

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Melleva 150 míkrog/30 míkrog filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Melleva tafla inniheldur:

150 míkrog levónorgestrel og 30 míkrog etínýlestradíól.

Hjálparefni með þekktu verkun: Hver tafla inniheldur 84 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Gul, kringlótt tafla og 6 mm í þvermál og minna en u.þ.b. 4 mm þykk.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Getnaðarvörn.

Við ákvörðun um að ávísa Melleva skal taka tillit til núverandi áhættuþátta konunnar, einkum hvað varðar bláæðasegarek (VTE) og hvernig hættan á bláæðasegareki með Melleva er samanborin við aðrar samsettar hormónagetnaðarvarnir (sjá kafla 4.3 og 4.4).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Skammtar

Hvernig á að taka Melleva

Taka verður töflurnar á svipuðum tíma á hverjum degi, með vökva ef þurfa þykir.

Taka skal eina töflu á dag í 21 dag samfellt. Síðan skal ávallt taka 7 daga hlé áður en byrjað er á nýju spjaldi, tíðablæðingar eiga sér vanalega stað í því hléi.

Þetta hefst að jafnaði á 2. - 3. degi eftir að síðasta tafla var tekin og kunna að standa yfir enn þegar byrjað er á næsta töfluspjaldi.

Hvernig skal byrja að taka Melleva

- Ef ekki hafa verið notaðar hormónagetnaðarvarnartöflur áður (síðastliðinn mánuð):
Byrja á að taka töflurnar á fyrsta degi eðlilegs tíðahrings konunnar (þ.e. á fyrsta degi tíðablæðinga). Hefja má meðferð á 2.-5. degi en þá skal nota getnaðarvörn án hormóna til viðbótar, fyrstu sjö dagana sem töflurnar eru teknar.
- Þegar skipt er frá annarri tegund samsettra hormónagetnaðarvarna (samsettar getnaðarvarnartöflur, leggangainnlegg eða hormónaplástur):
Konan ætti að byrja að taka Melleva daginn eftir síðustu virku töfluna af fyrri samsettum getnaðarvarnartöflum, en í síðasta lagi daginn eftir töflufrían dag eða eftir síðustu

lyfleysutöfluna af fyrri hormónagetnaðarvarnartöflum. Ef leggangainnlegg eða hormónaplástur hefur verið notaður skal konan byrja að nota Melleva helst á þeim degi sem hann er fjarlægður, en í síðasta lagi þegar næsta notkun er áætluð.

Þegar skipt er frá meðferð með prógestógenlyfjum (mínipilla, stungulyf, lyf í vef) eða lykkju í leg sem gefur frá sér prógestógen Konan getur skipt frá mínipillum (þær sem eru með ígræðslu í vef eða lykkju skulu skipta daginn sem hún er fjarlægð, og þær sem fá sprautur skipta þegar til stendur að fá næstu sprautu) en það ætti í öllum þessum tilvikum að ráðleggja henni að nota aðra getnaðarvörn fyrstu 7 dagana eftir að byrjað er á Melleva.

- Eftir fósturlát á fyrsta þriðjungi meðgöngu
Konan getur byrjað að taka inn pillurnar strax. Í slíkum tilfellum þarf ekki að nota aðrar aðferðir til getnaðarvarnar.
- Eftir fæðingu eða fósturlát á öðrum þriðjungi meðgöngu
Ráðleggja skal konum að byrja á degi 21 til 28 eftir fæðingu eða fósturlát á öðrum þriðjungi meðgöngu. Þegar byrjað er síðar skal ráðleggja konunni að nota aðra getnaðarvörn fyrstu 7 dagana. Hins vegar, ef samfarir hafa þegar átt sér stað, ætti að útiloka þungun áður en raunveruleg notkun getnaðarvarnar hefst eða að konan bíði eftir fyrstu tíðablæðingum.

Fyrir konur með barn á brjósti, sjá kafla 4.6.

Töflur gleymast

Ef inntöku hefur seinkað um minna en 12 klukkustundir dregst ekki úr virkni getnaðarvarnarinnar. Konan á að taka töfluna um leið og hún man eftir því og taka næstu töflu á venjulegum tíma.

Ef inntöku hefur seinkað um meira en 12 klukkustundir getur það dregið úr virkni getnaðarvarnarinnar. Við þessar aðstæður þarf að hafa eftirfarandi tvær grundvallarreglur í huga:

1. Aldrei má fresta töku töflu í meira en sjö daga.
2. Það þarf að taka töflurnar í sjö daga samfleytt til að ná nægilegri bælingu undirstúkuheiladinguls-eggjakerfís-öxuls.

Þar af leiðandi er að jafnaði hægt að gefa eftirfarandi ráð:

1. vika

Notandinn á að taka síðustu töfluna sem gleymdist um leið og hún man eftir því, jafnvel þótt það þýði að taka tvær töflur á sama tíma. Hún heldur síðan áfram að taka töflur á venjulegum tíma. Þar að auki ætti að nota aðra getnaðarvörn eins og smokk næstu 7 daga. Ef samfarir hafa átt sér stað á undanförunum 7 dögum skal íhuga möguleika á þungun. Því fleiri töflur sem gleymast og því nær sem þær eru venjulegu töflulausu millibili, því meiri hætta er á þungun.

2. vika

Notandinn á að taka síðustu töfluna sem gleymdist um leið og hún man eftir því, jafnvel þótt það þýði að taka tvær töflur á sama tíma. Hún heldur síðan áfram að taka töflur á venjulegum tíma. Að því gefnu að konan hafi tekið töflurnar rétt á síðustu 7 dögum áður en fyrsta taflan gleymdist er engin þörf á að nota aðrar getnaðarvarnir til viðbótar. Ef hún hefur hins vegar gleymt að taka meira en 1 töflu skal ráðleggja konunni að gæta sérstakrar varúðar í 7 daga.

3. vika

Hætta á minnkuðum áreiðanleika er yfirvofandi vegna væntanlegs 7 daga töflulauss bils. Hins vegar, með því að aðlaga töfluinntökuáætlunina, er enn hægt að koma í veg fyrir minnkaða getnaðarvörn. Með því að fylgja öðrum hvorum af eftirfarandi tveimur valkostum er því engin þörf á að nota auka getnaðarvarúðarráðstafanir, að því tilskildu að konan hafi tekið allar töflurnar rétt innan 7 daga fyrir fyrstu töfluna sem gleymdist. Ef þetta er ekki raunin ætti hún að fylgja fyrri af þessum tveimur valkostum og nota auka varúðarráðstafanir næstu 7 daga líka..

