

1. LEGEMIDLETS NAVN

Amorina 0,250 mg/0,035 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 0,250 mg norgestimat og 0,035 mg etinyløstradiol.

Hjelpestoff med kjent effekt

Laktose 86 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Blå, rund, bikonveks tablett påtrykt "C 250" på begge sider. Tablettene har en diameter på 6,35 mm (6,25–6,45 mm) og en tykkelse på 2,5 mm (2,0–3,0 mm).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Antikonsepsjon.

Beslutningen om å forskrive Amorina må vurdere den enkelte kvinnes nåværende risikofaktorer, spesielt risikofaktorer for venøs tromboembolisme og hvordan risikoen for venøs tromboembolisme med Amorina er sammenlignet med andre kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Bruksanvisning for Amorina

Tabletten skal tas hver dag til omtrent samme tid. Tablettene tas om nødvendig med litt væske og i den rekkefølgen som er angitt på blisterbrettet. Det skal tas én tablett daglig i 21 etterfølgende dager. Etter 7 tablettfrie dager startes et nytt brett. I løpet av de tablettfrie dagene inntreer det vanligvis en bortfallsblødning. Blødningen begynner normalt 2-3 dager etter inntak av den siste tabletten og er kanskje ikke avsluttet når man begynner på neste brett.

Hvordan begynne behandling med Amorina

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

Tablettinntaket skal begynne på den første dagen i kvinnens naturlige menstruasjonssyklus (det vil si menstruasjonsblødningens første dag).

- Det er mulig å starte inntaket på dag 2-5, men i så tilfelle anbefales det å bruke en tilleggsprevensjon de første 7 dagene av første syklus.

Overgang fra en prevensjon av kombinasjonstypen (perorale kombinasjons-p-piller, vaginalring eller p-plaster)

Kvinnen bør helst starte behandlingen med Amorina dagen etter den siste aktive tablett (den siste tablett som inneholder virkestoff) og senest dagen etter den tablettfrie perioden eller etter at siste placebotablett er tatt for den tidligere prevensjonsmetoden av kombinasjonstypen. Hvis det er brukt en vaginalring eller et p-plaster, skal kvinnen helst begynne å bruke Amorina samme dag som dette fjernes, men senest på tidspunktet for neste anvendelse.

Overgang fra en metode som kun inneholder progestogen (minipille, injeksjonspreparat, implantat) eller fra et intrauterint system, som frigjør progestogen (hormonspiral)

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 skal i alle tilfeller anbefales å benytte en annen tilleggsprevensjon (barrieremetoden) de første 7 dagene av behandlingen.

Etter abort i første trimester

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

Etter fødsel eller abort i andre trimester

Det anbefales å starte behandlingen dag 21 til 28 etter fødsel eller abort i andre trimester. Hvis behandlingen startes senere, anbefales det å bruke annen prevensjon i tillegg de første 7 dagene. Hvis samleie allerede har skjedd, må graviditet utelukkes før behandlingen med kombinasjons-p-pillene starter, eller må kvinnen vente med å bruke legemiddelet til den første menstruasjonen inntreffer. For kvinner som ammer, se pkt 4.6.

Hvis tablettene ikke tas til riktig tid

Hvis tablettene tas **mindre enn 12 timer for sent**, reduseres ikke antikonsepsjonsbeskyttelsen.

Kvinnen skal da ta tablett så snart hun husker det. De andre tablettene skal tas til vanlig tid.

Hvis tablettene tas **mer enn 12 timer for sent**, kan dette redusere antikonsepsjonsbeskyttelsen.

Følgende to grunnregler gjelder hvis tablettene ikke tas til riktig tid:

1. Intaket av tablettene må aldri avbrytes i mer enn 7 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

Den siste tablett som ikke er tatt til riktig tid, skal tas så snart kvinnen husker det, selv om dette innebærer å ta to tabletter samtidig. Deretter skal resten av tablettene tas til vanlig tid. I tillegg må annen prevensjon, f.eks. kondom, brukes de neste 7 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 faren for graviditet.

• Uke 2

Den siste tablett som ikke er tatt til riktig tid, skal tas så snart kvinnen husker det, selv om dette innebærer å ta to tabletter samtidig. Deretter skal resten av tablettene tas til vanlig tid. Under forutsetning av at tablettene er tatt riktig i de 7 dagene før den første glemte tablett, er annen prevensjon ikke nødvendig. Hvis kvinnen har glemt å ta mer enn én tablett, må hun 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 tablettinntaket kan man 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 tablett. Hvis dette ikke er tilfellet, må kvinnen følge det første av disse to alternativene og i tillegg bruke annen beskyttelse de neste 7 dagene.

1. Den siste tablett som ikke er tatt til riktig tid, skal tas så snart kvinnen husker det, selv om dette innebærer å ta to tabletter samtidig. Deretter skal resten av tablettene tas til vanlig tid. Det neste brettet må påbegynnes så snart det gjeldende brettet er slutt, det vil si at brettene må tas rett etter hverandre. Det er lite sannsynlig at det inntre en bortfallsblødning før slutten på det andre brettet, men sporblødninger eller gjennombruddsblødninger kan inntre de dagene tablettene tas.
2. Kvinnen kan også rådes til å avbryte tabletttakingen fra det gjeldende brett. Hvis dette er tilfellet, skal det være en tablettfri periode på inntil 7 dager, inkludert dagene hun glemte å ta tablettene, deretter fortsetter hun med neste brett.

Hvis kvinnen har glemt å ta tabletter og deretter ikke har noen bortfallsblødning i den første normale tablettfrie perioden, må muligheten for graviditet vurderes.

