

1. LEGEMIDLETS NAVN

Melleva® 150 mikrogram/30 mikrogram filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 150 mikrogram levonorgestrel og 30 mikrogram etinyløstradiol

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Antikonsepsjon.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Hvordan ta Melleva

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

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

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

Hvordan starte med Melleva

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

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

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

Behandling med Melleva bør fortrinnsvis startes dagen etter inntak av den siste aktive tablett eller tidligere kombinasjonspille (eller dagen etter fjerning av p-ring eller p-plaster), men senest dagen etter at den vanlige tablettfrie perioden eller perioden med inaktive tabletter for tidligere p-pille er over (eller dagen etter at p-ring eller p-plaster er fjernet).

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

Brukeren kan bytte fra minipillen hvilken som helst dag. Bytte fra implantat eller spiral skal skje

samme dag implantat eller spiral fjernes, og bytte fra injeksjon skal skje på det tidspunkt neste injeksjon skulle vært gitt. I alle disse tilfellene er det nødvendig å bruke en ikke-hormonell prevensjonsmetode (barrieremetode) de første syv dagene Melleva brukes.

- Etter abort i første trimester

Behandling med Melleva kan startes umiddelbart, og det er ikke nødvendig å benytte andre prevensjonsmetoder i tillegg.

- Etter fødsel eller abort i andre trimester

Bruken av tabletter bør starte på dag 21 til 28 etter fødsel eller abort i andre trimester. Starter hun senere, bør hun anbefales å bruke en barrieremetode de første syv dagene med tabletter. Har hun imidlertid allerede hatt ubeskyttet samleie, skal graviditet utelukkes før hun begynner å bruke Melleva, eventuelt må hun vente til hun får sin første menstruasjon.

For amming se pkt. 4.6 «Graviditet og amming».

Forholdsregler ved glemte tabletter

Dersom en tablett tas **mindre enn 12 timer** for sent, er ikke effekten redusert. Den neste tablettene bør tas 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 tablettene, kan effekten være redusert. Følgende to hovedregler gjelder ved glemt tablett:

1. Opphold i tablettinntak må ikke overskride syv dager.
2. Tablettene må tas i minst syv dager uten opphold for å opprettholde tilstrekkelig hemming av hypotalamus-hypofyse-ovarium-aksen.

Følgende fremgangsmåte skal derfor følges ved glemte tabletter:

- Uke 1

Den siste glemte tablettene skal tas så snart som mulig, selv om dette innebærer å ta to tabletter på én dag. Deretter fortsetter hun å ta tablettene til vanlig tid. I tillegg bør en barrieremetode (f.eks. kondom) brukes de neste syv dagene. Dersom hun har hatt samleie i løpet av de syv foregående dagene, bør muligheten for graviditet overveies. Jo flere tabletter som glemmes og jo nærmere dette er den vanlige tablettfrie pausen, desto større er risikoen for graviditet.

- Uke 2

Den siste glemte tablettene skal tas så snart som mulig, selv om dette innebærer å ta to tabletter samtidig. Deretter fortsetter hun å ta tablettene til vanlig tid. Forutsatt at hun har tatt tablettene slik hun skal i de siste syv dagene før den første glemte tablettene, er det ikke nødvendig å bruke ekstra prevensjon. Dersom det ikke er tilfelle, eller dersom hun har glemt mer enn én tablett, skal hun rådes til å bruke ekstra beskyttelse de neste syv dagene.

- Uke 3

Det er stor fare for redusert beskyttelse på grunn av den kommende tablettfrie perioden. Ved å justere tablettinntaket, kan imidlertid den reduserte beskyttelsen forebygges. Dersom ett av følgende to alternativer følges, er det derfor ikke behov for å bruke ekstra prevensjon, forutsatt at brukeren har tatt tablettene slik hun skal de siste syv dagene før den første glemte tablettene. Dersom det ikke er tilfelle, skal hun rådes til å følge det første av disse to alternativene samt bruke ekstra beskyttelse de neste syv dagene.

