hormonelle prevensjonsmidler kan være forbundet med økt risiko for arteriell tromboembolisme (hjerteinfarkt) eller cerebrovaskulære hendelser (f.eks. transitorisk iskemisk attack, slag). Arterielle tromboemboliske hendelser kan være dødelige.

### **Risikofaktorer for ATE**

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

**Tabell: Risikofaktorer for ATE**

<b>Risikofaktor</b>	<b>Kommentar</b>
Økende alder	Spesielt eldre enn 35 år
Røyking	Kvinner bør rådes til ikke å røyke dersom de ønsker å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner eldre enn 35 år som fortsetter å røyke, bør sterkt oppfordres til å bruke andre prevensjonsmetoder.
Hypertensjon	
Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) over 30 kg/m <sup>2</sup> )	Risikoen øker betydelig med økende BMI. Dette er spesielt viktig å ta hensyn til dersom andre risikofaktorer også er til stede.
Positiv familiehistorie (arteriell tromboembolisme hos søsken eller foreldre, spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50 års alder).	Dersom arvelig predisposisjon mistenkes, skal kvinnen henvises til spesialist for råd før beslutningen om å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler tas.



Migrene	Økt hyppighet eller alvorlighetsgrad av migrene ved bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (som kan være forløper for en cerebrovaskulær hendelse) kan være en grunn til umiddelbar seponering.
Andre medisinske tilstander forbundet med uønskede vaskulære hendelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjerteklaffsykdom og forkammerflimmer, dyslipoproteinemi og systemisk lupus erythematosus.

### **Symptomer på ATE**

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

Symptomer på en cerebrovaskulær hendelse kan omfatte:

- plutselig nummenhet eller svekkelse i ansiktet, armen eller beinet, spesielt på én side av kroppen
- plutselige vanskeligheter med å gå, svimmelhet, tap av balanse eller koordinasjon
- plutselig forvirring, problemer med å snakke eller å forstå
- plutselige problemer med å se på det ene eller begge øynene
- plutselig, alvorlig eller langvarig hodepine uten kjent årsak
- tap av bevissthet eller besvimelse med eller uten anfall.
- Forbigående symptomer antyder at hendelsen er et transitorisk iskemisk angrep (TIA).

Symptomer på hjerteinfarkt kan omfatte:

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

I lys av teratogenitet ved antikoagulant behandling (kumarinderivater), må en annen egnet prevensjonsmetode innledes.

### **Tumorer**

I enkelte epidemiologiske studier er det rapportert om økt risiko for kreft i livmorhalsen hos langtidsbrukere (> 5 år) av kombinasjons-p-piller, men det er fortsatt uenighet om i hvilken grad dette funnet kan tilskrives de konfunderende effektene av seksualvaner og andre faktorer som f.eks. humant papillomavirus (HPV).

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

Ved bruk av de høydose hormonelle kombinasjons-p-pillene (50 µg etinyløstradiol) er risikoen for endometrie- og eggstokkreft redusert. Om dette også gjelder for de lavdose hormonelle kombinasjons-p-pillene er fortsatt ikke bekreftet.

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

### **Andre tilstander**

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

Selv om det er rapportert om små økninger i blodtrykk hos kvinner som bruker kombinasjons-p-piller, er klinisk relevante økninger sjeldne. Dersom det imidlertid utvikles vedvarende klinisk relevant hypertensjon ved bruk av kombinasjons-p-piller, er det viktig at legen seponerer preparatet og behandler hypertensjonen. I egnede tilfeller kan bruken av kombinasjons-p-pillen gjenopptas dersom normotensive verdier oppnås med antihypertensiv behandling.

Følgende tilstander er rapportert å oppstå eller forverres både ved graviditet og bruk av kombinasjons-p-piller, men bevismaterialet for sammenhengen til p-piller er ikke tilstrekkelig:

- gulsott og/eller pruritus relatert til kolestase, dannelse av gallestein, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk-uremisk syndrom, Sydenhams chorea
- herpes gestationis
- hørseltap relatert til otosklerose
- nedstemthet.

Hos kvinner med arvelig angioødem kan eksogene østrogener indusere eller forverre symptomer på angioødem.