Hvordan utsette en menstruasjonsblødning

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

For å få menstruasjonen en annen dag i uken enn den vanlige kan den kommende tablettfrie perioden forkortes med så mange dager som ønskelig. Jo kortere intervallet er, desto større er faren for at det ikke vil inntre en bortfallsblødning, og at det vil inntre en gjennombruddsblødning og sporblødning i løpet av det etterfølgende brettet (på samme måte som ved utsettelse av en menstruasjonssyklus).

Råd ved gastrointestinale forstyrrelser

Alvorlige gastrointestinale forstyrrelser (f.eks. oppkast eller diaré) kan føre til ufullstendig absorpsjon, og annen prevensjon bør derfor benyttes. Ved oppkast i løpet av de første 3-4 timene etter inntak av tablettene bør en ny tablett (erstatningstablett) tas så snart som mulig. Den nye tablettene bør tas i løpet av 12 timer etter den opprinnelige tablettene skulle vært inntatt. Hvis det har gått mer enn 12 timer, gjelder samme retningslinjer som ved tabletter som ikke tas til riktig tid (se pkt. 4.2 Hvis tablettene ikke tas til riktig tid). Hvis kvinnen ikke ønsker å endre det normale tabletttakingsprogrammet, må hun ta de(n) ekstra tablett(e) fra et annet brett.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dette legemidlet er ikke indisert til postmenopausale kvinner.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av norgestimat og etinyløstradiol hos ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral

Amorina kan tas med eller uten mat, om nødvendig med litt vann.

4.3 Kontraindikasjoner

Kombinerte hormonelle prevensjonsmidler skal ikke brukes ved følgende tilstander. Hvis noen av disse tilstandene skulle inntre for første gang under bruken av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, seponeres behandlingen straks.

- Forekomst av eller risiko for venøs tromboembolisme
 - venøs tromboembolisme – nåværende venøs tromboembolisme (på antikoagulerende midler) eller tidligere (f.eks. dyp venøs trombose eller lungeemboli)
 - kjent arvelig eller tilegnet predisposisjon for venøs tromboembolisme, for eksempel APC-resistens (inkludert Faktor V Leiden), antitrombin-III-mangel, protein C-mangel, protein S-mangel
 - omfattende kirurgi med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4)
 - en høy risiko for venøs tromboembolisme på grunn av tilstedeværelsen av flere risikofaktorer (se pkt. 4.4)
- Forekomst av eller risiko for arteriell tromboembolisme
 - arteriell tromboembolisme – nåværende arteriell tromboembolisme, tidligere arteriell tromboembolisme (f.eks. myokardinfarkt) eller prodromal tilstand (f.eks. angina pectoris)
 - cerebrovaskulær sykdom – nåværende slag, tidligere slag eller prodromal tilstand (f.eks. transitorisk iskemisk attack TIA)
 - kjent arvelig eller tilegnet predisposisjon for arterielle tromboembolisme, for eksempel hyperhomocysteinemi og antifosfolipidantistoffer (antikardiolipinantistoffer, lupusantikoagulanter)
 - tidligere migræne 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
- nåværende eller tidligere alvorlig leversykdom så lenge leverfunksjonsverdiene ikke er normalisert
- tidligere eller nåværende levertumorer (god- eller ondartede)
- kjente eller mistenkte maligniteter i kjønnsorganer eller bryster, hvis de påvirkes av kjønns hormoner
- endometriehyperplasi
- ikke-diagnostisert vaginal blødning
- kolestatisk gulsott under graviditet, eller gulsott ved tidligere bruk av p-piller
- hjerteklaffsykdom med komplikasjoner
- nåværende eller tidligere pankreatitt, hvis forbundet med alvorlig hypertriglyseridemi
- kjent eller mistenkt graviditet
- overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- samtidig bruk av legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir, legemidler som inneholder glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (se pkt. 4.5)
- samtidig bruk av traneksamsyre

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

Hvis noen av tilstandene/risikofaktorene som er nevnt over, er til stede, må Amorina egnethet diskuteres med kvinnen.

Ved forverring eller første forekomst av noen av disse tilstandene eller risikofaktorer skal kvinnen kontakte legen sin. Legen skal da avgjøre om bruk av Amorina skal seponeres.

Risiko ved venøs tromboembolisme

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

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

Det er anslått at cirka 6¹ av 10 000 kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel vil utvikle venøs tromboembolisme i løpet av ett år.

