

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Marvelon 28, tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 tablett inneholder desogestrel 0,150 mg og etinyløstradiol 0,030 mg.  
De små tablettene inneholder ikke virkestoff (placebotabletter).  
Hjelpestoff med kjent effekt: laktose < 80 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Tablettene er runde, bikonvekse og 6 mm (store tabletter) eller 4,5 mm (små tabletter) i diameter. De store tablettene er merket med TR over 5 på den ene siden og Organon\* på den andre siden. De små tablettene er merket KH over 2 på den ene siden og med en liten firkant på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Antikonsepsjon.

Beslutningen om å forskrive Marvelon 28 må baseres på den enkelte kvinnes nåværende risikofaktorer, spesielt risikofaktorer for venøs tromboembolisme og hvordan risikoen for venøs tromboembolisme med Marvelon 28 er sammenlignet med andre kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.3 og 4.4).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Hvordan Marvelon 28 skal tas

Tablettene skal tas i den rekkefølgen som fremgår av pakningen, hver dag til omtrent samme tid med litt væske etter behov. 1 tablett skal tas daglig ved å starte på de store (aktive) tablettene i 21 påfølgende dager, fulgt av de små (placebo) tablettene i 7 dager. Hver etterfølgende pakning påbegynnes dagen etter den siste placebotabletten. Bortfallsblødningen begynner normalt på dag 2-3 inn i placeboperioden og er kanskje ikke avsluttet når man begynner på neste brett.

#### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av Marvelon 28 hos ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått.

#### Hvordan man skal begynne med Marvelon 28

*Ingen forutgående bruk av hormonell prevensjon (i den siste måneden)*

Tablettinntaket må starte på dag 1 i kvinnens naturlige syklus (dvs. menstruasjonsblødningens første dag). Det er tillatt å starte på dagene 2-5, men da anbefales det å bruke en barrieremetode i tillegg de første 7 dagene man tar tabletter.

#### *Bytte fra kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (p-pille, vaginalring eller plaster)*

Kvinnen bør helst starte med Marvelon 28 dagen etter den siste aktive tablett (den siste tablett som inneholder virkestoff) fra den forrige p-pillen, men senest dagen etter den vanlige tablettfrie pausen eller placebotablettperioden fra den forrige p-pillen. Dersom hun har brukt vaginalring eller

plaster bør kvinnen fortrinnsvis begynne med Marvelon 28 den dagen vaginalringen tas ut eller plasteret fjernes, men senest den dagen en ny ring eller et nytt plaster skulle vært tatt i bruk. Hvis kvinnen har brukt den tidligere metoden konsekvent og korrekt og det er nokså sikkert at hun ikke er gravid, kan hun også bytte fra sitt tidligere kombinerte hormonelle prevensjonsmiddel på hvilken som helst dag i syklus.

Den hormonfrie pausen i den tidligere metoden må aldri utvides utover den anbefalte lengden.

Det kan hende at ikke alle prevensjonsmetodene (plaster, vaginalring) er markedsført i alle EU-land.

*Bytte fra gestagenmetode (minipille, injeksjon, implantat) eller hormonspiral som frigir gestagen*  
Kvinnen kan bytte når som helst fra minipillen. Fra et implantat eller hormonspiral bør hun bytte den dagen det tas ut, og fra et injeksjonspreparat den dagen den neste injeksjonen skulle gis. I alle disse tilfellene bør kvinnen rådes til å bruke en barrieremetode som tilleggsprevensjon de første 7 dagene.

*Etter abort i første trimester*

Kvinnen kan starte umiddelbart. Da er det ikke nødvendig å bruke tilleggsprevensjon.

*Etter fødsel eller abort i annet trimester*

For kvinner som ammer, se pkt. 4.6.

Kvinnen bør rådes til å begynne på dag 21 til 28 etter fødsel eller abort i annet trimester. Hvis hun begynner senere, bør kvinnen rådes til å bruke en barrieremetode i tillegg de første 7 dagene hun tar p-pillen. Hvis samleie allerede har funnet sted, må svangerskap utelukkes eller kvinnen må vente på sin første menstruasjon før hun begynner å bruke kombinasjonspillen.