1. Konan á að taka töfluna sem gleymdist strax og hún man eftir því, jafnvel þótt hún þurfi að taka tvær töflur á sama tíma. Síðan heldur hún áfram að taka töflurnar á venjulegum tíma. Byrja verður á næsta töfluspjaldi strax og því fyrra er lokið, þ.e. ekkert hlé ætti að vera á milli töfluspjaldanna. Hún hefur sennilega ekki blæðingar fyrr en seinna töfluspjaldi er lokið, en blettablæðingar eða milliblæðingar geta orðið þá daga sem töflur eru teknar.
2. Einnig má ráðleggja konu að hætta að taka töflurnar úr töfluspjaldinu sem hún er að nota. Skal hún þá taka allt að 7 daga hlé án taflna, að meðtöldum þeim dögum þegar hún gleymdi að taka töflur, og byrja svo á næsta spjaldi. Ef kona hefur gleymt nokkrum töflum og fær síðan ekki blæðingar í næsta venjulega töfluhléi, ber að íhuga möguleikann á þungun.

Viðbrögð við truflunum í meltingarvegi

Ef um alvarleg einkenni frá meltingarvegi (uppköst eða niðurgangur) er að ræða getur frásogi verið ábótavant og gera á frekari ráðstafanir til varnar getnaði. Ef kona kastar upp eða fær niðurgang innan 3-4 klukkustunda eftir að hafa tekið töfluna, skal taka aðra töflu eins fljótt og hægt er. Ef hægt er skal taka hana innan við 12 klst. frá því að þú ert vön að taka töfluna. Ef meira en 12 klst. hafa liðið eru ráðleggingar sem gefnar eru í kafla 4.2, „Ef gleymist að taka Melleva,“ viðeigandi. Vilji konan ekki breyta út af venjulegri töfluáætlun, þarf hún að fá sér nauðsynlega(r) aukatöflu(r) af öðru töfluspjaldi.

Hvernig fresta má blæðingum

Til að seinka blæðingum á konan að halda áfram með annað spjald af etínýlestradíóli/levónorgestrelí, án þess að taka töfluhlé. Halda má áfram að fresta eins lengi og óskað er, að hámarki þar til seinna spjaldinu lýkur. Meðan á frestuninni stendur getur konan oftast fengið milliblæðingar eða blettablæðingar. Regluleg inntaka etínýlestradíóls/levónorgestrels er síðan hafin að nýju eftir venjulegt 7 daga töfluhlé.

Til að færa blæðingar á annan dag vikunnar en konan er vön með núverandi áætlun er hægt að ráðleggja henni að stytta komandi töfluhlé um eins marga daga og hún vill. Því styttra sem bilið er, því meiri hætta er á að ekki verði blæðingar og konan fái blettablæðingar eða milliblæðingar meðan á síðara spjaldinu stendur (rétt eins og þegar hún frestar blæðingum).

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Eingöngu er stungið upp á Melleva fyrir konur sem hafa virkan tíðahring.

Aldraður

Á ekki við. Ekki er stungið upp á Melleva eftir tíðahvörf.

Skert lifrarstarfsemi

Konur með alvarlega lifrarsjúkdóma mega ekki nota Melleva (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi

Melleva hefur ekki verið rannsakað sérstaklega hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Fyrirliggjandi upplýsingar benda ekki til breytinga á meðferð hjá þessum sjúklingahópi.

4.3 Frábendingar

Ekki skal nota samsettar hormónagetnaðarvarnir við eftirfarandi aðstæður. Komi eitthvert þessara tilvika fram í fyrsta skipti þegar samsettar hormónagetnaðarvarnir eru notaðar, ber að hætta notkun þeirra strax.

- Bláæðasegarek eða hætta á því
 - Segarek í bláæðum – bláæðasegarek (á segavarnarlyfjum) eða saga um slíkt (t.d. segamyndun í djúpum bláæðum eða lungnasegarek).

- Þekkt arfgeng eða áunnin tilhneiging til bláæðasegareks, svo sem þol gegn virkjuðu C-próteini (APC-resistance), (þ.m.t. Factor V Leiden), andtrombín-III-skortur, skortur á C-próteini, skortur á S-próteini
 - Stór skurðaðgerð með langvarandi hreyfingarleysi (sjá kafla 4.4)
 - Mikil hætta á bláæðasegareki ef til staðar eru fleiri en einn áhættuþáttur (sjá kafla 4.4)
- Slagæðasegarek eða hætta á því
 - Segarek í slagæðum – slagæðasegarek, saga um slagæðasegarek (t.d. hjartadrep) eða fyrirboði um slíkt (t.d. hjartaöng)
 - Æðasjúkdómur í heila – heilaslag (stroke), saga um heilaslag eða fyrirboði um slíkt (t.d. skammvinnt blóðþurrðarkast, TIA)
 - Þekkt arfgeng eða áunnin tilhneiging til slagæðasegareks, svo sem of mikið hómósystem í blóð (hyperhomocysteinaemia) og andfosfólípíðmótefni (mótefni andkardiólípíns (anticardiolipin antibodies), lúpus-andstorkuþáttur (lupus anticoagulant)).
 - Saga um mígreni með staðbundnum taugaeinkennum.
 - Mikil hætta á slagæðasegareki vegna fleiri en eins áhættuþátta (sjá kafla 4.4) eða ef til staðar er einn alvarlegur áhættuþáttur svo sem:
 - sykursýki með æðaeinkennum
 - alvarlegur háþrýstingur
 - alvarleg röskun lípópróteina í blóðinu
 - virkur, alvarlegur lifrarsjúkdómur, eða sjúkrasaga um slíkt ef lifrargildin eru ekki komin í eðlilegt horf.
 - lifraræxli (góðkynja eða illkynja) eða sjúkrasaga um slíkt.
 - illkynja, kynhormónatengdur sjúkdómur (t.d. í kynfærum eða brjóstum) eða grunur um slíkt.
 - blæðing frá leggöngum af óþekktum orsökum.
 - ofnæmi fyrir virku innihaldsefnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ekki má nota Melleva samhliða lyfjum sem innihalda ombitasvír/paritaprevír/rítónavír og dasabuvír, lyfjum sem innihalda glecaprevír/pibrentasvír eða sofosbuvír/velpatasvír/voxilaprevír (sjá kafla 4.5)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Varnaðarorð

Ef einhver eftirtalinn sjúkdómur eða áhættuþátta er fyrir hendi skal ræða við konuna um hvort Melleva henti henni.

Við versnun eða fyrsta merki um eitthvert eftirtalið ástand eða áhættuþætti á konan að hafa samband við lækinn til þess að ákvarða hvort hætta skuli notkun Melleva.

Ef grunur leikur á bláæða- eða slagæðasegareki eða ef það er staðfest skal hætta notkun samsettra hormónagetnaðarvarna. Ef segavarnarmedferð er hafin skal hefja notkun viðeigandi getnaðarvarna vegna vansköpunarvaldandi áhrifa segavarnarlyfja (kúmarín).