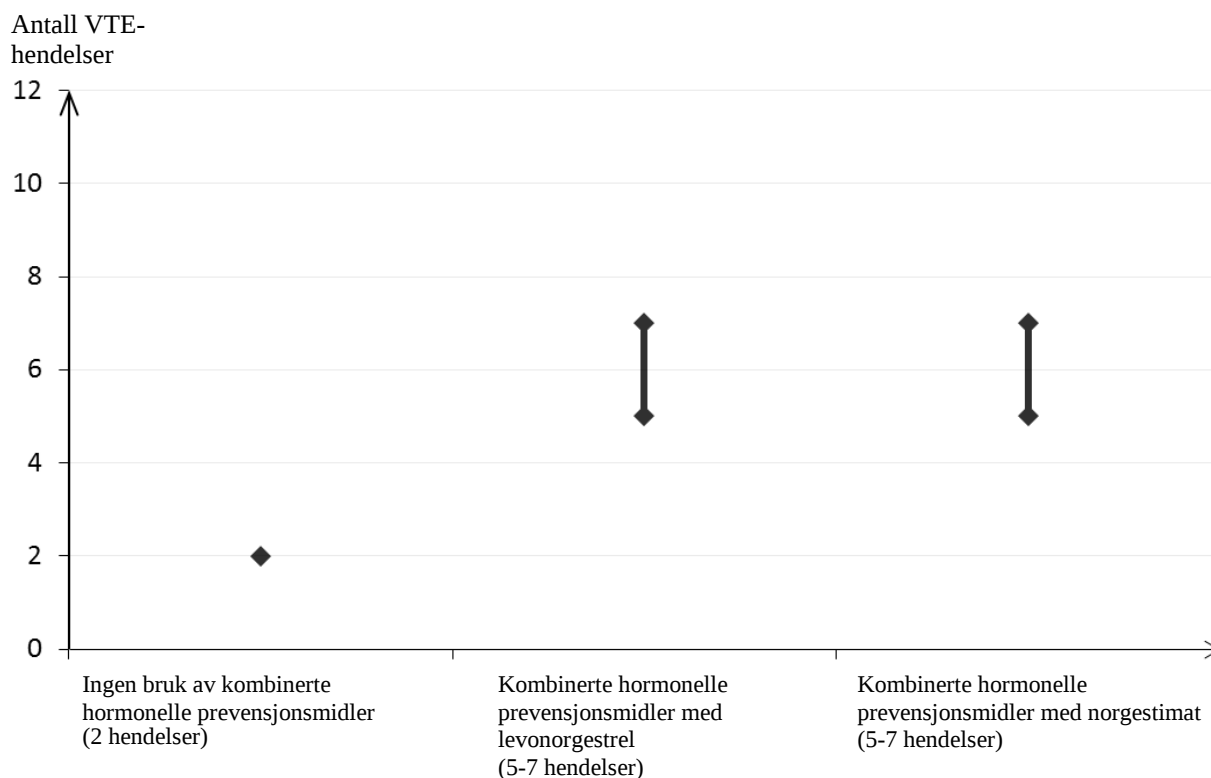
Gjeldende dokumentasjon antyder at risikoen for venøs tromboembolisme ved bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder norgestimat tilsvarer risikoen for kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel.

Antall tilfeller av venøs tromboembolisme 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.

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

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



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

Risikofaktorer for venøs tromboembolisme

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

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

Tabell: Risikofaktorer for venøs tromboembolisme	
Risikofaktor	Kommentar
Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) over 30 kg/m ²)	Økt BMI gir vesentlig økt risiko. Dette er spesielt viktig å vurdere dersom andre risikofaktorer også er til stede.
Langvarig immobilisering, omfattende kirurgi, all kirurgi som omfatter bein eller bekken, nevrokirurgi eller store traumer	I slike situasjoner anbefales det å seponere bruk av plaster/p-pille/ring (minst 4 uker før eventuell elektiv kirurgi) og ikke gjenoppta bruk før 2 uker etter fullstendig remobilisering. Andre prevensjonsmetoder skal brukes for å unngå utilsiktet graviditet.

Merk: midlertidig immobilisering, inkludert flyreise >4 timer kan også være en risikofaktor for venøs tromboembolisme, spesielt hos kvinner med andre risikofaktorer	Antitrombotisk behandling skal vurderes dersom Amorina ikke er seponert i forkant.
Positiv familiehistorie (venøs tromboembolisme hos søsken eller foreldre spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50 års alder)	Dersom arvelig predisposisjon mistenkes, skal kvinnen henvises til spesialist for råd før beslutningen om å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler tas
Andre medisinske tilstander forbundet med venøs tromboembolisme	Kreft, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk-uremisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarm sykdom (Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt) og sigdcellesykdom
Høy alder	Spesielt eldre enn 35 år

Det er ikke enighet om hvorvidt den mulige rollen åreknuter og overfladisk tromboflebitt har i forbindelse med forverring av venøs trombose.

Økt risiko for tromboembolisme ved graviditet og spesielt de første seks ukene av barselstiden må vurderes (for informasjon om "Graviditet og amming" se pkt. 4.6).

Symptomer på venøs tromboembolisme (dyp venøs trombose og lungeemboli)

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

Symptomer på dyp venøs trombose kan omfatte:

- unilateral hevelse i beinet og/eller foten eller langs en vene i beinet
- smerte eller ømhet i beinet som 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
- sterk brystsmerte
- alvorlig, lett hodepine eller svimmelhet
- rask eller uregelmessig hjerterytme.

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

Andre tegn på vaskulær okklusjon kan omfatte: plutselig smerte, hevelse og lett blå misfarging av en ekstremitet.

Dersom okklusjon forekommer i øyet, kan symptomene strekke seg fra tåkesyn uten smerter til utvikling av synstap. I enkelte tilfeller kan synstap oppstå nesten umiddelbart.

Risiko for arteriell tromboembolisme

Epidemiologiske studier har vist at bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler kan være forbundet med økt risiko for arteriell tromboembolisme (myokardinfarkt) eller cerebrovaskulære hendelser (f.eks. transitorisk iskemisk angrep, slag). Arteriell tromboembolisme hendelser kan være

dødelig.

Risikofaktorer for arteriell tromboembolisme

Hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler øker risiko for arterielle tromboemboliske komplikasjoner eller en cerebrovaskulær hendelse dersom risikofaktorer (se tabell) er til stede.

Amorina er kontraindisert dersom en kvinne har én alvorlig risikofaktor eller flere risikofaktorer for arteriell tromboembolisme som gir henne høy risiko for arteriell trombose (se pkt. 4.3). Dersom en kvinne har flere enn én risikofaktor, er det mulig at den økte risikoen er større enn summen av enkeltfaktorene – i slike tilfeller bør totalrisiko vurderes. Dersom nytte-risikobalansen anses å være negativ, skal ikke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler forskrives (se pkt. 4.3).