### **Håndtering av glemte tabletter**

Dersom tablettene tas **mindre enn 12 timer for sent** er den preventive beskyttelsen ikke redusert. Kvinnen må ta tablettene så snart hun husker det og ta de neste tablettene til vanlig tid.

Dersom tablettene tas **mer enn 12 timer for sent** kan den preventive beskyttelsen være redusert. Følgende to grunnregler gjelder for håndtering av glemte tabletter:

1. Inntaket av ”aktive” tabletter må aldri avbrytes i mer enn 7 dager.
2. 7 dagers uavbrutt inntak av ”aktive” tabletter kreves for å oppnå tilstrekkelig undertrykkelse av hypotalamus-hypofyse-ovarie-aksen.

Som en følge av dette kan følgende råd praktiseres til daglig:

#### • **Uke 1**

Brukeren må ta den sist glemte tablett så snart hun husker det selv om dette betyr å ta to tabletter samtidig. Hun fortsetter deretter å ta tablettene til vanlig tid. I tillegg må en barrieremetode, f.eks. kondom brukes i tillegg de neste 7 dagene. Hvis samleie fant sted i de foregående 7 dagene, må muligheten for graviditet overveies. Jo flere tabletter som er glemt og jo nærmere de er til den vanlige placebotablettperioden, jo høyere er risikoen for graviditet.

#### • **Uke 2**

Brukeren må ta den sist glemte tablett så snart hun husker det selv om dette betyr å ta to tabletter samtidig. Hun fortsetter deretter å ta tablettene til vanlig tid. Under forutsetning av at kvinnen har tatt tablettene riktig i de 7 dagene forut for den første glemte tablett, er det ikke nødvendig å bruke tilleggsprevensjon. Dersom dette ikke er tilfelle eller hun har glemt mer enn 1 tablett, skal kvinnen rådes til å bruke tilleggsprevensjon i 7 dager.

#### • **Uke 3**

Faren for redusert pålitelighet er overhengende på grunn av den forestående placebotablettperioden. Men ved å justere det planlagte tablettinntaket kan nedsatt prevensjonsbeskyttelse fortsatt unngås. Ved å holde seg til en av de følgende to muligheter, er det derfor ikke nødvendig å bruke

tilleggsprevensjon under forutsetning av at kvinnen har tatt alle tablettene riktig i de 7 dagene forut for den første glemte tablett. Dersom dette ikke er tilfelle må kvinnen rådes til å følge den første av disse to mulighetene og å bruke ekstra beskyttelse de neste 7 dagene også.

1. Brukeren må ta den sist glemte tablett så snart hun husker det, selv om dette betyr å ta to tabletter samtidig. Hun fortsetter deretter å ta tablettene til vanlig tid. Den neste pakningen må påbegynnes straks den nåværende pakningen er avsluttet, dvs. ingen placebotabletter skal tas. Det er ikke sannsynlig at brukeren vil få noen bortfallsblødning før placebotablettperioden i den neste pakningen, men spotting eller gjennombruddsblødning kan forekomme mens hun tar ”aktive” tabletter.
2. Kvinnen kan også rådes til å avslutte inntaket av aktive tabletter fra den nåværende pakningen. Hun bør så straks fortsette med placebotablettene. Det totale antall glemte tabletter og placebotabletter må aldri overskride 7. Deretter skal hun fortsette med den neste pakningen.

- **Uke 4**

Den preventive beskyttelsen er ikke redusert, kvinnen skal ta de neste tablettene til vanlig tid. Dersom kvinnen har glemte aktive tabletter og deretter ikke får noen bortfallsblødning i den første normale placebotablettperioden, bør muligheten for graviditet tas i betraktning.

### **Råd i forbindelse med mage/tarm forstyrrelser**

Ved alvorlige mage/tarmforstyrrelser kan absorpsjonen bli ufullstendig, og ekstra preventive forholdsregler bør tas.

Dersom oppkast inntreffer innen 3-4 timer etter tablettinntak, gjelder rådene angående glemte tabletter som angitt over. Dersom kvinnen ikke ønsker å endre tidsplanen for sitt normale tablettinntak, må hun ta ekstra tabletter fra en annen pakning.

