

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Synfase tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver blå tablett inneholder: Noretisteron 0,5 mg, etinyløstradiol 35 mikrogram.

Hver hvite tablett inneholder: Noretisteron 1 mg, etinyløstradiol 35 mikrogram.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Antikonsepsjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Tablettene bør tas regelmessig, slik at intervallet mellom to tabletter blir så nært 24 timer som mulig. Behandlingen gir effektiv beskyttelse mot graviditet fra 1. dag dersom tablettene tas i følge instruksjonen. Effekten av p-pillene reduseres når tabletter glemmes.

Administrasjonsmåte

Første syklus

Tablettinntaket starter på første syklusdag (første blødningsdag) med tablett nummer 1, og fortsetter med 1 tablett hver dag i 21 eller 28 dager.

21 tabletter

Etter 7 tablettfrie dager startes så en ny serie på 21 tabletter. I løpet av den tablettfrie pausen på 7 dager inntreffer en menstruasjonslignende blødning (bortfallsblødning).

28 tabletter

I løpet av de 7 dagene med placebotabletter inntreffer en menstruasjonslignende blødning (bortfallsblødning).

Påfølgende syklus

21 tabletter

Tablettinntaket starter fra neste brett etter 7 dagerspausen på samme ukedag som man startet det første brettet på.

28 tabletter

Neste brett påbegynnes uten pause mellom brettene. Behandlingen fortsetter dermed kontinuerlig, også under den menstruasjonslignende blødningen (bortfallsblødning) som vanligvis inntreffer når man tar de siste tablettene på brettet.

Glemt(e) tablett(er)

Hvis 1 tablett glemmes, bør den glemte tablett tas så snart som mulig. Neste tablett tas til vanlig tid. Hvis to tabletter glemmes, må begge tablettene tas snarest. Har det gått 36 timer eller mer siden siste tablett ble tatt, bør annen prevensjon brukes i tillegg (f.eks. kondom) i 14 dager eller resten av syklus. Uteblir bortfallsblødning etter en syklus med glemte tabletter, bør graviditetstest utføres.

Ved irregulære blødninger

Gjennombruddsblødninger og spotting opptrer av og til i løpet av de første tre månedene med p-piller og opphører vanligvis spontant. Dette er ikke noe grunnlag for å seponere behandlingen. Skulle irregulære uterine blødninger eller spotting fortsette eller komme tilbake, må organiske årsaker utelukkes.

Dersom bortfallsblødningen uteblir, må svangerskap utelukkes før bruken fortsetter.

Fremgangsmåte ved mellomblødninger

Kvinnen må fortsette å ta tablettene selv om det oppstår mellomblødninger. Spotting opphører vanligvis av seg selv. Det samme gjelder tilfeller hvor spotting opptrer med uregelmessige intervaller i flere påfølgende sykluser eller som opptrer for første gang etter langtidsbruk.

Uteblitt bortfallsblødning

Hvis bortfallsblødningen uteblir til tross for at tablettene er tatt etter bruksanvisningen, er det usannsynlig at kvinnen er gravid. Hvis bortfallsblødningen uteblir etter en syklus hvor tabletter er glemte, må graviditet utelukkes før kvinnen begynner på neste brett. Hun kan da begynne på neste brett i følge normal bruksanvisning. Ved uteblitt bortfallsblødning i to påfølgende sykluser bør graviditetstest utføres.

Bruk etter fødsel

Etter en fødsel kan behandling vurderes etter 6 uker eller etter første bifasiske syklus, forutsatt at kvinnen ikke ammer. Dersom det av medisinske grunner er umiddelbart behov for pålitelig prevensjon, må p-pillebruk, som et unntak; starte senest på 12., men ikke før 7. dag etter fødsel. Behandling med p-piller umiddelbart etter fødsel eller abort må veies opp mot risikøkningen for tromboembolisk sykdom.

Bruk etter provosert abort i 1. trimester

Kan starte med p-piller umiddelbart.

Akutte gastrointestinale forstyrrelser (oppkast, tarmsykdommer og lignende)

Oppkast eller gastrointestinale forstyrrelser med diaré kort tid etter inntak kan redusere effekten. Man bør alltid fortsette tablettinntak fra samme brett for å unngå for tidlig bortfallsblødning. Dersom forstyrrelser er av kort varighet, må et ikke-hormonelt antikonsepsjonsmiddel (f.eks. kondom) brukes i tillegg resten av syklus. Dersom tilstanden som reduserer effekten er langvarig, bør andre prevensjonsmetoder vurderes.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Graviditet.

Alvorlig ubehandlet hypertensjon.

Verifisert eller mistenkt cancer mammae og østrogenavhengige tumorer inkludert

endometriehyperplasi eller slike i anamnesen.

Udiagnostisert vaginalblødning.