Tabell: Risikofaktorer for arteriell tromboembolisme	
Risikofaktor	Kommentar
Høy alder	Spesielt eldre enn 35 år
Røyking	Kvinner bør rådes til ikke å røyke dersom de ønsker å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner over 35 år som fortsetter å røyke, bør sterkt oppfordres til å bruke andre prevensjonsmetoder.
Hypertensjon	
Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) over 30 kg/m ²)	Økt BMI gir vesentlig økt risiko Dette er spesielt viktig å vurdere dersom andre risikofaktorer også er til stede
Positiv familiehistorie (arteriell tromboembolisme hos søsken eller foreldre, spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50 års alder).	Dersom arvelig predisposisjon mistenkes, skal kvinnen henvises til spesialist for råd før beslutningen om å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler tas
Migrene	Økt hyppighet eller alvorlighetsgrad av migrene under bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (som kan være prodormal for en cerebrovaskulær hendelse) kan være en grunn til umiddelbar seponering
Andre medisinske tilstander forbundet med negative vaskulære hendelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjerteklaffsykdom og forkammerflimmer, dyslipoproteinemi og systemisk lupus erythematosus.

Symptomer på arteriell tromboembolisme

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

Symptomer på cerebrovaskulær hendelse kan omfatte:

- plutselig nummenhet eller svekkelse i ansiktet, armen eller beinet, spesielt på én side av kroppen
- plutselige vanskeligheter med å gå, svimmelhet, tap av balanse eller koordinasjon
- plutselig forvirring, problemer med å snakke eller å forstå
- plutselige problemer med å se på det ene eller begge øynene
- plutselig, alvorlig eller langvarig hodepine uten kjent årsak
- tap av bevissthet eller besvimelse med eller uten anfall.

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

Symptomer på myokardinfarkt kan omfatte:

- smerte, ubehag, følelse av trykk, tyngde, press eller fullhet i brystet, armen eller under brystbeinet
- ubehag som stråler til ryggen, kjeven, halsen, armen, magen
- følelse av å være mett, ha fordøyelsesproblemer eller kvelningsfølelse

- svette, kvalme, oppkast eller svimmelhet
- ekstrem svekkelse, angst eller kortpustethet
- raske eller uregelmessige hjerteslag.

Leveradenomer

I sjeldne tilfeller er det rapportert om godartede levertumorer, og enda sjeldnere om ondartede levertumorer hos kvinner som bruker perorale kombinasjons-p-piller. I isolerte tilfeller har disse tumorene ført til livstruende intraabdominale blødninger. En levertumor må vurderes i den differensielle diagnosen hvis alvorlig smerte i øvre abdomen, forstørrelse av leveren eller tegn på intraabdominal blødning forekommer hos kvinner som tar en peroral kombinasjons-p-pille.

Brystkreft

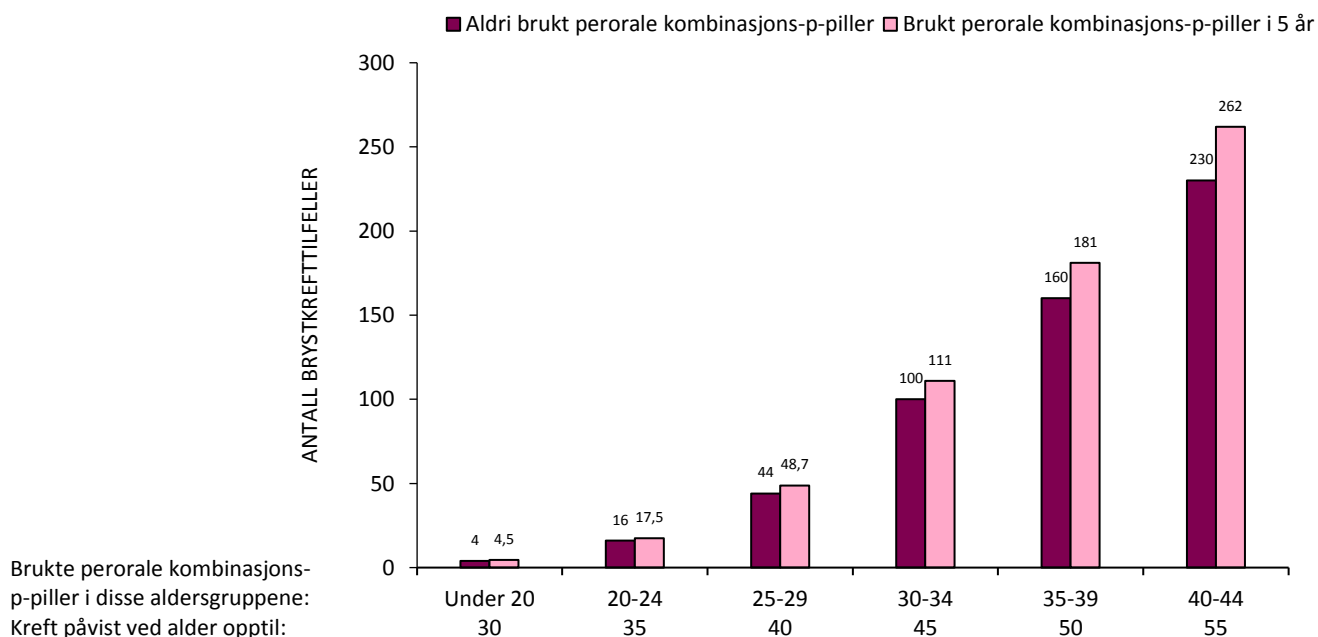
En metaanalyse fra 54 epidemiologiske studier har rapportert at det er en noe økt relativ risiko ($RR = 1,24$) for å få diagnostisert brystkreft hos kvinner som bruker perorale kombinasjons-p-piller. Det observerte mønsteret for økt risiko kan skyldes at brystkreft diagnostiseres tidligere hos kvinner som bruker en peroral kombinasjons-p-pille, de biologiske virkningene av den perorale kombinasjons-p-pillen eller en kombinasjon av begge disse faktorene. Brystkreft som er diagnostisert hos kvinner som bruker p-piller, virker å være mindre klinisk fremskreden enn kreft diagnostisert hos kvinner som aldri har brukt p-piller.