### **Hvordan endre tidspunktet for eller utsette en menstruasjon**

Utsettelse av menstruasjonen er ikke en indikasjon for preparatet. Dersom det i særlige tilfeller er nødvendig å utsette en menstruasjon, skal kvinnen fortsette på en ny pakke Marvelon 28 uten å ta placebotablettene imellom. Utsettelsen kan fortsette så lenge det er ønskelig inntil slutten av den andre pakningen. Under utsettelsen kan gjennombruddsblødning eller sporblødning forekomme. Normalt inntak av Marvelon 28 gjenopptas etter den vanlige placebotablettperioden på 7 dager.

For å endre starten på menstruasjonen til en annen ukedag enn kvinnen er vant til med sin nåværende ordning, kan hun rådes til å forkorte den forestående placebotablettperioden med så mange dager hun ønsker. Jo kortere denne perioden blir, jo større er risikoen for at hun ikke får noen bortfallsblødning og vil oppleve gjennombruddsblødning og spotting mens hun bruker det neste brettet (akkurat som ved utsettelse av menstruasjonen).

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Kombinerte hormonelle prevensjonsmidler skal ikke brukes ved følgende tilstander. Skulle noen av tilstandene inntreffe for første gang under bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler skal preparatet seponeres umiddelbart.

- Tilstedeværelse av eller risiko for venøs tromboembolisme
  - Venøs tromboembolisme – nåværende venetrombose (på antikoagulerende midler) eller tidligere (f.eks. dyp venøs trombose eller lungeemboli)
  - Kjent arvelig eller tilegnet predisposisjon for venøs tromboembolisme, f.eks. APC-resistens (inkludert Faktor V Leiden), antitrombin-III-mangel, protein C-mangel, protein S-mangel
  - Omfattende kirurgi med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4)
  - En høy risiko for venøs tromboembolisme på grunn av tilstedeværelsen av flere risikofaktorer (se pkt. 4.4)

- Tilstedeværelse av eller risiko for arteriell tromboembolisme
  - Arteriell tromboembolisme – nåværende arteriell tromboembolisme, tidligere arteriell tromboembolisme (f.eks. myokardinfarkt) eller prodromal tilstand (f.eks. angina pectoris).
  - Cerebrovaskulær sykdom – nåværende slag, tidligere slag eller prodromal tilstand (f.eks. transitorisk iskemisk attack TIA)
  - Kjent aritmetisk eller tilegnet predisposisjon for arterielle tromboembolisme, f.eks. hyperhomocysteinemi og antifosfolipidantistoffer (antikardiolipinantistoffer, lupusantikoagulanter)
  - Migrene med fokale nevrologiske symptomer i anamnesen
  - En høy risiko for arteriell tromboembolisme på grunn av flere enn én risikofaktor (se pkt. 4.4) eller på grunn av tilstedeværelse av én alvorlig risikofaktor som:
    - diabetes mellitus med vaskulære symptomer
    - alvorlig hypertensjon
    - alvorlig dyslipoproteinemi
- Pankreatitt eller slik i anamnesen dersom den er assosiert med alvorlig hypertriglyseridemi.
- Alvorlig leversykdom i akutt fase eller i anamnesen så lenge leverfunksjonsverdier ikke er normalisert.
- Aktuelle eller tidligere levertumorer (benigne eller maligne).
- Kjente eller mistenkte ondartede tilstander som er påvirkelige av kjønns hormoner (f.eks. i genitalia eller brystene).
- Endometriehyperplasi
- Udiagnostisert vaginalblødning.
- Kjent eller mistenkt graviditet
- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

##### Advarsler

Hvis noen av tilstandene eller risikofaktorene som er nevnt under er til stede, bør egnetheten av Marvelon 28 diskuteres med kvinnen.

Ved forverring eller første gangs forekomst av noen av disse tilstandene eller risikofaktorer, bør kvinnen kontakte legen sin. Legen skal da avgjøre om bruk av Marvelon 28 skal avsluttes.