● Blóðrásasjúkdómar

Hætta á bláæðasegareki (VTE)

Notkun allra samsettra hormónagetnaðarvarna eykur hættuna á bláæðasegareki (VTE) samanborið við enga notkun. Lyf sem innihalda levónorgestrel, eins og Melleva, norgestimat eða noretisterón eru talin auka minnst hættu á bláæðasegareki. Ákvörðunin um að nota Melleva skal aðeins tekin eftir að rætt hefur verið við konuna til að tryggja að hún skilji hættuna á bláæðasegareki við notkun Melleva, hvernig núverandi áhættuþættir hennar hafa áhrif á hættuna og að hættan á

bláæðasegareki sé mest fyrsta ár fyrstu notkunar. Einnig liggja fyrir nokkur sönnunargögn um að hættan aukist ef notkun samsettrar hormónagetnaðarvarnar er hafin á ný eftir hlé að í a.m.k. 4 vikur.

Af þeim konum sem nota ekki samsetta hormónagetnaðarvörn og eru ekki þungaðar munu u.þ.b. 2 af 10.000 fá bláæðasegarek á eins árs tímabili. Hins vegar getur hættan verið mun meiri hjá sumum konum, eftir því hvaða undirliggjandi áhættuþættir eru fyrir hendi (sjá hér að neðan).

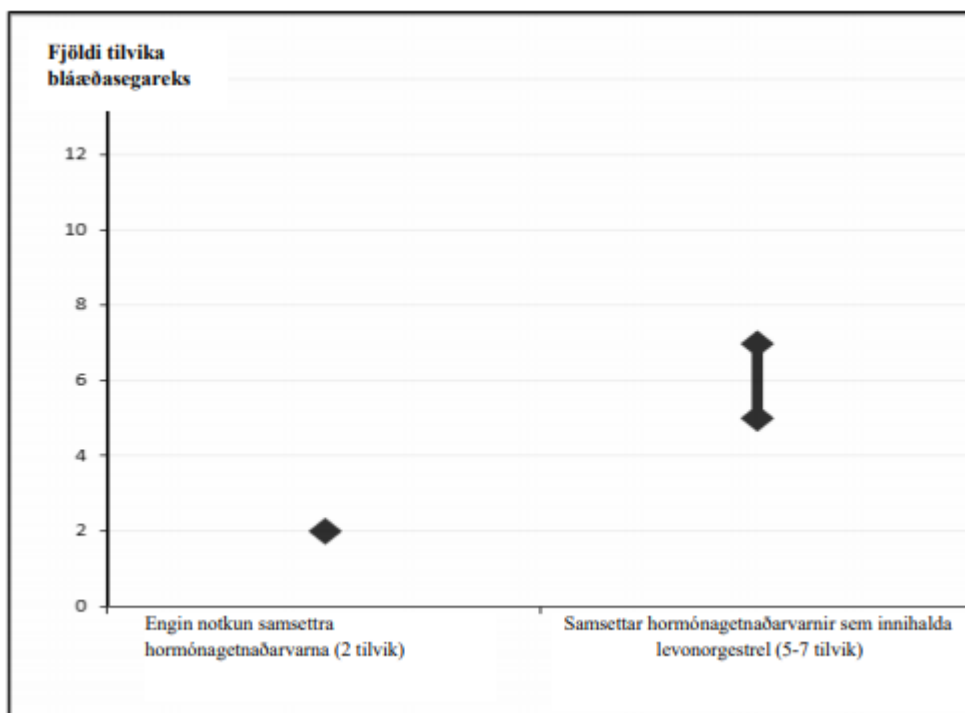
Talið er að af þeim 10.000 konum sem nota samsetta hormónagetnaðarvörn sem inniheldur levónorgestrel muni 6¹ konur fá bláæðasegarek á einu ári.

¹ Meðaltalsgildi á bilinu 5-7 fyrir hver 10.000 kvenár, byggt á hlutfallslegri áhættu fyrir notendur samsettra hormónagetnaðarvarna sem innihalda levónorgestrel samanborið við 2,3 til 3,6 fyrir konur sem ekki nota slík lyf.

Þessi fjöldi tilfella bláæðasegareks á ári er minni en sá fjöldi sem búist er við hjá konum á meðgöngu eða rétt eftir barnsburð.

Bláæðasegarek getur reynst banvænt í 1-2% tilfella.

Fjöldi tilvika bláæðasegareks fyrir hverjar 10.000 konur á einu ári



Örsjaldan hefur verið tilkynnt um segamyndun í öðrum æðum hjá þeim sem nota samsetta hormónagetnaðarvörn, t.d. bláæðum eða slagæðum í lifur, garnahengi, nýrumeða sjónu.

Áhættuþættir bláæðasegareks

Hættan á fylgikvillum tengdum bláæðasegareki hjá þeim sem nota samsetta hormónagetnaðarvörn kann að aukast verulega hjá konu með aðra áhættuþætti, einkum ef þeir eru margir (sjá töflu). Ekki má nota Melleva ef konan hefur fleiri en einn áhættuþátt sem setur hana í mikla hættu á segamyndun í bláæðum (sjá kafla 4.3). Ef konan hefur fleiri en einn áhættuþátt getur verið að aukningin í áhættu sé meiri en samanlögð áhætta einstakra þátta, í slíku tilviki skal meta heildarhættu á bláæðasegareki. Ef mat á ávinningi og áhættu er talið neikvætt skal ekki ávísa samsettri hormónagetnaðarvörn (sjá kafla 4.3).

Tafla: Áhættuþættir bláæðasegareks

Áhættuþáttur	Athugasemd
Offita (líkamsþyngdarstuðull yfir 30 kg/m ²)	Áhættan eykst verulega með hækkandi líkamsþyngdarstuðli. Einkum mikilvægt að hafa í huga ef aðrir áhættuþættir eru einnig fyrir hendi.
Langvarandi hreyfingarleysi, stór skurðaðgerð, hvaða skurðaðgerð sem er á fótleggjum eða grindarholi, taugaskurðaðgerð eða alvarlegir áverkar Athugið: tímabundið hreyfingarleysi, svo sem flugferð >4 klst., getur einnig verið áhættuþáttur bláæðasegareks, einkum hjá konum með aðra áhættuþætti	Við slíkar aðstæður er ráðlegt að hætta notkun pillu (minnst fjórum vikum fyrir valbundna skurðaðgerð) og að hefja hana ekki á ný fyrr en tveimur vikum eftir að fullri hreyfigetu er náð. Nota skal aðra tegund af getnaðarvörn til þess að forðast óæskilega þungun. Íhuga skal segavarnarmeðferð ef notkun Melleva hefur ekki verið hætt fyrirfram.
Fjölskyldusaga (bláæðasegarek einhvern tímann hjá systkini eða foreldri, einkum við tiltölulega ungan aldur t.d. fyrir 50 ára aldur).	Ef grunur leikur á arfgengri tilhneigingu skal konunni vísað til ráðgjafar hjá sérfræðingi áður en ákvörðun er tekin um notkun hvaða samsettrar hormónagetnaðarvarnar sem er.
Annað sjúkdómsástand tengt bláæðasegareki (VTE)	Krabbamein, rauðir úlfar, blóðlýsupvageitunarheilkenni, langvinnur bólgusjúkdómur í þörmum (Crohns sjúkdómur eða sáraristilbólga) og sigðkornasjúkdómur
Hækkandi aldur	Einkum yfir 35 ára aldur

Ekki liggur fyrir samdóma álit um það hvort æðahnútar og grunn segabláæðabólga hafi hlutverki að gegna við myndun eða versnun segamyndunar í bláæðum.