Akutte eller kroniske forstyrrelser av leverfunksjonen kan nødvendiggjøre seponering av kombinasjons-p-piller inntil markører for leverfunksjon har returnert til normalt. Tilbakefall av kolestatisk gulsott som første gang inntraff under graviditet eller tidligere bruk av kjønnshormoner, krever at bruken av kombinasjons-p-piller opphører.

Selv om kombinasjons-p-piller kan ha en svak innvirkning på perifer insulinresistens og glukosetoleranse, finnes det ikke dokumentasjon for at det er nødvendig å endre det terapeutiske regimet hos diabetikere som bruker lavdose kombinasjons-p-piller (mindre enn 0,05 mg etinyløstradiol). Diabetikere bør likevel følges nøye ved bruk av kombinasjons-p-piller, spesielt tidlig i behandlingen.

Forverring av endogen depresjon, epilepsi, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt har blitt assosiert med bruk av kombinasjons-p-piller.

Kloasme kan forekomme unntaksvis, spesielt hos kvinner med tidligere kloasme under graviditet. Kvinner med tendens for kloasme bør unngå eksponering for sol eller ultrafiolette stråler under behandling med kombinasjons-p-piller.

### **Nedsatt effekt**

Effekten av kombinasjons-p-piller kan være redusert dersom man f.eks. har unnlatt å ta tablett, ved oppkast eller alvorlig diaré eller ved samtidig inntak av andre medisiner.

### **Nedsatt sykluskontroll**

Alle kombinasjons-p-piller kan gi uregelmessige blødninger (småblødninger eller gjennombruddsblødninger), spesielt i løpet av de første månedene med behandling. Av den grunn er vurdering av uregelmessige blødninger bare hensiktsmessig etter en tilvenningsperiode på omtrent tre sykluser. Dersom uregelmessige blødninger vedvarer eller inntreffer etter tidligere regelmessige sykluser, bør ikke-hormonelle årsaker vurderes, og adekvate diagnostiske tiltak er indisert for å utelukke maligniteter eller graviditet. Disse kan inkludere kyretasje.

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

### **Hjelpestoffer**

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

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukraseisomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

### **Legeundersøkelse/konsultasjon**

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

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

Kvinnen bør informeres om at p-piller ikke beskytter mot HIV-infeksjoner (AIDS) og andre seksuelt overførbare sykdommer.

## **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.

### Farmakodynamiske interaksjoner

Samtidig bruk av legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin, kan øke risikoen for ALAT-økninger (se pkt. 4.3 og 4.4).

Oralconbrukere må derfor bytte til en alternativ prevensjonsmetode (f.eks. prevensjon med kun progestagen eller ikke-hormonelle metoder) før oppstart av behandling med denne legemiddelkombinasjonen. Bruk av Oralcon kan startes igjen 2 uker etter fullført behandling av denne legemiddelkombinasjonen.

### **Effekter av andre legemidler på Oralcon**

Interaksjoner kan forekomme med legemidler som induserer mikrosomale enzymer, noe som kan gi økt clearance av kjønnshormoner og som kan føre til gjennombruddsblødninger og/eller prevensjonssvikt.

*Redusert absorpsjon:* Legemidler som øker gastrointestinal motilitet, for eksempel Metoklopramid, kan redusere absorpsjon av hormoner.

### *Behandling*

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

### *Korttidsbehandling*

Kvinner som behandles med enzyminduserende legemidler bør midlertidig bruke en barrieremetode eller annen prevensjon i tillegg til kombinasjons-p-pillen. Barrieremetoden må benyttes så lenge samtidig behandling med legemidlet pågår og i 28 dager etter at dette er seponert.

Dersom behandlingen med legemidlet fortsetter etter at alle tablettene i pakningen med kombinasjons-p-pillene er tatt, bør neste pakning med kombinasjons-p-piller påbegynnes med én gang uten den vanlige tablettfrie perioden.

### *Langtidsbehandling*

Hos kvinner som får langtidsbehandling med leverenzyminduserende virkestoffer anbefales en annen pålitelig, ikke-hormonell prevensjon.

Følgende interaksjoner er rapportert i litteraturen.