##### **Risiko for venøs tromboembolisme**

Bruk av alle kombinerte hormonelle prevensjonsmidler innebærer en økt risiko for venøs tromboembolisme sammenlignet med ingen bruk. **Produkter som inneholder levonorgestrel, norgestimant eller noretisteron er forbundet med lavest risiko for venøs tromboembolisme. Andre produkter som Marvelon 28 kan ha opptil to ganger så høy risiko for venøs tromboembolisme. Beslutningen om å bruke andre produkter enn de med lavest risiko for venøs tromboembolisme må kun tas etter å ha diskutert dette med kvinnen for å sikre at hun forstår risikoen for venøs tromboembolisme med Marvelon 28, hvordan nåværende risikofaktorer påvirker denne risikoen og at risikoen for venøs tromboembolisme er høyest det første året. Det er også noe dokumentasjon for at risikoen er økt når bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler gjenopptas etter en pause på 4 uker eller mer.**

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

Det er anslått at ca. 9-12<sup>1</sup> av 10 000 kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder desogestrel vil utvikle venøs tromboembolisme i løpet av ett år, sammenlignet med ca. 6<sup>2</sup> hos kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel.

<sup>1</sup> Disse insidensene ble estimert ut fra alle de epidemiologiske studiedataene ved bruk av relativ risiko for de ulike produktene sammenlignet med kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel.

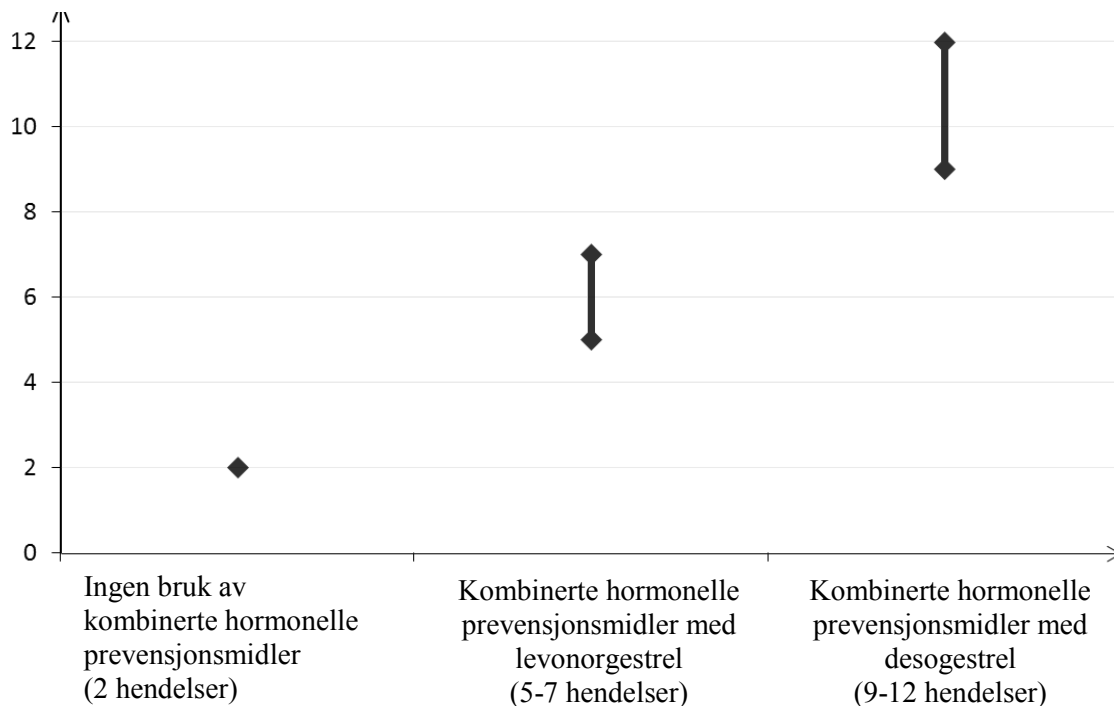
I begge situasjonene er antall tilfeller av venøs tromboembolisme per år lavere enn antallet som er forventet ved graviditet eller i postpartum-perioden.

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

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

Antall

VTE-hendelser



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

#### **Risikofaktorer for venøs tromboembolisme**

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

Marvelon 28 er kontraindisert hvis en kvinne har flere risikofaktorer som gir henne høy risiko for venøs trombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinne har flere enn én risikofaktor, er det mulig at økningen i risiko er større enn summen av de enkelte faktorene – i slike tilfeller bør kvinnens totalrisiko for venøs tromboembolisme tas i betraktning. Dersom nytte-risikobalansen anses å være negativ, skal kombinerte hormonelle prevensjonsmidler ikke forskrives (se pkt. 4.3).