Siden brystkreft forekommer sjelden hos kvinner under 40 år, er det noe større antallet brystkreftdiagnoser hos kvinner som bruker eller nettopp har brukt en peroral kombinasjons-p-pille, lite i forhold til den generelle risikoen for brystkreft (se søylediagram).

Den viktigste risikofaktoren for brystkreft hos brukere av kombinasjonspiller er kvinnens alder ved seponering av kombinasjonspiller; jo eldre hun er, jo større er risikoen for en brystkreftdiagnose. Varigheten av bruken er mindre viktig, og den økte risikoen forsvinner gradvis i løpet av 10 år etter avsluttet bruk av den perorale kombinasjons-p-pillen, slik at risikoen tilsynelatende ikke er økt etter 10 år.

Den mulig økte risikoen for brystkreft skal diskuteres med brukeren og avveies mot fordelene ved kombinasjonspiller, tatt i betraktning holdepunkter for at de reduserer risikoen for visse andre krefttyper (f.eks. ovarie- og endometriekreft) betydelig.

Anslått kumulativt antall brystkrefttilfeller per 10 000 kvinner diagnostisert i løpet av 5 års bruk og inntil 10 år etter avsluttet bruk av perorale kombinasjons-p-piller, sammenlignet med antall brystkrefttilfeller diagnostisert hos 10 000 kvinner som aldri hadde brukt perorale kombinasjons-p-piller



Cervikalcancer

I noen epidemiologiske studier er det rapportert om økt risiko for cervikalcancer ved langtidsbruk (> 5 år) av perorale kombinasjons-p-piller. Men det er fortsatt kontroversielt hvorvidt disse funnene kan relateres til seksuell atferd eller andre faktorer, f.eks. HPV (humant papilloma virus).

Andre tumorer

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

- Kvinner med hypertriglyseridemi eller med en familiær historie for dette, kan ha økt risiko for pankreatitt ved bruk av perorale kombinasjons-p-piller.
- Selv om det er rapportert om små økninger i blodtrykket hos mange kvinner som tar perorale kombinasjons-p-piller, er klinisk relevante tilfeller sjeldne. Det er ikke fastslått noen sammenheng mellom klinisk hypertensjon og bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Hvis konstant økt blodtrykk eller en klinisk signifikant økning i blodtrykket ikke responderer adekvat på blodtrykkssenkende behandling hos kvinner med preeksisterende hypertensjon, må bruken av perorale kombinasjons p-piller seponeres. Der det vurderes som egnet, kan bruken av perorale kombinasjons p-piller gjenopptas hvis normotensive verdier kan oppnås med behandling mot hypertensjon.
- Det er rapportert at følgende tilstander kan forekomme eller forverres ved både graviditet og bruk av perorale kombinasjons-p-piller, men en sammenheng med bruken av perorale kombinasjons-p-piller er ikke påvist: Gulsott og/eller pruritus relatert til kolestase, gallesteiner, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk uremisk syndrom, Sydenhams chorea, herpes gestationis, otosklerose-relatert hørselstap.

- Eksogene østrogener kan indusere eller forverre symptomer på arvet og ervervet angioødem.
- Nedstemthet og depresjon er velkjente bivirkninger ved bruk av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.8). Depresjon kan være alvorlig og er en velkjent risikofaktor for selvmordsrelatert atferd og selvmord. Kvinner skal rådes til å kontakte lege ved humørendringer og depressive symptomer, selv kort tid etter oppstart av behandlingen.
- Akutt eller kronisk forstyrrelse av leverfunksjon kan kreve at behandlingen med kombinasjons-p-pillen avbrytes inntil leverfunksjonsverdiene blir normale igjen. Etter hepatitt bør det gå minst tre måneder etter normalisering av leverfunksjonsverdiene før kombinerte hormonelle prevensjonsmidler brukes. Tilbakevending av av kolestatisk gulsott som tidligere har forekommet under graviditet, eller ved tidligere bruk av kjønnshormoner, krever at bruken av perorale kombinasjons p-piller avbrytes. Galleblæresykdom, inkludert kolecystitt og gallestein, har vært forbundet med bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.
- Selv om perorale kombinasjons-p-piller kan ha en innvirkning på perifer insulinresistens og glukosetoleranse, finnes det ikke bevis for at det er nødvendig å endre den terapeutiske behandlingen hos diabetikere som bruker lavdose kombinasjons-p-piller (som inneholder <0,05 mg etinyløstradiol). Diabetikere må imidlertid stå under streng legekontroll, særlig i begynnelsen av behandlingen med perorale kombinasjons p-piller.
- Forverring av epilepsi, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt har vært forbundet med bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.
- Kloasme kan forekomme, særlig hos kvinner som tidligere har hatt chloasma gravidarum. Kvinner med tendens til kloasme bør unngå sollys og ultrafiolett stråling når de tar perorale kombinasjons-p-piller.