1. Den siste glemte tablettene skal tas så snart brukeren kommer på det, selv om det betyr at hun må ta to tabletter samtidig. Deretter fortsetter hun å ta tablettene til vanlig tid. Et nytt brett må påbegynnes med en gang et brett er oppbrukt. Det skal med andre ord ikke gjøres noe opphold

mellom brettene. Det vil sannsynligvis ikke oppstå en bortfallsblødning før etter at det andre brettet er avsluttet, men hun kan oppleve småblødninger og gjennombruddsblødning på dager hun tar tabletter.

2. Det er også mulig å slutte å ta tabletter fra det påbegynte brettet. Det må da være en tablettfri periode på syv dager, inkludert de dagene hun glemte tabletter, før hun igjen fortsetter på et nytt brett. Dersom brukeren har glemt å ta flere tabletter og deretter ikke får noen bortfallsblødning i den første vanlige tablettfrie pausen, bør muligheten for graviditet overveies.

Forholdsregler ved gastrointestinale forstyrrelser

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

Ved oppkast eller kraftig diaré innen 3 til 4 timer etter inntak av en tablett, skal en ny tablett tas så snart som mulig. Den nye tablettene bør om mulig tas innen 12 timer etter det tidspunktet hun vanligvis tar tablettene. Hvis det går mer enn 12 timer, bør brukeren følge rådene for glemte tabletter. Dersom brukeren ikke ønsker å endre sitt vanlige tablettregime, må hun ta de(n) ekstra tablett(e) fra et annet brett.

Hvordan forskyve eller utsette bortfallsblødningen

For å utsette bortfallsblødningen skal brukeren fortsette på neste brett uten en tablettfri periode.

Utsettelsen kan fortsette så lenge hun ønsker inntil slutten på det andre brettet. I løpet av denne perioden kan brukeren oppleve gjennombrudds- eller småblødninger. Regelmessig inntak av Melleva gjenopptas etter den vanlige syv dager lange tablettfrie perioden.

For å forskyve menstruasjonsblødningen til en annen ukedag kan hun rådes til å korte ned den neste tablettfrie perioden med så mange dager hun ønsker. Jo kortere intervall, desto større er risikoen for at hun ikke vil få en bortfallsblødning og i stedet vil oppleve gjennombrudds- og småblødninger i løpet av det neste brettet (slik som når en menstruasjon utsettes).

Administrasjonsmåte

Oral bruk

4.3 Kontraindikasjoner

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

- Forekomst av eller risiko for venøs tromboembolisme (VTE)
 - Venøs tromboembolisme – pågående VTE (bruker antikoagulantia) eller tidligere VTE (f.eks. dyp venetrombose eller lungeemboli)
 - Kjent arvet eller tilegnet predisposisjon for venøs tromboembolisme, som for eksempel APC-resistens, (inkludert Faktor V Leiden), antitrombin-III-mangel, protein C-mangel, protein S-mangel
 - Omfattende kirurgisk inngrep med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4)
 - Høy risiko for venøs tromboembolisme på grunn av tilstedeværelse av flere risikofaktorer (se pkt. 4.4)
- Forekomst av eller risiko for arteriell tromboembolisme (ATE)
 - Arteriell tromboembolisme – nåværende ATE eller tidligere ATE (f.eks. myokardinfarkt) eller en prodromal tilstand (f.eks. angina pectoris)
 - Cerebrovaskulær sykdom – pågående slag, tidligere slag eller prodromal tilstand (f.eks. transitorisk iskemisk anfall, TIA)
 - Kjent arvet eller tilegnet predisposisjon for arteriell tromboembolisme, som f. eks. hyperhomocysteinemi og antifosfolipidantistoffer (antikardiolipinantistoffer, lupusantikoagulanter)