Alvorlige leverfunksjonsforstyrrelser, inkludert tidligere gjennomgått eller bestående levertumor. Ikterus, graviditetsikterus eller alvorlig pruritus i tidligere svangerskap. Porfyri. Dubin-Johnsons syndrom. Rotors syndrom. Dyp venetrombose, tromboflebitt eller tromboemboliske lidelser i arterier eller vener i akutt stadium eller i anamnesen samt tilstander som disponerer for slike sykdommer (f.eks. forstyrrelser i koagulasjonssystemet med tendens til tromboser, bestemte hjertesykdommer). Kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom eller akutt eller tidligere arteriell eller venøs trombotisk eller embolisk sykdom eller tilstander som predisponerer for disse, f.eks. alvorlig ubehandlet hyperlipoproteinemi. Herpes gestationes i anamnesen.

Synfase er kontraindisert ved samtidig bruk med andre legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir, eller legemidler som inneholder glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tegn på tromboemboli (f.eks. akutte brystmerter, tungpustethet, syns- eller hørselstørrelser, smerter og hevelse i en eller begge underekstremitetene) under bruk av p-piller, skal foranledige rask undersøkelse med adekvate metoder (evt. sykehusinnleggelse). Kvinner med oligomenoré eller sekundær amenoré i anamnesen eller unge kvinner med ikke-stabiliserte sykluser kan ha en tendens til å forbli anovulatoriske eller å bli amenorøiske etter seponering av p-piller. Kvinner med slike problemer på forhånd, bør informeres om denne muligheten.

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

Forundersøkelser bør gjøres spesielt ved følgende tilstander:

Familieanamnese bør tas opp med henblikk på forstyrrelser i koagulasjonssystemet. Slike skal utelukkes hvis det i nærmeste familie har forekommet tromboemboliske sykdommer i ung alder, først og fremst dyp venetrombose, hjerteinfarkt, slaganfall.

Cytologisk utstryk fra cervix behøver bare tas etter det vanlige screeningprogrammet.

Kvinner med følgende lidelser bør kontrolleres nøye av lege. Forverring bør foranledige at seponering overveies:

Sigdcelle hemoglobinopati. Diabetes. Hypertensjon. Benigne mammatumorer, uterine fibromyomer og andre østrogenfølsomme tilstander. Migrene, epilepsi, chorea minor, otosklerose, nyresykdom, åreknuter, multippel sklerose, muskelkramper, systemisk lupus erythematosus, overvekt, klinisk depresjon og tilstander forverret av væskeretensjon.

Nedstemthet og depresjon er velkjente bivirkninger ved bruk av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.8). Depresjon kan være alvorlig og er en velkjent risikofaktor for selvmordsrelatert atferd og selvmord. Kvinner bør rådes til å kontakte lege ved humørendringer og depressive symptomer, selv kort tid etter oppstart av behandlingen.

Seponering anbefales ved følgende tilstander:

Unormale leverfunksjonsprøver. Ved markant blodtryksstigning.

Kirurgiske inngrep som kan tenkes å medføre økt tromboserisiko:

Hvis mulig seponeres 4 uker før slike inngrep, og ved immobilisering f.eks. etter ulykker eller operasjoner.

Risikofaktorer som bør unngås, eller kontrolleres:

Røyking øker risikoen for blodpropp, hjerteinfarkt og hjerneslag, spesielt hos kvinner over 35 år, og frarådes hos kvinner som bruker p-piller. Kvinner med kloasmatendens bør unngå eksponering for sollys.

Urtepreparater som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*) bør ikke brukes sammen med Synfase på grunn av risiko for redusert plasmakonsentrasjon og redusert klinisk effekt av Synfase (se 4.5 Interaksjoner).

Bruk av kombinasjons-p-piller medfører en økt risiko for venøs tromboembolisme (VTE). Denne risikoen er størst det første året kvinnen får kombinasjons-p-pillen. Risikoen for VTE ved bruk av kombinasjons-p-piller er lavere enn ved graviditet, som antas å være 60 tilfeller per 100 000 graviditeter. VTE er livstruende i 1-2 % av tilfellene.

Det er ikke kjent om risikoen for VTE ved bruk av Synfase er større eller mindre sammenliknet med andre kombinasjons-p-piller.

Dette legemidlet 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

Legemidler som kan gi blødningsforstyrrelser og nedsette prevensjonssikkerheten er enzyminduserende midler som rifampicin, griseofulvin, barbiturater (butalbital), benzodiazepiner og antiepileptika (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin og primidon) og laksantia med hurtig virkning. Kvinner som er under korttidsbehandling med noen av disse midlene, bør bruke tillegg av ikke-hormonelle prevensjonsmidler (f.eks. kondom) under behandlingen og i 14 dager etter avsluttet behandling.