All denne informasjonen bør tas hensyn til ved forskrivning av dette kombinerte hormonelle prevensjonsmidlet. Ved rådgivning med hensyn til valg av prevensjonsmetode(r) skal det tas hensyn til all ovennevnt informasjon.

Medisinsk undersøkelse/konsultasjon

Før igangsetting eller gjenopptak av Amorina skal det foretas en fullstendig medisinsk anamnese (inkludert familiehistorie) og graviditet skal 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 kvinnen oppmerksom på informasjonen om venøs og arteriell trombose, inkludert risiko ved bruk av Amorina sammenlignet med andre kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, symptomer på venøs tromboembolisme og arteriell tromboembolisme, kjente risikofaktorer og tiltak dersom trombose mistenkes.

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

Kvinnen bør informeres om at hormonelle prevensjonsmidler ikke gir beskyttelse mot HIV-infeksjoner (AIDS) og andre seksuelt overførbare sykdommer.

Redusert effektivitet

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

Uregelmessige blødninger

Med alle perorale kombinasjons-p-piller kan uregelmessige blødninger (sporblødning eller gjennombruddsblødninger) forekomme, særlig i løpet av de første månedene preparatet tas. Derfor er vurderingen av eventuelle uregelmessige blødninger kun nyttig etter en tilpasningsperiode på ca. tre menstruasjonsykluser.

Hvis uregelmessige blødninger vedvarer eller inntreffer etter menstruasjonssykluser som før var regelmessige, må det vurderes om ikke-hormonelle faktorer kan være årsaken, og ondartede sykdommer eller graviditet må utelukkes. Utskraping kan også komme på tale.

Hos noen kvinner kan bortfallsblødningen utebli i løpet av den tablettfrie perioden. Hvis perorale kombinasjons p-piller tas i henhold til retningslinjene beskrevet i pkt. 4.2, er det lite sannsynlig at kvinnen er gravid. Hvis perorale kombinasjons p-piller ikke er tatt i henhold til disse retningslinjene før den første uteblitte bortfallsblødningen eller ved to uteblitte bortfallsblødninger, må graviditet utelukkes før bruken av preparatet fortsettes.

Hjelpestoffer

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Merk: Foreskrivningsinformasjonen skal konsulteres for å identifisere mulige interaksjoner ved samtidig medikamentbruk.

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 Amorina skal derfor bytte til en alternativ prevensjonsmetode (f.eks. prevensjonsmiddel med kun progestogen eller ikke-hormonell metode) før oppstart med disse kombinasjonsregimene. Behandlingen med Amorina kan starte opp igjen 2 uker etter at behandlingen med disse kombinasjonsregimene er avsluttet.

Andre legemidlers effekt på Amorina

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

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 de aktive tablettene i brettet med kombinasjons-p-pillene er tatt, bør neste brett med kombinasjons-p-piller startes med én gang uten den vanlige tablettfrie perioden.

Langtidsbehandling

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

Det er rapportert om følgende interaksjoner i faglitteraturen.

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 og legemidlene ritonavir, nevirapin og efavirenz mot hiv, og muligens også felbammat, griseofulvin, oksarbazepin, topiramat og plantebaserte legemidler som inneholder prikkperikum (*Johannesurt/Hypericum perforatum*).

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

Samtidig administrering av kombinasjons-p-piller med hov-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):

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

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

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

Effekter av Amorina på andre legemidler

Kombinasjons-p-piller kan påvirke metabolismen av andre virkestoffer. Dermed kan plasma- og vevskonsentrasjoner enten økes (f.eks. ciklosporin) eller reduseres (f.eks. lamotrigin).

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

Laboratorieundersøkelser

Bruken av antikonsepsjonssteroider kan innvirke på resultatet av visse laboratorieundersøkelser, inkludert biokjemiske parametere for leverfunksjon, skjoldbruskkjertelfunksjon, binyre- og nyrefunksjon, plasmanivåer for (transport-)proteiner, f.eks. kortikosteroidbindende globulin og lipid/lipoprotein-fraksjoner, parametere for karbohydratmetabolisme og parametere for koagulasjon og fibrinolyse. Endringene ligger vanligvis innenfor det normale laboratorieområdet.

Serumfolatnivået kan reduseres ved bruk av p-piller. Dette kan være av klinisk signifikans dersom en kvinne blir gravid kort tid etter seponering av p-piller.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Hvis graviditet inntreffer under bruk av Amorina skal behandlingen umiddelbart avsluttes. De fleste epidemiologiske studier har verken vist forhøyet risiko for medfødte misdannelser hos barn født av kvinner som brukte etinyløstradiolholdige kombinasjons-p-piller før graviditeten, eller teratogen effekt hvis etinyløstradiolholdige kombinasjons-p-pillen av vanvare var tatt tidlig i graviditeten. Økt risiko for venøs tromboembolisme i løpet av post partum-perioden bør tas i betraktning når bruk av Amorina gjenopptas etter fødsel (se pkt. 4.2 og 4.4).

Amming

Perorale kombinasjons-p-piller kan innvirke på morsmelken, idet de kan redusere mengden av og endre sammensetningen på melken. Derfor bør bruk av slike preparater vanligvis ikke anbefales før kvinnen har sluttet å amme. Små mengder med antikonsepsjonssteroider og/eller deres metabolitter kan utskilles med melken i løpet av bruken av perorale kombinasjons p-piller. Disse mengdene kan påvirke barnet.

Fertilitet

Amorina er indisert til å forebygge graviditet. For informasjon om å gjenopprette fertilitet, se pkt. 5.1.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Tabellen nedenfor viser alle bivirkninger som har blitt rapportert ved bruk av Amorina i kliniske studier eller etter markedsføring med tabletter med norgestimat og etinyløstradiol.