- Tidligere migrene med fokale nevrologiske symptomer
- Høy risiko for arteriell tromboembolisme på grunn av flere risikofaktorer (se pkt. 4.4) eller på grunn av tilstedeværelsen av én alvorlig risikofaktor som for eksempel:
 - diabetes mellitus med vaskulære symptomer
 - alvorlig hypertensjon
 - alvorlig dyslipoproteinemi
- Nåværende eller tidligere alvorlig leversykdom, så lenge leverfunksjonsverdiene ikke er normalisert
- Eksisterende eller tidligere levertumorer (benigne eller maligne)
- Kjent eller mistenkt malign tilstand som påvirkes av kjønns hormoner (f.eks. i genitalier eller bryster)
- Udiagnostisert vaginalblødning
- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

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

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

Risiko ved venøs tromboembolisme (VTE)

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

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

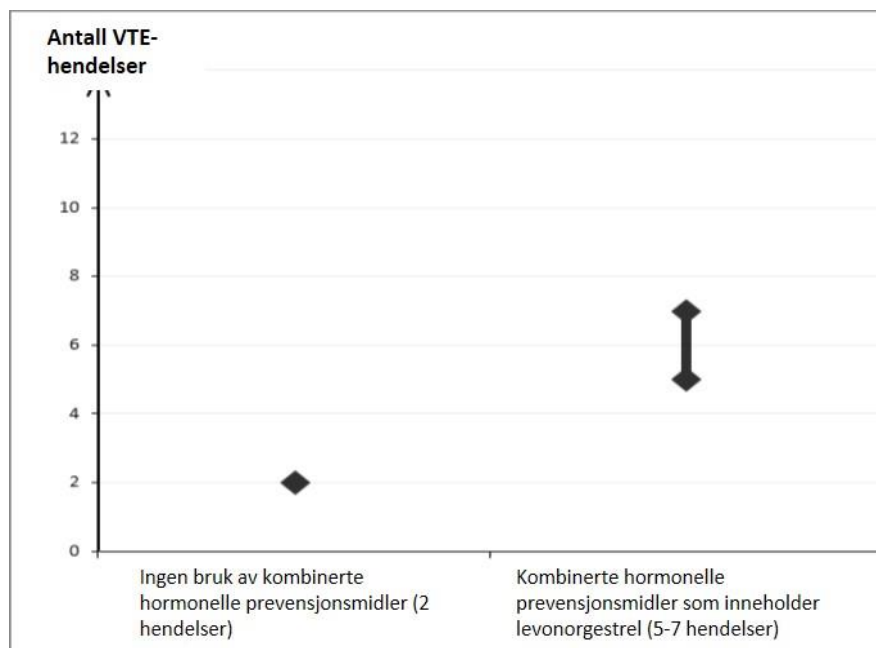
Det anslås at av 10 000 brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel, vil omlag 6¹ utvikle venøs tromboembolisme i løpet av ett år.

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

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

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

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



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

Risikofaktorer for venøs tromboembolisme

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

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

Tabell: Risikofaktorer for VTE

Risikofaktor	Kommentar
Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) over 30 kg/m ²)	Økt BMI gir vesentlig økt risiko. Det er spesielt viktig å ta hensyn til dette dersom andre risikofaktorer også er til stede.
Langvarig immobilisering, omfattende kirurgi, all kirurgi som omfatter bein eller bekken, nevrokirurgi eller større traumer Merk: midlertidig immobilisering, inkludert flyreise > 4 timer kan også være en risikofaktor for VTE, spesielt hos brukere med andre risikofaktorer.	I slike situasjoner anbefales det å seponere bruk av p-piller (minst 4 uker før eventuell elektiv kirurgi) og ikke gjenoppta bruk før 2 uker etter fullstendig remobilisering. Andre prevensjonsmetoder bør brukes for å unngå utilsiktet graviditet. Antitrombotisk behandling skal vurderes dersom Mellewa ikke er seponert på forhånd.
Positiv familiehistorie (venøs tromboembolisme hos søsken eller foreldre, spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50 års alder)	Dersom arvelig predisposisjon mistenkes, skal brukeren henvises til en spesialist for rådgivning før beslutningen om å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler tas.
Andre medisinske tilstander forbundet med VTE	Kreft, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk-uremisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsykdom (Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt) og sigdcellesykdom.