**Tabell: Risikofaktorer for venøs tromboembolisme**

| Risikofaktor   | Kommentar   |
|--|---|
| Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) over 30 kg/m <sup>2</sup> ) | Risikoen øker betydelig med økende BMI. Dette er spesielt viktig å ta hensyn til dersom andre risikofaktorer også er til stede. |
| Langvarig immobilisering, større                           | I slike situasjoner anbefales det å seponere bruk av p-   |

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

| <b>Risikofaktor</b>   | <b>Kommentar</b>   |
|---|--|
| kirurgiske inngrep, all kirurgi som omfatter ben eller bekken, nevrokirurgi eller store traumer<br><br>Merk: midlertidig immobilisering, inkludert flyreise >4 timer kan også være en risikofaktor for venøs tromboembolisme, spesielt hos kvinner med andre risikofaktorer | plaster/p-pille/vaginalring (minst 4 uker før eventuell planlagt kirurgi) og ikke gjenoppta bruken før 2 uker etter fullstendig remobilisering. Andre prevensjonsmetoder bør brukes for å unngå utilsiktet graviditet.<br><br>Antitrombotisk behandling skal vurderes dersom Marvelon 28 ikke er seponert i forkant. |
| Positiv familiehistorie (venøs tromboembolisme hos søsken eller forelder spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50-årsalder)   | Dersom arvelig predisposisjon mistenkes, bør kvinnen henvises til spesialist for rådgivning før beslutningen om å bruke et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel tas.  |
| Andre medisinske tilstander forbundet med venøs tromboembolisme   | Kreft, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk-uremisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsykdom (Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt) og sigdcellesykdom.   |
| Stigende alder  | Spesielt eldre enn 35 år.  |

Det er ikke enighet om den eventuelle betydningen åreknuter og overfladisk tromboflebitt har i forbindelse med begynnelse eller progresjon av venøs trombose.

Den økte risikoen for tromboembolisme ved graviditet og spesielt de første seks ukene av postpartum-perioden må tas i betraktning (for informasjon om "Graviditet og amming" se pkt. 4.6).

### **Symptomer på venøs tromboembolisme (dyp venetrombose og lungeemboli)**

Ved symptomer skal kvinner rådes til å oppsøke lege umiddelbart og informere om at hun bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Symptomer på dyp venetrombose kan omfatte:

- unilateral hevelse i benet og/eller foten eller langs en vene i benet
- smerte eller ømhet i benet, som i noen tilfeller kun merkes i oppreist stilling eller under gange
- økt varmek følelse i det aktuelle benet. Rød eller misfarget hud på benet.

Symptomer på lungeemboli kan omfatte:

- plutselig og uforklarlig kortpustethet eller rask pust
- plutselig hoste som kan være forbundet med hemoptyse
- sterk brystsmerte
- kraftig ørhet eller svimmelhet
- rask eller uregelmessig hjerterytme.

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

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

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

### **Risiko for arteriell tromboembolisme**

Epidemiologiske studier har vist at bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler kan være forbundet med økt risiko for arteriell tromboembolisme (myokardinfarkt) eller cerebrovaskulære

hendelser (f.eks. transitorisk iskemisk angrep, slag). Arterielle tromboemboliske hendelser kan være dødelige.

### **Risikofaktorer for arteriell tromboembolisme**

Risikoen for arteriell tromboemboli eller en cerebrovaskulær hendelse øker hos kvinner med risikofaktorer som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (se tabell). Marvelon 28 er kontraindisert dersom en kvinne har én alvorlig risikofaktor eller flere risikofaktorer for arteriell tromboembolisme som gir henne høy risiko for arteriell trombose (se pkt. 4.3). Dersom en kvinne har flere enn én risikofaktor, er det mulig at den økte risikoen er større enn summen av enkeltfaktorene – i slike tilfeller bør kvinnens totale risiko tas i betraktning. Dersom nytte-risikobalansen anses å være negativ, skal kombinerte hormonelle prevensjonsmidler ikke forskrives (se pkt. 4.3).