De viste frekvenskategoriene er basert på følgende kriterier: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Bivirkningstabell	
Organklasser Frekvenskategori	Bivirkninger
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	
Vanlige	urinveisinfeksjon, vaginal infeksjon
<i>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</i>	
Sjeldne	cyster i brystet
Ikke kjent ¹	brystkreft ² , leveradenom ² , benigne neoplasmer i brystet ² , fokal nodulær hyperplasi ² , fibroadenom i brystet ²
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
Vanlige Ikke kjent ¹	Overfølsomhet Forverring av symptomer på arvet og ervervet angioødem
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	
Vanlige Mindre vanlige Sjeldne Ikke kjent ¹	væskeretensjon vektsvingninger, nedsatt appetitt, økt appetitt appetittforstyrrelser dyslipidemi ¹

<i>Psykiatriske lidelser</i>	
Vanlige mindre vanlige	depresjon, nervøsitet, humørforandringer, insomni angst, libidoforstyrrelser
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Vanlige mindre vanlige sjeldne ikke kjent ¹	hodepine migrene, svimmelhet synkope, parestesier kramper ¹
<i>Øyesykdommer</i>	
mindre vanlige ikke kjent ¹	nedsatt syn, tørre øyne kontaktlinseintoleranse ¹
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>	
Sjeldne	vertigo
<i>Hjertesykdommer</i>	
mindre vanlige sjeldne	palpitasjoner takykardi
<i>Karsykdommer</i>	
mindre vanlige sjeldne ikke kjent	trombose ² , hypertensjon, hetetokter venøs og arteriell tromboembolisme ² , inkludert cerebrovaskulær hendelse, retinal vaskulær trombose, myokardinfarkt, dyp venøs trombose og lungeemboli Budd-Chiari syndrom ^{1,8}
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	
mindre vanlige	dyspné
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
svært vanlige vanlige sjeldne	gastrointestinal sykdom ^{3,4} , oppkast ⁵ , diaré ⁵ , kvalme ⁴ gastrointestinale smerter, abdominalsmerter, abdominal distensjon, forstoppelse, flatulens pankreatitt
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	
sjeldne	hepatitt ²
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
vanlige mindre vanlige sjeldne ikke kjent ¹	akne, utslett alopesi, hirsutisme, urtikaria, kløe, erytem, misfaring av huden hyperhidrose, fotosensitivitetsreaksjon angioødem ¹ , erythema nodosum ¹ , nattesvette ¹
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
vanlige mindre vanlige	muskelspasmer, smerter i ekstremiteter, ryggsmerter ⁶ myalgi
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	

svært vanlige vanlige mindre vanlige sjeldne ikke kjent ¹	dysmenoré ⁴ , metroragi ⁴ , unormal bortfallsblødning ⁴ amenoré ⁴ , genital utflod, smerter i bryster utflod fra bryster, brystforstørrelse, ovariecyster, vulvovaginal tørrhet, livmorhalsdysplasi ² vaginal utflod laktasjonshemming ¹
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
vanlige	brystsmerter, ødem, astenitilstander ⁷
Undersøkelser	
vanlige mindre vanlige	vektøkning vekttap

- ¹ Disse bivirkningene rapportert etter markedsføring, ble ikke sett i kliniske studier. Frekvensen av disse hendelsene kan derfor ikke anslås ut ifra tilgjengelige data.
- ² Se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler og tilhørende underpunkter.
- ³ Rapportert som kvalme eller oppkast.
- ⁴ Bivirkningsfrekvens rapportert per syklus, frekvenskategori basert på høyeste sammenslåtte frekvens i behandlingssyklus 1.
- ⁵ Bivirkningsfrekvens rapportert per syklus, frekvenskategori basert på høyeste sammenslåtte frekvens i behandlingssyklus 12.
- ⁶ Denne beregnede frekvensverdien kan være litt høyere enn faktisk frekvens, da mer enn 1 hendelse rapportert i samme studie ble kodet som MedDRA foretrukket betegnelse "Ryggsmerter". Det er mulig at samme forsøksperson(er) kan ha rapportert mer enn 1 forekomst av samme hendelse, som dermed kan ha blitt medregnet mer enn én gang som foretrukket betegnelse "Ryggsmerter".
- ⁷ Betegnelse av høyere nivå; frekvenskategori basert på insidens av vanligste foretrukket betegnelse innenfor betegnelse av høyere nivå for astenitilstander fra sammenslåtte kliniske studiedata, som var fatigue.
- ⁸ Inkluderer også venøs trombose.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

Følgende alvorlige bivirkninger er rapportert hos brukere av kombinasjons-p-piller, se pkt. 4.4.

- Venøse tromboemboliske lidelser
- Arterielle tromboemboliske lidelser
- Hypertensjon
- Leversvulster
- Forekomst eller forverring av tilstander der årsakssammenhengen med kombinasjons-p-piller ikke er sikker: Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, epilepsi, uterin myom, porfyri, systemisk lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhams chorea, hemolytisk uremisk syndrom, kolestatisk gulsott
- Kloasme
- Akutte eller kroniske forstyrrelser i leverfunksjonen som gjør det nødvendig å seponere bruk av kombinasjons-p-piller til leverfunksjonsmarkørene er normalisert
- Hos kvinner med arvelig angioødem kan eksogene østrogener indusere eller forverre symptomene på angioødem

Frekvensen av diagnostisert brystkreft er svært lite forhøyet hos brukere av kombinasjons-p-piller. Siden brystkreft forekommer sjelden hos kvinner under 40 år, er det noe større antallet lite i forhold til den generelle risikoen for brystkreft. Sammenhengen med bruk av kombinasjons-p-piller er ukjent. For ytterligere informasjon, se pkt. 4.3 og 4.4.