Økende alder	Spesielt eldre enn 35 år.
--------------	---------------------------

Det er ikke enighet om rollen som åreknuter og overfladisk tromboflebitt kan ha for oppstart eller forverring av venøs trombose.

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

Symptomer på venøs tromboembolisme (dyp venetrombose og lungeemboli)

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

Symptomer på dyp venetrombose kan omfatte:

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

Symptomer på lungeemboli kan omfatte:

- plutselig og uforklarlig kortpustethet eller rask pust
- plutselig hoste som kan være forbundet med hemoptyse
- sterke brystmerter
- kraftig ørhet eller svimmelhet
- raske eller uregelmessige hjerteslag

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

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

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

Risiko ved arteriell tromboembolisme (ATE)

Epidemiologiske studier har vist at bruk av kombinert hormonell prevensjon kan være forbundet med økt risiko for arteriell tromboembolisme (myokardinfarkt) eller cerebrovaskulære hendelser (f.eks. transitorisk iskemisk anfall, slag). Arterielle tromboemboliske hendelser kan være dødelige.

Risikofaktorer for arteriell tromboembolisme (ATE)

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

Tabell: Risikofaktorer for ATE

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

	med ytterligere risikofaktorer
Positiv familiehistorie (arteriell tromboembolisme hos søsken eller foreldre spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50 års alder)	Dersom arvelig predisposisjon mistenkes, skal brukeren henvises til spesialist for rådgivning før det besluttes om hun kan begynne å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler
Migrene	Økt hyppighet eller alvorlighetsgrad av migrene ved bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (som kan være en forløper for en cerebrovaskulær hendelse) kan være en grunn til umiddelbar seponering
Andre medisinske tilstander forbundet med uønskede vaskulære hendelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjerteklaaffsykdom og atrieflimmer, dyslipoproteinemi og systemisk lupus erythematosus.

Symptomer på arteriell tromboembolisme

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

Symptomer på en cerebrovaskulær hendelse kan omfatte:

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

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

Symptomer på myokardinfarkt kan omfatte:

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

Tumorer

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

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

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

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

Andre tilstander

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Medisinsk undersøkelse/konsultasjon

Før igangsetting eller gjenopptakelse av Melleva skal en fullstendig medisinsk sykehistorie (inkludert familiehistorie) innhentes og graviditet utelukkes. Blodtrykket skal måles og en fysisk undersøkelse skal utføres veiledet av kontraindikasjonene (se pkt. 4.3) og advarslene (se pkt. 4.4.). Det er viktig å gjøre brukeren oppmerksom på informasjonen om venøs og arteriell trombose, inkludert risiko ved bruk av Melleva sammenlignet med andre kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, symptomer på

venøs tromboembolisme og arteriell tromboembolisme, kjente risikofaktorer og tiltak ved mistanke om trombose.

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

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

Nedsatt effekt

Effekten av Melleva kombinasjonspille kan reduseres:

- ved glemte tabletter (se pkt. 4.2.)
- ved gastrointestinale forstyrrelser (se pkt. 4.2.)
- ved samtidig inntak av visse andre legemidler (se pkt. 4.5)

Nedsatt sykluskontroll

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

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

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

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

- Andre legemidlers effekt på Melleva

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

Behandling

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

Korttidsbehandling

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

Langtidsbehandling

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

Det er rapportert om følgende interaksjoner i litteraturen.