**Tabell: Risikofaktorer for arteriell tromboembolisme**

| <b>Risikofaktor</b>   | <b>Kommentar</b>  |
|---|---|
| Stigende alder  | Spesielt eldre enn 35 år.   |
| Røyking   | Kvinner bør rådes til ikke å røyke dersom de ønsker å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner over 35 år som fortsetter å røyke, bør sterkt oppfordres til å bruke andre prevensjonsmetoder. |
| Hypertensjon  |   |
| Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) over 30 kg/m <sup>2</sup> )  | Risikoen øker betydelig med økende BMI. Dette er spesielt viktig å ta hensyn til dersom andre risikofaktorer også er til stede.   |
| Positiv familiehistorie (arteriell tromboembolisme hos søsken eller foreldre, spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50-årsalder). | Dersom arvelig predisposisjon mistenkes, skal kvinnen henvises til spesialist for rådgivning før beslutningen om å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler tas.                                       |
| Migrene   | Økt hyppighet eller alvorlighetsgrad av migrene ved bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (som kan være forløper for en cerebrovaskulær hendelse) kan gi grunn til umiddelbar seponering.         |
| Andre medisinske tilstander forbundet med uønskede vaskulære hendelser  | Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjerteklaffsykdom og forkammerflimmer, dyslipoproteinemi og systemisk lupus erythematosus.  |

### **Symptomer på arteriell tromboembolisme**

Ved symptomer skal kvinner rådes til å oppsøke lege umiddelbart og informere om at hun bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Symptomer på en cerebrovaskulær hendelse kan omfatte:

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

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

Symptomer på myokardinfarkt kan omfatte:

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

### *Tumorer*

- Epidemiologiske studier indikerer at langtids bruk av perorale prevensjonsmidler utgjør en risikofaktor for utvikling av livmorhalskreft hos kvinner som er smittet med humant papillomvirus (HPV). Imidlertid er det fortsatt uvisshet om i hvilken grad dette funnet er influert av forstyrrende faktorer (f.eks. forskjeller i antall seksualpartnere eller i bruk av barriere-prevensjonsmidler).
- En meta-analyse fra 54 epidemiologiske studier rapporterte at det er en noe økt relativ risiko (RR = 1,24) for at kvinner som bruker kombinasjonspiller får diagnosen brystkreft. Den økte risikoen forsvinner gradvis i løpet av 10 år etter at man slutter med pillen. Fordi brystkreft er sjelden hos kvinner under 40 år, er det overskytende antall tilfeller av brystkreft som blir diagnostisert hos nåværende brukere av kombinasjonspillen og de som nylig har brukt slike, lite i forhold til den samlede risiko for å få brystkreft. Disse studiene fremskaffer ikke bevis for årsakssammenheng. Det observerte mønsteret med økt risiko kan skyldes en tidligere diagnostisering av brystkreft hos brukere av kombinasjonspillen, den biologiske effekt av pillen eller en kombinasjon av begge. Den brystkreft som blir påvist hos dem som noensinne har brukt kombinasjonspiller, tenderer til å være klinisk mindre fremskredet enn den som blir påvist hos dem som aldri har brukt slike.
- I sjeldne tilfeller har det vært rapportert benigne levertumorer og, enda mer sjelden, maligne levertumorer hos brukere av kombinasjonspiller. I isolerte tilfeller har disse tumorene ført til livstruende intra-abdominale blødninger. Levertumor må vurderes som differensialdiagnose når kraftige smerter i øvre abdomen, forstørret lever eller intra-abdominale blødninger forekommer hos kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

### *Andre forhold*

- Kvinner med hypertriglyseridemi eller slik i familieanamnesen kan ha en økt risiko for pankreatitt når de bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.
- Skjønt små økninger i blodtrykket har vært observert hos mange kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, er klinisk relevante økninger sjeldne. En sammenheng mellom bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler og klinisk hypertensjon er ikke påvist. Hvis en vedvarende klinisk signifikant hypertensjon utvikler seg under bruk av en p-pille, er det klokt av legen å seponere p-pillen og behandle hypertensjonen. Hvis det anses hensiktsmessig, kan bruk av p-pillen gjenopptas hvis normotensive verdier kan oppnås ved behandling med antihypertensiva.
- Det har vært rapportert forekomst eller forverring av følgende tilstander både ved svangerskap og ved bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, men belegget for å assosiere disse med bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler er ufullstendig: gulsott og/eller kløe relatert til kolestase; dannelselse av gallesten; porfyri; systemisk lupus erytematosus; hemolytisk uremisk syndrom; Sydenhams chorea; herpes gestationis; otoskleroserelatert hørselstap; (arvelig) angionevrotisk ødem.
- Akutte eller kroniske forstyrrelser av leverfunksjon kan nødvendiggjøre et avbrudd i bruken av p-pillen inntil markørene for leverfunksjon går tilbake til normalen. Tilbakevendende kolestatisk gulsott som første gang forekom ved graviditet eller tidligere bruk av kjønnehormoner, nødvendiggjør seponering av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.
- Skjønt kombinerte hormonelle prevensjonsmidler kan ha en effekt på perifer insulinresistens og glukosetoleranse, finnes det ikke belegg for å endre det terapeutiske regime hos diabetikere som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Imidlertid bør kvinner med diabetes observeres nøye mens de bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.
- Crohns sykdom og ulcerøs kolitt har vært assosiert med bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.