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

Barbiturater, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin, legemidler mot HIV som inneholder ritonavir, nevirapin og efavirenz, og muligens også felbamat, griseofulvin, oksarbazepin, topiramat og preparater som inneholder prikkperikum (johannesurt/*Hypericum perforatum*).

#### *Substanser med ulike effekter på clearance av kombinasjons-p-piller:*

Samtidig administrering av kombinasjons-p-piller med HIV-proteasehemmere og ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere, inkludert kombinasjoner med hemmere av hepatitt C-virus (HCV), kan gi økte eller reduserte plasmakonsentrasjoner av østrogen eller progestiner. I enkelte tilfeller kan nettoeffekten av disse endringene være klinisk relevante.

Forskrivningsinformasjon for HIV/HCV-legemidler som brukes samtidig skal derfor konsulteres for å identifisere mulige interaksjoner og andre relaterte anbefalinger. I tvilstilfeller skal en barrieremetode benyttes i tillegg hos kvinner som får behandling med en proteasehemmer eller en ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer.

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

Klinisk relevans av mulige interaksjoner med enzymhemmere er ukjent.

Samtidig bruk av potente CYP3A4-hemmere kan øke plasmakonsentrasjoner av østrogen, progestogen eller begge.

Det er vist at en etorikoksibdose på 60 – 120 mg/døgn øker plasmakonsentrasjonen av etinyløstradiol 1,4 til 1,6 ganger ved samtidig bruk av en kombinasjons-p-pille med 0,035 mg etinyløstradiol.

### **Effekter av Oralcon på andre legemidler**

P-piller kan påvirke metabolismen til visse andre legemidler. Plasma- og vevskonsentrasjoner kan derfor både øke (f.eks. ciklosporin) og reduseres (f.eks. lamotrigin).

Kliniske data indikerer at etinyløstradiol hemmer clearance av CYP1A2-substrater, noe som medfører en liten (f.eks. teofyllin) eller moderat (f.eks. tizanidin) økning i plasmakonsentrasjonen.

### **Laboratorietester**

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

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Oralcon må ikke brukes under graviditet.

Dersom graviditet inntreffer under bruk av preparatet, skal videre bruk umiddelbar seponeres. Epidemiologiske studier har imidlertid verken vist økt risiko for fødselsdefekter hos barn av kvinner som brukte kombinasjons-p-piller før graviditeten, eller teratogen effekt ved utilsiktet inntak av kombinasjons-p-pillen tidlig i graviditeten.

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

### Amming

Små mengder av antikonsepsjonssteroider og/eller deres metabolitter kan utskilles i morsmelk. Denne mengden kan påvirke spedbarnet.

Amming kan påvirkes av p-pillen, siden den kan redusere mengden, samt endre sammensetningen av morsmelken. Generelt anbefales ikke bruk av kombinasjons-p-piller før kvinnen har sluttet å amme.

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

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

## 4.8 Bivirkninger

### *Sammendrag av sikkerhetsprofilen*

De vanligst rapporterte bivirkningene med kombinasjons-p-piller inneholdende etinyløstradiol/levonorgestrel er kvalme, abdominale smerter, vektøkning, hodepine, nedstemthet, humørsvingninger, brystsmerter og ubehag i brystene. Dette forekommer hos  $\geq 1\%$  til  $< 10\%$  av brukerne.

Alvorlige bivirkninger omfatter arteriell tromboembolisme og venøs tromboembolisme.

### *Bivirkningstabell*

Andre bivirkninger som har blitt rapportert hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler inneholdende etinyløstradiol/levonorgestrel, inkludert Oralcon:

Organklassesystem	Frekvens av bivirkninger		
	Vanlige ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$ til $< 1/100$ )	Sjeldne ( $\geq 1/10000$ til $< 1/1000$ )
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhetsreaksjoner
Psykiatriske lidelser	Nedstemthet, Humørsvingninger	Minsket libido	Økt libido
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Migrene	
Øyesykdommer			Intoleranse overfor kontaktlinser

Karsykdommer			Venous thromboembolisme (VTE), Arteriell thromboembolisme (ATE)
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, Abdominale smerter	Oppkast, Diaré	
Hud- og underhudssykdommer		Utslett ,Urtikaria	Erythema nodosum, Erythema multiforme
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Brystømhet, Brystsmerter	Brystførstørrelse	Brystsekresjon, Vaginalsekresjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Væskeretensjon	
Undersøkelser	Vektøkning		Vekttap