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

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

Legemidler med ulike effekter på clearance av kombinasjonspiller

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

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

Legemidler som reduserer clearance av kombinasjonspiller (enzymhemmere)

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

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

- Mellevas effekt på andre legemidler

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

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

- Farmakodynamiske interaksjoner

I kliniske studier med pasienter behandlet for hepatitt C-virusinfeksjoner (HCV) med legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir, med eller uten ribavirin, forekom forhøyede transaminaseverdier (ALAT) over 5 ganger den øvre grensen for normalområdet (ULN) signifikant hyppigere hos kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Forhøyede ALAT-verdier er også observert med legemidler som inneholder glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (se pkt. 4.3) hos kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

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

- Laboratorieprøver

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Melleva er ikke indisert ved graviditet.

Dersom brukeren blir gravid mens hun bruker Melleva-tabletter, skal videre bruk avbrytes umiddelbart.

De fleste epidemiologiske studier har verken vist økt risiko for medfødte misdannelser hos barn av mødre som brukte kombinasjonspiller før graviditeten, eller teratogen effekt ved utilsiktet inntak av kombinasjonspiller tidlig i graviditeten.

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

Amming

Kombinasjonspiller kan redusere mengden samt endre sammensetningen av morsmelken. Generelt anbefales derfor ikke bruk av kombinasjonspiller før moren har sluttet å amme. Små mengder av antikonsepsjonssteroider og/eller deres metabolitter kan bli utskilt i morsmelken. Disse mengdene kan påvirke barnet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

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

Organklasser	Bivirkninger rapportert i kliniske studier
---------------------	---

	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Øyesykdommer			Intoleranse for kontaktlinser	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, magesmerter	Oppkast, diaré		
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhetsreaksjoner	Forverring av symptomer på arvelig eller ervervet angioødem
Undersøkelser	Vektøkning		Vekttap	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Væskeretensjon		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Migrene		
Karsykdommer			Venøs tromboembolisme, arteriell tromboembolisme	
Psykiatriske lidelser	Nedstemthet, humørendringer	Redusert libido	Økt libido	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ømme bryster, brystmerter	Forstørrede bryster	Melkesekresjon, vaginalsekresjon	
Hud- og underhudssykdommer		Utslett, urtikaria	Erythema nodosum, erythema multiforme	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

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

Tumorer

- Det er en svært svak økning i hyppigheten av diagnostiserte brystkrefttilfeller blant dem som bruker peroral antikonsepsjon. Siden brystkreft sjelden forekommer hos brukere under 40 år, er denne økningen i antall tilfeller liten sammenlignet med den totale risikoen for brystkreft. Årsakssammenhengen med bruk av kombinasjonspiller er ukjent. For ytterligere informasjon, se pkt. 4.3 og 4.4.
- Levertumorer (benigne og maligne)

Andre tilstander

- Økt risiko for pankreatitt hos brukere med hypertriglyseridemi
- Hypertensjon
- Tilstander som kan oppstå eller forverres og som ikke nødvendigvis er forbundet med bruk av kombinasjonspiller: gulsott og/eller kolestaserelatert pruritt, gallestein, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk-uremisk syndrom, Sydenhams chorea, herpes gestationis og hørselstap relatert til otosklerose

- Forstyrret leverfunksjon
- Endringer i glukosetoleranse og innvirkning på perifer insulinresistens
- Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt
- Kloasme

Interaksjoner

Interaksjoner mellom p-piller og andre legemidler (enzymhemmere) kan føre til gjennombruddsblødninger og/eller sviktende prevensjon (se pkt. 4.5).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det har ikke vært rapportert om alvorlige skadelige effekter etter overdosering. Symptomer som kan forekomme ved overdosering av kombinasjonspiller kan inkludere: kvalme, oppkast. Hos unge jenter kan det også forekomme lett vaginal blødning. Det finnes ingen antidot, og behandling bør være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etinyløstradiol

Absorpsjon

Etinyløstradiol som administreres oralt, blir raskt og fullstendig absorbert. Maksimal serumkonsentrasjon på omtrent 100 pg/ml oppnås innen 1–1,5 timer etter inntak av 30 mikrogram etinyløstradiol. Under absorpsjon og førstepassasje gjennom lever metaboliseres etinyløstradiol i stor grad, noe som gir en gjennomsnittlig oral biotilgjengelighet på ca. 40–60 % (interindividuelle variasjoner).