Íhuga verður aukna hættu á segareki á meðgöngu, og einkum á fyrstu 6 vikum eftir fæðingu (Sjá upplýsingarnar í kafla 4.6 „Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf“).

Einkenni bláæðasegareks (segamyndun í djúpum bláæðum og lungnasegarek)

Ef einkenni koma fram skal ráðleggja konum að leita læknishjálpar tafarlaust og láta heilbrigðisstarfsmann vita um töku samsettrar hormónagetnaðarvarnar.

Einkenni um segamyndun í djúpum bláæðum (DVT) geta verið:

- þroti í öðrum fótlegg og/eða fæti eða eftir æð á fótlegg;
- verkur eða eymsli í fótlegg sem hugsanlega koma aðeins fram þegar staðið er eða gengið,
- aukin hitatilfinning í fótlegg; roði eða litabreyting í húð á fótlegg.

Einkenni um lungnasegarek (PE) geta verið:

- skyndileg og óútskýrð andnauð eða ör andardráttur;
- skyndilegur hósti sem kann að hafa í för með sér blóðhósta;
- nístandi brjóstverkur;
- mikill svimi eða sundl;
- hraður eða óreglulegur hjartsláttur.

Sum þessara einkenna (t.d. „andnauð“, „hósti“) eru ósértæk og kynnu að verða mistúlkuð sem almennari eða minna hættuleg tilvik (t.d. sýkingar í öndunarvegi).

Önnur einkenni um stíflu í bláæðum geta verið: skyndilegur verkur, þroti og örlítill blámi á útlím. Ef stíflan kemur fram í auga geta einkennin verið allt frá þökusýn án verkja sem getur þróast yfir í sjóntap. Stundum getur sjóntapið orðið nærri fyrirvaralaust.

Hætta á slagæðasegareki

Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa tengt notkun samsettra hormónagetnaðarvarna við aukna hættu á slagæðasegareki (t.d. hjartadrepri) eða heilablóðfalli (cerebrovascular accident) (t.d. skammvinnu blóðþurrðarkasti, slagi). Slagæðasegarek getur verið banvænt.

Áhættuþættir fyrir slagæðasegarek

Hættan á fylgikvillum tengdum slagæðasegareki eða heilablóðfalli hjá þeim sem nota samsetta hormónagetnaðarvörn eykst hjá konum með aðra áhættuþætti (sjá töflu). Ekki má nota Melleva ef kona hefur einn alvarlegan eða fleiri en einn áhættuþátt sem setja hana í aukna hættu á að fá slagæðasegarek (sjá kafla 4.3). Ef kona hefur fleiri en einn áhættuþátt getur verið að aukningin í áhættu sé meiri en samanlögð áhætta einstakra þátta. Í slíku tilviki skal hafa í huga heildaráhættu hennar. Ef mat á ávinningi og áhættu reynist neikvætt skal ekki ávísa samsettri hormónagetnaðarvörn (sjá kafla 4.3).

Tafla: Áhættuþættir slagæðasegareks

Áhættuþáttur	Athugasemd
Hækkandi aldur	Einkum yfir 35 ára aldur
Reykingar	Ráðleggja skal konum að reykja ekki ef þær vilja nota samsetta hormónagetnaðarvörn. Konum eldri en 35 ára, sem halda áfram að reykja, er eindregið ráðlagt að nota aðra tegund af getnaðarvörn.
Háþrýstingur	
Offita (líkamsþyngdarstuðull yfir 30 kg/m ²)	Áhættan eykst verulega með hækkandi líkamsþyngdarstuðli. Einkum mikilvægt að hafa í huga hjá konum ef aðrir áhættuþættir eru einnig fyrir hendi.
Fjölskyldusaga (slagæðasegarek einhvern tímann hjá systkini eða foreldri, einkum við tiltölulega ungan aldur, t.d. fyrir 50 ára aldur).	Ef grunur leikur á arfgengri tilhneigingu skal konunni vísað til ráðgjafar hjá sérfræðingi áður en ákvörðun er tekin um notkun hvaða samsettrar hormónagetnaðarvarnar sem er.
Mígreni	Aukning á tíðni eða alvarleika mígrenis meðan á notkun samsettrar hormónagetnaðarvarnar stendur (sem getur verið fyrirboði heilablóðfalls) getur verið ástæða til þess að hætta notkun tafarlaust
Annað sjúkdómsástand tengt meintilvikum í æðum	Sykursýki, of mikið hómósysteín í blóði, lokusjúkdómur í hjarta og gáttatif, röskun á fitupróteinum í blóði og rauðir úlfar.

Einkenni slagæðasegareks

Ef einkenni koma fram skal ráðleggja konum að leita læknishjálpar tafarlaust og láta heilbrigðisstarfsmann vita um töku samsettrar hormónagetnaðarvarnar.

Einkenni um heilablóðfall geta verið:

- skyndilegur dofi eða slappleiki í andliti, handlegg eða fótlegg, einkum öðrum megin í líkamanum;
- skyndilegir erfiðleikar við gang, sundl, jafnvægis- eða samhæfingartruflanir;
- skyndilegt ringlun, erfiðleikar við tal eða skilning;
- skyndilegir erfiðleikar tengdir sjón á öðru eða báðum augum;
- skyndilegur, alvarlegur eða langvarandi höfuðverkur án þekkrar ástæðu;
- meðvitundarleysi eða yfirlið með eða án krampa.

Skammtímaeinkenni gefa til kynna að um skammvinnu blóðþurrðarkast sé að ræða.

Einkenni um hjartadrep geta m.a. verið:

- verkur, óþægindi, þrýstingur, þyngsli, tilfinning um herping eða þrengsli fyrir brjósti, í handleggjum eða undir bringubeini;
- óþægindi sem leiða út í bak, kjálka, háls, handlegg, kvið;
- seddutilfinning, meltingarónot eða köfnunartilfinning;
- aukin svitamyndun, ógleði, uppköst eða sundl;
- mikið máttleysi, kvíði eða andnaud;
- hraður eða óreglulegur hjartsláttur.