P-piller kan gi økt effekt av teofyllin og ciklosporin og kan motvirke effekten av vitamin B12. Dosebehovet for perorale antidiabetika eller insulin kan endres hvis p-piller nedsetter glukosetoleransen hos pasienter med diabetes mellitus.

Urtepreparater som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*) bør ikke brukes sammen med Synfase da dette kan føre til tap av prevensjonseffekt.

Gjennombruddsblødninger og uønskede svangerskap har blitt rapportert. Dette skyldes at Johannesurt induserer enzymer som metaboliserer legemidler. Enzyminduksjonen kan vare i minst 2 uker etter at behandlingen med Johannesurt er stanset.

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. Før behandlingsstart med disse legemidlene bør det derfor byttes til en annen prevensjonsmetode enn Synfase (f.eks. rene progesteron-produkter eller ikke-hormonelle metoder). Behandling med Synfase kan gjenopptas to uker etter avsluttet behandling med disse legemidlene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Skal ikke benyttes under graviditet.

Enkelttilfeller av gynekomasti samt proliferasjon av vaginalt epitel er rapportert hos diende spedbarn, men sikker sammenheng med østrogeninnholdet er ikke vist.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Svært vanlige (>1/10)

Vanlige (>1/100, <1/10)

Mindre vanlige (>1/1000, <1/100)

Sjeldne (<1/1000))

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

MedDRA organklassesystem	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet <i>Ikke kjent:</i>	Forverring av symptomer på hereditært eller ervervet angioødem.
Endokrine sykdommer <i>Sjeldne:</i>	Nedsatt glukosetoleranse, forhøyet blodsukker, økt insulin-behov. Endringer i serumtriglycerid -kolesterol- og lipoprotein-nivå er rapportert.
Psykiatriske lidelser <i>Vanlige:</i>	Humørforandring, endring i libido.
Øyesykdommer <i>Sjeldne:</i>	Minsket tåreflod, kan gi problemer med kontaktlinser.
Karsykdommer <i>Sjeldne:</i>	Tromboembolier (hjerne, hjerte, lunger, dype vener).
Gastrointestinale sykdommer <i>Vanlige:</i>	Kvalme
Sykdommer i lever og galleveier <i>Sjeldne:</i>	Forandring i leverfunksjonen, kløe, gulsott, gallestein. Levertumorer.
Hud- og underhudssykdommer <i>Sjeldne:</i>	Kloasma. Erythema nodosum.

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
<i>Vanlige:</i>	Brystspenninger. Blødningsforstyrrelser, særlig initialt.
Generelle lidelser	
<i>Vanlige:</i>	Hodepine, endring i vekt

Bruk av kombinasjons-p-piller medfører en økt risiko for venøs tromboembolisme, for informasjon se 4.4.

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 på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Den akutte toksisiteten er lav. Symptomer som kan opptre er oppkast og kvalme. Unge jenter kan få små vaginalblødninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antikonseptiva, hormoner, systemiske; Gestagener og østrogen, sekvenspreparater. ATC-kode: G03A B04.

Synfase er en trefasisk østrogen-progestogenkombinasjon (kombinasjonspille) med økt progestogeninnhold i midtsyklus svarende til den postovulatoriske progestogendominerte fasen i normalsyklus. De siste 5 dager er progestogendoseringen redusert til utgangsdoseringen. Østrogendosen holdes konstant gjennom hele behandlingsperioden. Den totale steroidbehandling pr. syklus blir derved lav, samtidig som sikkerheten opprettholdes og sykluskontrollen er god.

Noretisteron har gestagen effekt og etinyløstradiol har østrogen effekt. Synfases virkningsmekanisme ligner den til andre progestagen/østrogen perorale antikonsepsjonsmidler. Kombinasjons-p-piller undertrykker gonadotropiner på en måte som hemmer ovulasjon, noe som fører til antikonsepsjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Hurtig absorpsjon etter peroral administrasjon av Synfase med maks. serumkonsentrasjon for begge hormoner innen to timer. Halveringstid for noretisteron og etinyløstradiol er henholdsvis 4-11 timer og 13-27 timer. Begge hormoner metaboliseres i leveren. Utskillelse skjer via urin og fæces.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen prekliniske opplysninger av sikkerhetsmessig betydning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Blå og hvit tablett inneholder laktosemonohydrat, maisstivelse, magnesiumstearat, povidon. Blå tablett inneholder også fargestoffet indigokarmin (E132).
Oransje tablett (placebotabletter) inneholder vannfri laktose, mikrokrySTALLinsk cellulose, laktosemonohydrat, magnesiumstearat og fargestoffet paraoransje (E110).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klar PVC og laminatfolie blisterstrip.
Kalenderpakninger: 3 × 21 stk., 6 × 21 stk. Med placebo tabletter: 3 × 28 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS, Lysaker, Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

7493

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. august 1991

Dato for siste fornyelse: 5. oktober 2010

10. OPPDATERINGSDATO

03.11.2022