Distribusjon

Etinyløstradiol bindes i utstrakt grad ikke-spesifikt til serumalbumin (ca. 98 %) og induserer en økning i serumkonsentrasjonen av SHBG. Absolutt distribusjonsvolum for etinyløstradiol er 5 l/kg.

Biotransformasjon

Etinyløstradiol gjennomgår betydelig førstepassasjemetabolisme i tarm og lever. Etinyløstradiol og dets oksidative metabolitter gjennomgår primært konjugering med glukuronid eller sulfat. Den metabolske clearance-raten er rapportert å være ca. 2,3–7 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 faser karakterisert ved halveringstider på henholdsvis ca. 1–2 timer og ca. 20 timer. Etinyløstradiol utskilles ikke i uendret form. Etinyløstradiolmetabolittene utskilles via urin og galle i et forhold på 4:6. Halveringstiden er ca. 1 dag.

Steady state

Serumkonsentrasjonen av etinyløstradiol øker med omtrent 40 % etter vedvarende bruk av tabletter som inneholder 150 mikrogram levonorgestrel og 30 mikrogram etinyløstradiol. På grunn av varierende halveringstid i terminal fase i serum-clearance samt daglig bruk, oppnås steady state etter omtrent 5 dagers bruk.

Levonorgestrel

Absorpsjon

Levonorgestrel som administreres oralt blir raskt og fullstendig absorbert. Maksimal serumkonsentrasjon på omtrent 3 ng/ml oppnås innen 1 time etter inntak av 150 mikrogram levonorgestrel. Biotilgjengeligheten av levonorgestrel etter oral administrasjon er så godt som 100 %.

Distribusjon

Levonorgestrel bindes til serumalbumin og SHBG (kjønnshormonbindende globulin). Kun 1,5 % av total serumkonsentrasjon av legemidlet finnes som frie steroider, ca. 65 % bindes spesifikt til SHBG og ca. 35 % bindes ikke-spesifikt til albumin. Den etinyløstradiol-induserte økningen i SHBG-konsentrasjon påvirker den relative distribusjonen av levonorgestrel i ulike proteinfraksjoner. Induksjonen av det bindende proteinet forårsaker en økning i den SHBG-bundne fraksjonen og en reduksjon i den albumin-bundne fraksjonen.

Biotransformasjon

Levonorgestrel metaboliseres fullstendig. De viktigste metaboliseringsmekanismene er reduksjon av Δ^4 -3-okso-gruppe og hydroksylering ved posisjon 2 α , 1 β og 16 β , etterfulgt av konjugering. Videre er CYP3A4 involvert i den oksidative metabolismen av levonorgestrel, men *in vitro*-data viser at denne metaboliseringsmekanismen er mindre relevant enn reduksjon og konjugering. Den metabolske clearance-raten fra serum er ca. 1,0 ml/min/kg.

Eliminasjon

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

Steady state

Ved kontinuerlig bruk av Melleva øker serumnivået av levonorgestrel omtrent fire ganger og steady-state nås i løpet av andre halvdel av behandlingssyklusen. Farmakokinetikken til levonorgestrel påvirkes av SHBG-nivået i serum, som øker med 1,7 ganger etter daglig inntak av en kombinasjonspille som inneholder østradiol. Denne effekten fører til at clearance-raten reduseres til ca. 0,7 ml/min/kg ved steady state.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat
Povidon
Krysspovidon
Magnesiumstearat

Drasjering:

Polyvinalkohol, delvis hydrolysert
Titandioksid (E171)
Makrogol
Talkum (E553b)
Jernoksid, gult (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Legemidlet er tilgjengelig i esker med 1, 3, 6 og 13 blisterbrett, og hvert brett inneholder 21 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-12731

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. november 2019

Dato for siste fornyelse: 28. mai 2024

10. OPPDATERINGSDATO

19.12.2023