Æxli

Nokkrar faraldsfræðilegar rannsóknir hafa gefið til kynna að langtímanotkun samsettra getnaðarvarnartaflna geti aukið hættuna á leghálskrabbameini enn frekar, en áfram er deilt um það í hve miklum mæli þessar niðurstöður megi rekja til truflandi áhrifa, kynhegðunar og öðrum þáttum eins og vörtuveiru hjá mönnum (HPV).

Safngreining á 54 faraldsfræðilegum rannsóknum sýndi lítilsháttar aukningu á hlutfallshættu (RR = 1,24) á að brjóstakrabbamein greinist hjá konum sem eru að nota samsettar getnaðarvarnartöflur. Þessi aukna hættu minnkar stig af stigi á tíu árum eftir að notkun þeirra er hætt. Vegna þess að brjóstakrabbamein er sjaldgæft hjá konum undir fertugu, er aukningin á fjölda greindra tilfella brjóstakrabbameins hjá þeim sem nú nota samsettar getnaðarvarnartöflur eða hafa notað þær nýlega lítil samanborið við hættuna á að fá brjóstakrabbamein einhvern tíma á ævinni. Úr þessum rannsóknum fást ekki sannanir um orsakasamband.

Sú aukna hættu sem sást getur stafað af fyrri greiningu á brjóstakrabbameini hjá þeim sem nota samsettar getnaðarvarnartöflur, líffræðilegri verkun taflnanna eða báðum þessum atriðum samanlagt. Í þeim tilvikum þar sem brjóstakrabbamein greindist hjá þeim sem notuðu samsettar getnaðarvarnartöflur var sjúkdómurinn ekki eins langt genginn klínískt og í þeim tilvikum þar sem brjóstakrabbamein greindist hjá þeim sem hafa ekki notað getnaðarvarnartöflur.

Einstaka sinnum hefur verið greint frá góðkynja lifraræxlum, og enn sjaldnar illkynja lifraræxlum hjá þeim sem nota samsettar getnaðarvarnartöflur. Í örfáum tilvikum hafa þessi æxli leitt til lífshættulegra blæðinga í kviðarholi. Hafa ber lifraræxli í huga við mismunagreiningu þegar fram koma miklir verkir í efri hluta kviðarhols, við lifrarstækkun eða teikn um blæðingu í kviðarholi hjá konum sem taka samsettar getnaðarvarnartöflur.

Með notkun stærri skammta af samsettum getnaðarvarnartöflum (50 µg etínylestradíóls) minnkar hættan á krabbameini í legslímhúð og eggjastokkum. Hvort þetta á einnig við um lægri skammta getnaðarvarnargarða á eftir að staðfesta.

Aðrir sjúkdómar

Konur með of mikið af þríglýseríðum í blóði, eða fjölskyldusögu um slíkt, geta verið í aukinni hættu á að fá brisbólgu þegar þær taka samsettar getnaðarvarnartöflur.

Þótt greint hafi verið frá lítilsháttar blóðþrýstingshækkun hjá mörgum konum sem taka samsettar getnaðarvarnartöflur, er blóðþrýstingshækkun sem hefur klínísku þýðingu mjög sjaldgæf. Aðeins í þessum mjög svo sjaldgæfu tilfellum er réttlætandi að stöðva strax meðferð með samsettum getnaðarvarnartöflum. Ef blóðþrýstingur sem er stöðugt of hár eða marktæk blóðþrýstingshækkun svara ekki blóðþrýstingslækkandi meðferð nógu vel meðan á meðferð með samsettum getnaðarvarnartöflum stendur hjá konum með háþrýsting, á að hættu notkun samsettra getnaðarvarnartaflnanna. Meðferð með samsettum getnaðarvarnartöflum má síðan hefja að nýju þar sem það á við þegar blóðþrýstingur er aftur orðinn eðlilegur með blóðþrýstingslækkandi meðferð.

Greint hefur verið frá að eftirfarandi sjúkdómseinkenni geti komið fram eða versnað bæði á meðgöngu og við notkun samsettra getnaðarvarnartaflna, en gögn um tengsl við notkun samsettra getnaðarvarnartaflna eru ófullnægjandi: Gula og/eða kláði í tengslum við gallteppu; gallsteinamyndun,

porfýría; rauðir úlfar; blóðlýsupvageitrunarheilkenni; rykkjadans (Sydenham's chorea); meðgöngublöðrubóla; heyrnartap vegna kölkunar í miðeyra.

Utanaðkomandi estrógen geta framkallað einkenni arfgengs eða áunnins ofsabjúgs eða gert þau verri.

Bráðar eða langvinnar truflanir á lifrarstarfsemi ýtir undir þá nauðsyn að hætta notkun samsettra getnaðarvarnartaflna þar til lifrargildin eru komin í eðlilegt horf. Við endurtekna gallteppugulu og eða kláða sem tengist gallteppu sem gerði fyrst vart við sig á meðgöngu eða við fyrri notkun kynhormóna verður að hætta notkun samsettra getnaðarvarnartaflna.

Þótt samsettar getnaðarvarnartöflur geti haft áhrif á insúlínnæmi í útæðum og sykurlösl, er ekkert sem bendir til þess að nauðsynlegt sé að breyta meðferðarskömmum hjá sykursýkisjúklingum sem nota lágskammta samsettar getnaðarvarnartöflur (innihalda minna en 0,05 mg af etínýlestradíóli). Þó á að fylgjast vel með konum sem hafa sykursýki, einkum þegar þær byrja að nota samsettar getnaðarvarnartöflur.

Greint hefur verið frá versnun á flogaveiki, Crohns sjúkdómi og sáraristilbólgu við notkun samsettra getnaðarvarnartaflna.

Þungunarfreknur geta stundum komið fram, einkum hjá konum með sögu um slíkt. Konur með tilhneigingu til þungunarfrekna eiga að forðast sólarljós eða útfjólubláa geislun á meðan þær nota samsettar getnaðarvarnartöflur.

Dapurleiki og þunglyndi eru vel þekktar aukaverkanir við notkun hormónagetnaðarvarna (sjá kafla 4.8). Þunglyndi getur verið alvarlegt og er vel þekktur áhættuþáttur fyrir sjálfsvígshegðun og sjálfvíg. Ráðleggja skal konum að hafa samband við lækinn ef þær finna fyrir skapbreytingum og einkennum um þunglyndi, þ.m.t. stuttu eftir að meðferð er hafin.