\* Den mest hensiktsmessige MedDRA (versjon 7.0) terminologien er brukt for å beskrive en bestemt bivirkning. Synonymer eller relaterte forhold er ikke oppført, men bør også tas hensyn til.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

En økt risiko for arterielle og venøse trombose- og tromboemboli komplikasjoner, inkludert hjerteinfarkt, slag, transitorisk iskemisk attack, venøs trombose og lungeemboli er observert hos kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, som beskrevet mer detaljert i pkt. 4.4.

Bivirkninger som forekommer med svært lav frekvens eller med forsinkede symptomer som anses å være relatert til denne gruppen av kombinasjons-p-piller er presentert nedenfor (se også pkt. 4.3 og 4.4):

#### *Tumorer*

- Brystkreft diagnostiseres noe hyppigere hos kvinner som bruker p-piller. Ettersom brystkreft er sjelden hos kvinner under 40 år er økningen liten sammenlignet med den totale risikoen for å få brystkreft. Det er ukjent hvorvidt denne forskjellen skyldes bruk av kombinasjons-p-pillen som sådan.
- Levertumorer (benigne eller maligne)

#### *Andre sykdommer*

- Økt risiko for pankreatitt hos kvinner med hypertriglyseridemi
- Venøs tromboembolisk sykdom
- Arteriell tromboembolisk sykdom
- Hypertensjon
- Forekomst eller forverring av tilstander hvor assosiasjon med kombinasjons-p-piller ikke er konkluderende: porfyri, systemisk lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhams chorea, hemolytisk uremisk syndrom, gulsott og/eller pruritus relatert til kolestase, dannelse av gallestein, hørseltap relatert til otosklerose
- Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt
- Hos kvinner som er arvelig predisponert for angioødem kan eksogent tilførte østrogener indusere eller forverre symptom på angioødem.
- Nedsatt leverfunksjon

- Endringer i perifer insulinresistens
- Kloasme

#### *Interaksjoner*

Gjennombruddsblødninger og/eller nedsatt prevensjonseffekt kan oppstå som følge av interaksjoner med andre legemidler (enzyminduktorer) og orale prevensjonsmidler (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](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

### **4.9 Overdosering**

Det har ikke vært rapportert om alvorlig skadelige effekter av overdose. Symptomer som kan forekomme er: kvalme, oppkast og, hos unge jenter, små vaginalblødninger. Det finnes ingen antidot og behandlingen bør være symptomatisk.

## **5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Hormonelle antikonseptiva til systemisk bruk, progestogener og østrogener, faste kombinasjoner, ATC-kode: G03A A07.

Den preventive effekten av kombinasjons-p-piller er basert på et samspill av ulike faktorer. De viktigste av disse faktorene er hemming av eggøsning og endringer i cervikal slimhinnene.

Total Pearl-indeks (metodesvikt + brukerfeil): 0,59 (øvre tosidig 95 % konfidensgrense: 0,85).

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

#### Levonorgestrel (150 mikrogram)

##### *Absorpsjon*

Oralt administrert levonorgestrel absorberes raskt og fullstendig. Maksimal serumkonsentrasjon på ca. 3 ng/ml nås innen ca. 1 time etter administrasjon av levonorgestrel 0,15 mg /etinylostradiol 0,03 mg. Levonorgestrel er nesten 100 % biotilgjengelig. Total plasmakonsentrasjon er i stor grad avhengig av SHBG-konsentrasjonen.

##### *Distribusjon*

Levonorgestrel bindes til serumalbumin og kjønnshormonbindende globulin (SHBG). Kun 1,1 % av total serumkonsentrasjon av legemidlet er tilstede som fritt steroid, ca. 65 % bindes spesifikt til SHBG og ca. 30 % bindes ikke-spesifikt til albumin. Den etinylostradiol-induserte økningen i SHBG influerer andelen levonorgestrel som bindes til serumproteiner resulterende i en økning i SHBG-bundet fraksjon og en reduksjon i albumin-bundet fraksjon. Tilsynelatende distribusjonsvolum av levonorgestrel er ca. 129 l etter en enkelt dose.