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: [Error! Hyperlink reference not valid.](#)

4.9 Overdosering

Det er ikke rapportert alvorlige skadelige effekter etter akutt inntak av store doser av p-piller. Overdosering kan medføre kvalme, oppkast og hos unge jenter også vaginalblødning. Det finnes intet antidot, og behandling bør være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Progestogener og østrogener, faste kombinasjoner, ATC-kode: G03A A11

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen til Amorina er gonadotropinhemming via østrogen- og progestasjonseffektene til etinyløstradiol og norgestimat.

Den graviditetsforebyggende virkningen til Amorina er basert på interaksjoner mellom ulike faktorer, der de viktigste er ovulasjonshemming og endringer i endometriet.

Farmakodynamiske effekter

Reseptor- og kjønnsormonbindende globulin (SHBG)-bindingsstudier samt dyrestudier har vist at både norgestimat (NGM) og norelgestromin, norgestimats hovedmetabolitt i serum etter oral administrasjon, har høy progestasjonseffekt og minimal androgenisitet, noe som viser den selektive virkningen til Amorina. Norgestimat i kombinasjon med etinyløstradiol motvirker ikke de østrogeninduserte økningene i SHBG, noe som gir lavere nivå av fritt testosteron i serum sammenlignet med baseline.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Norgestimat

Absorpsjon

Norgestimat absorberes raskt etter oral administrasjon. Etter enkel eller gjentatt (tre sykluser) administrasjon av Amorina forblir serumkonsentrasjonen av norgestimat/etinyløstradiol under analysens kvantifiseringsgrense (0,1 ng/ml). Norgestimats metabolitter, norelgestromin og norgestrel, finnes i målbare konsentrasjoner i sirkulasjonen, og maksimale serumkonsentrasjoner nås ca. 1,5 timer etter dosering. Økningen i norelgestromins C_{max} og AUC er doseproporsjonal etter administrasjon av 0,180 til 0,250 mg norgestimat.

Distribusjon

Norelgestromin og norgestrel har høy binding (97 %) til serumproteiner. Norelgestromin bindes til albumin, men ikke til SHBG, mens norgestrel primært bindes til SHBG og i mye mindre grad til albumin.

Studier har vist at norelgestromins manglende binding til SHBG er unik sammenlignet med andre progestogener i p-piller og bidrar vesentlig til å øke dets biologiske aktivitet. I motsetning til dette bindes norgestrel, som dannes fra norgestimat, i stor grad til SHBG, noe som begrenser dets biologiske aktivitet.

Biotransformasjon

Norgestimat metaboliseres raskt via (intestinale og/eller hepatiske) first pass-mekanismer til norelgestromin (maksimal serumkonsentrasjon ses innen 2 timer) og norgestrel, som begge er farmakologisk aktive progestogener.

Eliminasjon

Både norelgestromin og norgestrel metaboliseres videre, og deres metabolitter elimineres via nyrene og i fæces. Eliminasjonshalveringstiden ved steady state var 24,9 timer for norelgestromin og 45 timer for norgestrel. Etter administrasjon av ^{14}C -norgestimat ble 47 % av den administrerte radioaktiviteten eliminert i urin og 37 % i fæces.

Steady state-farmakokinetikk

Etter administrasjon av 0,250 mg norgestimat/0,035 mg etinyløstradiol var gjennomsnittlig $\text{AUC}_{0-24\text{t}}$ ved steady state, basert på ikke-SHBG-bundet serumnivå, 18,1 t ng/ml for norelgestromin og 3,64 t ng/ml for norgestrel. Norgestrels AUC etter administrasjon av 0,250 mg norgestimat/0,035 mg etinyløstradiol tilsvarer eksponeringen etter en levonorgestreldose på ca. 30 mikrogram i kombinasjon med etinyløstradiol.

Etinyløstradiol

Absorpsjon

Etinyløstradiol absorberes raskt etter oral administrasjon. Det er målbar serumkonsentrasjon av etinyløstradiol innen 0,5 timer etter dosering, og maksimalt nivå nås ca. 1,2 timer etter dosering.

Distribusjon

Etinyløstradiol bindes i stor grad til serumalbumin.

Biotransformasjon

Etinyløstradiol metaboliseres til diverse hydroksylerte metabolitter og deres glukuronid- og sulfatkonjugater.

Eliminasjon

Etinyløstradiol metaboliseres videre, og dets metabolitter elimineres via nyrene og i fæces. Etinyløstradiols eliminasjonshalveringstid ved steady state er 10 til 15 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker enn de forventede effektene på reproduksjon, når legemidlet brukes i henhold til doseringsinstruksjonene. Denne konklusjonen er basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjonstoksitet. Man skal imidlertid være oppmerksom på at kjønnssteroider kan fremme veksten av visse hormonavhengige vev og tumorer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Laktose
Magnesiumstearat (E 470b)
Pregelatinisert stivelse
Krysspovidon (E 1202)
Indigokarmin (E 132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevar blisteret i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister av PVC/PVDC/aluminiumsfolie. Hver blister inneholder 21 tabletter. Esken inneholder 1 x 21, 3 x 21, 6x21 eller 13x21 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

EFFIK S.A.
Bâtiment "Le Newton"
9-11, rue Jeanne Braconnier
92 366 Meudon La Forêt
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-12807

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21.07.2020
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

10.10.2022

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til [Error! Hyperlink reference not valid.](#)