Læknisskoðun/-viðtal

Áður en notkun Melleva er hafin eða hafin að nýju skal skrá nákvæma sjúkrasögu (þar með talið fjölskyldusögu) og útiloka þarf þungun. Mæla skal blóðþrýsting og framkvæma læknisskoðun á grundvelli frábendinga (sjá kafla 4.3) og varnaðarorða (sjá kafla 4.4). Mikilvægt er að vekja athygli konunnar á upplýsingum um segamyndun í bláæðum og slagæðum, þar með talið áhættu af notkun Melleva samanborið við aðrar samsettar hormónagetnaðarvarnir, einkennum bláæða- og slagæðasegareks, þekktum áhættuþáttum og hvað beri að gera ef grunur leikur á um segamyndun.

Einnig skal segja konunni að lesa vandlega fylgiseðilinn og fylgja gefnum ráðleggingum. Tíðni og eðli skoðana skal byggja á viðteknum meðferðarleiðbeiningum og sniðið að þörfum hverrar konu fyrir sig. Konum skal bent á að hormónagetnaðarvarnir veita ekki vörn gegn HIV-smiti (AIDS/alnæmi) eða öðrum kynsjúkdómum.

Minni verkun

Verkun Melleva samsettra getnaðarvarnartaflna getur minnkað t.d.

Virkni getnaðarvarna getur minnkað, t.d. ef töflur gleymast (sjá kafla 4.2), vegna meltingartruflana (sjá kafla 4.2) eða vegna samhliða notkunar annarra lyfja (sjá kafla 4.5).

Óreglulegri tíðahringur

Við notkun samsettra getnaðarvarnartaflna geta blæðingar orðið óreglulegar (blettablæðingar eða milliblæðingar), einkum fyrstu mánuðina. Þannig er ekki ástæða til að meta slíkar blæðingar fyrr en eftir u.þ.b. þriggja tíðahringja aðlögunartíma.

Ef óregla á blæðingum heldur áfram eða kemur fram eftir reglulega tíðahringi, skal íhuga hvort eitthvað annað en hormónar geti verið ástæðan, og gera þarf viðeigandi ráðstafanir varðandi greiningu til að útiloka að um illkynja sjúkdóm sé að ræða eða þungun. Það gæti þýtt útskröpun.

Sumar konur fá ekki tíðablæðingar í töfluhléi. Hafi kona tekið samsettar getnaðarvarnartöflurnar eins og mælt er fyrir um í kafla 4.2 er ólíklegt að hún sé þunguð. Hafi hún aftur á móti ekki tekið samsettar getnaðarvarnartöflurnar samkvæmt þessum fyrirmælum áður en hún missti fyrst úr blæðingar eða ef næstu blæðingar láta einnig á sér standa, skal útiloka að um þungun sé að ræða áður en hún heldur áfram að nota samsettu getnaðarvarnartöflurnar.

Þetta lyf inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósavanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Athugið: Yfirfara skal leiðbeiningar um notkun allra annarra lyfja sem ávísað er samhliða, í þeim tilgangi að koma auga á hugsanlegar milliverkanir.

- Áhrif annarra lyfja á Melleva

Komið geta fram milliverkanir við önnur lyf sem geta örvað lifrarensím í fitubólum og þannig leitt til aukinnar úthreinsunar kynhormóna sem getur dregið úr virkni getnaðarvarnar og/eða leitt til milliblæðinga og/eða að getnaðarvörn bregst.

Meðhöndlun

EnsímvirkJun getur sést eftir einungis nokkra daga meðferð. Hámarks ensímvirkJun sést venjulega innan fárra vikna. Eftir að meðferð er hætt getur ensímvirkJun haldist í um 4 vikur.

Skammtíameðferð

Konur á meðferð með ensímvirkjandi lyfjum skulu tímabundið nota hindrandi getnaðarvörn eða aðra getnaðarvarnaraðferð til viðbótar samsettu getnaðarvarnartöflunum. Nota skal getnaðarvörn án hormóna allan tímann á meðan á samhliða lyfjameðferðinni stendur og í 28 daga eftir að henni er hætt.

Standi lyfjagjöfin lengur en sem nemur töflunum á þynnuspjaldinu með samsettu getnaðarvarnartöflunum skal sleppa töflufríu tímabili og haldið strax áfram á næsta spjaldi.

Langtíameðferð

Hjá konum á langtíameðferð með ensímvirkjandi lyfjum skal ráðleggja notkun annarrar öruggar getnaðarvarnar án hormóna.

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi milliverkanir í ritrýndum vísindagreinum.

Efni sem auka úthreinsun samsettra getnaðarvarnartaflna (draga úr virkni þeirra vegna ensímvirkjunar), t.d.:

Barbitúröt, bosentan, carbamazepín, phenýtoín, primidón, rifampicín og HIV-lyfin ritonavír, nevirapín og efavírenz, og hugsanlega einnig felbamat, griseofúlvín, oxacarbazepín, topíramat og vörur sem innihalda jurtafyfið jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).

Lyf með breytileg áhrif á úthreinsun samsettra getnaðarvarnartaflna

Margar samsetningar af HIV-próteasahemlum og bakritahemlum, sem ekki eru núkleósíð, þ.m.t. samsetningar ásamt HCV-hemlum, geta aukið eða minnkað þéttni estrógena eða progestína í plasma ef þeir eru gefnir samtímis samsettum getnaðarvarnartöflum. Í sumum tilvikum geta slíkar breytingar haft klíniska þýðingu.

Því skal skoða upplýsingar fyrir HIV-/HCV-lyfin sem notuð eru samhliða, til að bera kennsl á hugsanlegar milliverkanir og aðrar tengdar ráðleggingar. Ef vafi leikur á áhrifunum, skulu konur á meðferð með próteasahemlum eða bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð nota hindrandi getnaðarvörn til viðbótar.

Lyf sem draga úr útskilnaði samsettra getnaðarvarnartaflna (ensímhemlar)

Klínískt mikilvægi hugsanlegra milliverkana við ensímhemla er ekki þekkt.

Samhliða gjöf öflugra CYP3A4 hemla getur aukið þéttni estrógensins eða prógestínsins eða beggja.

Sýnt hefur verið fram á að 60-120 mg skammtur af etorícoxíbi á dag auki þéttni etínýlestradíóls í plasma 1,4-1,6 falt þegar hann er tekinn ásamt samsettri hormónagetnaðarvörn sem inniheldur 0,035 mg af etínýlestradíóli.

- Áhrif Melleva á önnur lyf

Getnaðarvarnarlyf til inntöku geta haft áhrif á umbrot ákveðinna annarra virka efna. Því getur þéttni þeirra í plasma og vefjum annað hvort hækkað (t.d. ciklósporín) eða lækkað (t.d. lamótrigín).

Klínísk gögn benda til þess að etínýlestradíól hamli útskilnaði CYP1A2 hvarfefna sem leiðir til vægrar (t.d. teófyllín) eða miðlungi mikillar (t.d. tizanidín) aukningar á plasmabéttni þeirra.