Omtrent 0,1 % av maternal dose kan overføres til barnet med morsmelken.

##### *Biotransformasjon*

Levonorgestrel metaboliseres fullstendig via kjente mekanismer for stereoidmetabolisme. Levonorgestrel metaboliseres i høy grad. De viktigste metabolismeveiene er reduksjon av  $\Delta^4$ -3-oksogruppen og hydroksylering i posisjon 2 $\alpha$ , 1 $\beta$  og 16 $\beta$ , etterfulgt av konjugering. I tillegg er CYP3A4 involvert i den oksidative metabolismen av levonorgestrel, men in vitro-data indikerer at denne metabolismeveien er mindre relevant enn reduksjon og konjugering.

Serum-clearance er ca. 1,3-1,6 ml/min/kg.

#### *Eliminasjon*

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

#### *Steady state*

Etter daglig inntak av levonorgestrel 0,15 mg /etinyløstradiol 0,03 mg stiger serumnivået av levonorgestrel til ca. fire ganger utgangsmengden og når likevektsforhold i løpet av andre halvdel av en behandlingssyklus. Levonorgestrels farmakokinetikk påvirkes av SHBG-nivået som er økt ved bruk av østradiol. Denne effekten fører til at clearance-raten reduseres litt ved steady state.

#### Etinyløstradiol (30 mikrogram)

#### *Absorbsjon*

Oralt administrert etinyløstradiol absorberes raskt og fullstendig. Maksimal serumkonsentrasjon på ca. 100 pg/ml nås innen 1-1,5 timer etter inntak av levonorgestrel 0,15 mg /etinyløstradiol 0,03 mg. Under legemiddelabsorbsjon og førstepassasje gjennom lever metaboliseres etinyløstradiol i utstrakt grad, resulterende i en gjennomsnittlig oral biotilgjengelighet på ca. 45 % med en stor interindividuell variasjon på 20-65 %.

#### *Distribusjon*

Etinyløstradiol bindes i utstrakt grad ikke-spesifikt til serumalbumin (ca. 98 %) og induserer en økning i serumkonsentrasjonen av SHBG. Et tilsynelatende distribusjonsvolum på ca. 5 l/kg er rapportert. Hos kvinner med fulleblert amming kan ca. 0,02 % av maternal dose overføres til barnet med morsmelken.

#### *Biotransformasjon*

Etinyløstradiol undergår signifikant første passasje-metabolisme i tarm og lever. Etinyløstradiol og dets oksidative metabolitter konjugeres primært med glukuronid eller sulfat. Clearance-raten er rapportert å være ca. 5 ml/min/kg.

*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 disposisjonsfaser karakterisert ved halveringstider på henholdsvis ca. én time og 20 timer.

Uendret legemiddel skilles ikke ut. Etinyløstradiolmetabolittene utskilles via urin og galle i et forhold på 4:6, halveringstiden er ca. én dag.

#### *Steady state*

Etinyløstradiols plasmakonsentrasjon ved steady state, oppnådd etter 5 doser er ca. 40 % høyere enn etter enkeltdosering. Etinyløstradiol induserer leversyntesen av kjønnshormonbindende globulin (SHBG). Ved inntak av 30 mikrogram etinyløstradiol øker plasmakonsentrasjonen av SHBG fra 70 til 200 nmol/l.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet.

Det bør imidlertid bemerkes at kjønnshormoner kan stimulere vekst av visse hormonavhengige vev og tumorer.



## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Maisstivelse

Talkum

Povidon

Magnesiumstearat

#### Drasjering

Sukrose

Talkum

Kalsiumkarbonat

Povidon

Glyserol

Makrogol 6000

Titandioksid (E171)

Karnubavoks

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25°C.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Tablettene er pakket i blisterpakninger av PVC/PVd/Aluminium.

Pakningsstørrelser: 21 (1x21), 63 (3x21), 126 (6x21) og 273 (13x21) drasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

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

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

CampusPharma AB

Karl Gustavsgatan 1A

SE-411 25 Göteborg

Sverige

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

08-6015

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstilltelse: 24.06.2010

Dato for siste fornyelse: 17.12.2014

**10. OPPDATERINGSDATO**

04.02.2019