- Lyfhrifamiliverkanir

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð við lifrabólgu C veirusýkingu, með lyfjum sem innihalda ombítasvír/parítaprevír/rítónavír og dasabuvír með eða án ríbavírins, meðan á klínískum prófunum stóð, urðu hækkanir á transamínasa (ALAT) sem námu meira en 5 földu efra gildi eðlilegs gildis (ULN) marktækt oftár hjá konum sem notuðu lyf sem innihéldu etínýlestradíól eins og samsettar hormónagetnaðarvarnir. Hækkanir á ALAT hafa einnig sést, á meðal sjúklinga sem fengu meðferð með glecaprevíri/pibrentasvíri eða sofosbuvíri/velpatasvíri/voxilaprevíri, hjá konum sem notuðu lyf sem innihéldu etínýlestradíól eins og samsettar hormónagetnaðarvarnir (sjá kafla 4.3).

Því þurfa notendur Melleva að skipta yfir í aðra aðferð við getnaðarvörn (t.d. getnaðarvörn sem inniheldur eingöngu prógestógen eða getnaðarvörn sem inniheldur ekki hormóna) áður en meðferð með þessum lyfjasamsetningum er hafin. Notkun Melleva má hefja á ný 2 vikum eftir að meðferð með þessum lyfjasamsetningum er lokið.

- Rannsóknaniðurstöður

Notkun getnaðarvarnarstera getur haft áhrif á ákveðnar rannsóknaniðurstöður, þar með taldar lífefnafræðilegar mælistærðir fyrir lifrar-, skjaldkirtils-, nýrnahettu- og nýrnastarfsemi, plasmagildi (flutnings)-próteina (t.d. barksterabindandi glóbúlíns og lípið/fitupróteinaþátta), mælistærðir fyrir kolvetnisumbrot og mælistærðir fyrir storknun og fibrínsundrun. Yfirleitt eru breyttu gildin þó innan eðlilegra viðmiðunarmarkna fyrir rannsóknirnar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Melleva er ekki ætlað til nota á meðgöngu.

Ef þungun á sér stað við notkun Melleva skal hætta notkun lyfsins tafarlaust. Umfangsmiklar faraldsfræðilegar rannsóknir hafa hvorki leitt í ljós aukna hættu á fæðingargöllum hjá börnum kvenna sem notuðu getnaðarvarnartöflur fyrir meðgöngu né vansköpunarvaldandi áhrif þegar getnaðarvarnartöflur voru óvart teknar á meðgöngu.

Rannsóknir á dýrum hafa sýnt aukaverkanir á meðgöngu og við brjóstgjöf (sjá kafla 5.3). Á grundvelli þessara rannsókna er ekki hægt að útiloka aukaverkanir vegna hormónaverkunar virku efnanna. Almenn reynsla af getnaðarvarnartöflum á meðgöngu gaf hins vegar ekki vísbendingar um raunveruleg óæskileg áhrif hjá mönnum.

Fyrirliggjandi upplýsingar um notkun Melleva á meðgöngu eru of takmarkaðar til að hægt sé að draga ályktanir um neikvæð áhrif þess á meðgöngu eða heilsufar fósturs eða nýbura. Enn sem komið er liggja engar faraldsfræðilegar upplýsingar fyrir.

Hafa skal í huga aukna hættu á bláæðasegareki þegar notkun Melleva er hafin á ný á tímabilinu eftir fæðingu (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Brjóstgjöf

Getnaðarvarnartöflur geta haft áhrif á mjólkurframleiðslu, vegna þess að þær geta dregið úr magni og breytt samsetningu brjóstamjólkur. Því er almennt ekki mælt með notkun getnaðarvarnartaflna fyrir en kona er alveg hætt að gefa barni brjóst. Lítið magn af getnaðarvarnarhormónum og/eða umbrotsefnum þeirra skilst út í brjóstamjólki. Þetta magn getur haft áhrif á barnið.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Melleva hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um við notkun samsettra getnaðarvarna sem innihalda etínýlestradíól/levónógestrel eru ógleði, kviðverkir, þyngdaraukning, höfuðverkur, depurð, skapbreytingar og verkur eða eymsli í brjóstum. Þessar aukaverkanir koma fyrir hjá $\geq 1\%$ til $\leq 10\%$ notenda.

Alvarlegar aukaverkanir eru slagæða- og bláæðasegarek.

Eftirtaldar aukaverkanir hafa komið fram við notkun samsettra getnaðarvarnarlyfja til inntöku sem innihalda etínýlestradíól/levónorgestrel:

Líffæraflokkur (MedDRA)	Tíðni aukaverkana			
	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $<$ $1/1.000$)	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi			Ofnæmi	Utanaðkomandi estrógen geta framkallað einkenni arfgengs eða áunnins ofsabjúgs eða gert þau verri
Efnaskipta- og næringartruflanir		Vökvasöfnun		
Geðræn vandamál	Þunglyndi Skapsveiflur	Minnkuð kynhvöt	Aukin kynhvöt	
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mígreni		
Augu			Óþol fyrir linsum	
Æðar			Segarek í blá- eða slagæðum	
Meltingarfæri	Ógleði Kviðverkir	Uppköst Niðurgangur		
Húð og undirhúð		Útbrot Ofsakláði	Hnútarós Regnbogaroðasótt	
Æxlunarfæri og brjóst	Eymsli í brjóstum Verkir í brjóstum	Brjóstastækkun	Seyting úr brjóstum Útferð frá leggöngum	
Rannsóknaniðurstöður	Þyngdaraukning		Þyngdartap	

Lýsing á völdum aukaverkunum

Í ljós hefur komið aukin hætta á segamyndun og segareki í slagæðum og bláæðum, þar með talið hjartadrep, slag, skammvinn blóðþurrðarköst, segamyndun í bláæðum og lungnasegarek, hjá konum sem nota samsettar hormónagetnaðarvarnir, sem nánar er fjallað um í kafla 4.4.

Sjaldgæfar aukaverkanir eða aukaverkanir sem koma seint fram og taldar eru tengjast hópi samsettra getnaðarvarnartaflna eru taldar upp hér á eftir (sjá einnig kafla 4.3 og 4.4).

Æxli

- Tíðni greiningar á brjóstakrabbameini eykst lítillega hjá notendum getnaðarvarnartaflna. Vegna þess að brjóstakrabbamein er mjög sjaldgæft hjá konum yngri en 40 ára er aukning á fjölda lítil samanborið við heildaráhættuna á brjóstakrabbameini. Tengslin við samsettar getnaðarvarnartöflur eru óþekkt. Sjá frekari upplýsingar í kafla 4.3 og 4.4.
- Lifraræxli (góðkynja og illkynja)

Aðrir sjúkdómar

- Aukin hætta á brisbólgu hjá konum með hækkun á þríglýseríðum
- Háþrýstingur
- Tilvist eða versnun einkenna þar sem tengsl við notkun samsettra getnaðarvarnartaflna er ekki staðfest: gula og/eða kláði vegna gallteppugulu; gallsteinamyndun; porfýría, rauðir úlfar; blóðlýsupvageitrunarheilkenni; rykkjadans; meðgöngublöðrubóla; heyrnartap vegna kölkunar í miðeyra
- Truflun á lifrarstarfsemi
- Breytingar á glúkósaþoli eða áhrif á útlægt insúlínviðnám
- Crohns sjúkdómur, sáraristilbólga
- Þungunarfreknur

Milliverkanir

Milliverkanir getnaðarvarnartaflna og annarra lyfja (ensímvirkja) geta leitt til milliblæðinga og/eða valdið því að getnaðarvörn bregst (sjá kafla 4.5).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Ekki hefur verið greint frá alvarlegum, skaðlegum áhrifum vegna ofskömmunar. Möguleg einkenni ofskömmunar eru: ógleði, uppköst, blæðingar. Milliblæðingar geta einnig komið fram hjá stúlkum fyrir tíðarbyrjun ef þær taka töflurnar óvart. Ekkert mótefni er þekkt. Miða ber meðferð við einkenni hverju sinni.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Prógestógen og estrógen, fast hlutfall, ATC flokkur: G 03 AA 07.

Pearl Index alls (vörn + sjúklingur bregðast): 0,59 (efri mörk tvíhliða 95% öryggisbils: 0,85)

Verkun samsettra getnaðarvarnartaflna byggist á samverkun ýmissa þátta, og er sá mikilvægasti hindrun á egglosi og breytingar á seytingu í leghálsi.

5.2 Lyfjahvörf

Ethinýlestradíól

Frásog

Eftir inntöku etinýlestradíóls frásogast það hratt og að fullu. Eftir inntöku á 30 míkrogrömmum af ethinýlestradíóli næst hámarksþéttni í sermi, sem nemur um 100 pg/ml, á 1-1,5 klst.

- Ethinýlestradíól er mikið umbrotið við fyrstu umferð um lifur með miklum breytileika milli einstaklinga. Aðgengi er um 45%.

Dreifing

Dreifingarrúmmál etinýlestradíóls er 5 l/kg og binding við plasmaprótein er u.þ.b. 98%.

Etinýlestradíól berst í litlu mæli í brjóstamjólk (0,02% af skammtinum).

Umbrot

Algjört umbrot er á etinýlestradíóli (úthreinsun með umbrotum u.þ.b. 5 ml/mín./kg). Umbrotsefnin sem myndast skiljast út í þvagi (40%) og galli/hægðum (60%).

Etinýlestradíól afturkræfur hemill *in vitro* á CYP2C19, CYP1A1 og CYP1A2 ásamt því að vera hemill á CYP3A4/5, CYP2C8 og CYP2J2 sem byggir á verkunarhætti.

Brotthvarf

Sermisgildi etinýlestradíóls lækka í tveimur áföngum og eru helmingunartímarnir annars vegar 1-2 klst. og hins vegar 20 klst. Etinýlestradíól útskilst ekki á óbreyttu formi. Útskilnaður umbrotsefnanna með þvagi og galli er í hlutfallinu 4:6. Helmingunartími útskilnaðar er um 1 dagur.

Jafnvægi

Sermisþéttni etinýlestradíóls við jafnvægi, sem næst eftir u.þ.b. 5 gjafir, er um 40% hærra en eftir stakan skammt.

Etinýlestradíól örvar nýmyndun kynhormónabindandi glóbúlíns (SHBG) og barksterabindandi glóbúlíns (CBG) í lifur. Við inntöku 30 µg af etinýlestradíóli eykst sermisþéttni SHBG úr 70 í 200 nmól/l.

Levónorgestrel

Frásog

Levónorgestrel frásogast hratt og að fullu eftir inntöku. Aðgengi levónorgestrels er næstum 100%.

Hámarksþéttni í sermi er 3 ng/ml u.þ.b. 1 klst. eftir inntöku 150 µg af levónorgestrel.

Heildarplasmaþéttni er mjög háð þéttni SHBG..

Dreifing

Levónorgestrel er bundið albúminí í sermi og kynhormónabindipróteini (SHBG). Aðeins 1,5% af heildarþéttni lyfsins í sermi er til staðar sem óbundinn steri, u.þ.b. 65% eru á sértækan hátt bundin kynhormónabindipróteini og u.þ.b. 35% eru á ósértækan hátt bundin albúminí. Levónorgestrel berst að litlu leyti í brjóstamjólk (0,1% af skammtinum).

Umbrot

Levónorgestrel er umbrotið að fullu. Mikilvægustu umbrotsleiðirnar eru afoxun $\Delta 4-3$ -oxó hóps og hýdroxýltenging á stöðum 2α , 1β og 16β , og á eftir þeim ferlum fylgir samtenging.

Enn fremur tengist CYP3A4 oxun levónorgestrels, en gögn úr *in vitro* rannsóknum gefa til kynna að það umbrotaferli á minna við en afoxun og samtenging.

Úthreinsunarhraði úr sermi er um 1.3 – 1.6 ml/mín./kg.

Brotthvarf

Gildi levónorgestrels í sermi lækka í tveimur þrepum. Lokaprepið einkennist af helmingunartíma sem er annars vegar um 1 klst. og hins vegar um 20 klst. Levónorgestrel er umbrotið áður en það er skilið

út. Umbrotsefni þess eru í þvagi og galli (hægðum) u.þ.b. í hlutföllunum 1:1. Helmingunartími brotthvarfs umbrotsefnanna er um 1 dagur.

Jafnvægi

Eftir endurtekna samhliða gjöf með etínýlestradíóli eykst gildi sermispéttni levónorgestrels fjórfalt.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar etínýlestradíóls og levónorgestrels benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkun, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun annarrar en þeirrar sem þekkt er fyrir etínýlestradíól og levónorgestrel. Þó skal hafa í huga að kynhormón geta örvað vöxt tiltekinna hormónaháðra vefja og æxla.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Laktósaeinhýdrat
Póvidón
Krospóvidón
Magnesíumsterat

Töfluhúð:

Pólývínýlalkóhól, að hluta til hýdrólýserað
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól
Talkúm (E553b)
Járnoxíð gult (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Töflunum er pakkað í PVC/PVDC/álþynnur.

Pakkingastærðir:

Fáanlegt í öskjum með 1,3,6 og 13 spjöldum (þynnur), hver og ein inniheldur 21 töflu.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/19/053/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. júlí 2019.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 4. janúar 2024.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

20. ágúst 2025.