- Kloasma kan av og til forekomme, spesielt hos kvinner med graviditetskloasma i anamnesen. Kvinner med tendens til kloasma bør unngå å utsette seg for sollys eller ultrafiolette stråler mens de bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.
- Marvelon 28 inneholder < 80 mg laktose per tablett. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukosegalaktose malabsorpsjon som står på laktosefri diett bør ta denne mengden i betraktning.

Ved rådgivning angående valg av prevensjonsmetode(r) bør all den ovenstående informasjonen tas i betraktning.

### **Medisinsk undersøkelse/konsultasjon**

Før igangsetting eller gjenopptak av Marvelon 28 bør det innhentes en fullstendig medisinsk anamnese (inkludert familieanamnese) og graviditet skal utelukkes. Blodtrykket bør måles og en fysisk undersøkelse bør utføres, veiledet av kontraindikasjonene (pkt. 4.3) og advarslene (pkt. 4.4). Det er viktig å gjøre kvinnen oppmerksom på informasjonen om venøs og arteriell trombose, inkludert risiko ved bruk av Marvelon 28 sammenlignet med andre kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, symptomer på venøs tromboembolisme og arteriell tromboembolisme, kjente risikofaktorer og tiltak dersom trombose mistenkes.

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

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

### **Redusert effekt**

Effekten av Marvelon 28 kan reduseres f.eks. dersom tabletter glemmes (pkt. 4.2), ved mage-tarmforstyrrelser (pkt. 4.2) eller ved samtidig bruk av legemidler som reduserer plasmakonsentrasjonen av etinyløstradiol og/eller etonogestrel, den aktive metabolitten til desogestrel (se pkt. 4.5).

Naturmedisiner som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*) bør ikke brukes mens man tar Marvelon 28 på grunn av risiko for nedsatt plasmakonsentrasjon og redusert klinisk effekt av Marvelon 28 (se pkt. 4.5).

### **Redusert sykluskontroll**

Under bruk av alle kombinerte hormonelle prevensjonsmidler kan uregelmessige menstruasjonsblødninger (sporblødninger eller gjennombruddsblødninger) forekomme, spesielt i de første månedene. Derfor er utredningen av uregelmessige blødninger bare relevant etter en tilpasningsperiode på omkring 3 sykluser.

Hvis blødningsuregelmessigheter vedvarer eller oppstår etter foregående regulære sykluser, bør ikke-hormonelle årsaker tas i betraktning. Adekvate diagnostiske tiltak er indisert for å utelukke ondartet sykdom eller graviditet. Disse kan innbefatte utskrapning.

Noen kvinner vil ikke få en bortfallsblødning i løpet av den tablettfrie perioden. Hvis p-pillen har vært brukt i henhold til instruksjonene beskrevet i pkt. 4.2 er det ikke sannsynlig at kvinnen er gravid. Hvis imidlertid p-pillen ikke er blitt brukt i henhold til disse instruksjonene før den første uteblitte bortfallsblødningen eller dersom to bortfallsblødninger uteblir, må graviditet utelukkes før bruk av p-pillen fortsetter.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

## Interaksjoner

Merk: Man bør slå opp i preparatomtalen for legemidler som gis samtidig, for å identifisere potensielle interaksjoner.

### ***Andre legemidlers effekt på Marvelon 28***

Interaksjoner kan forekomme med legemidler eller plantebaserte produkter som inducerer mikrosomale enzymer, **spesielt cytokrom P450-enzym (CYP)**, noe som kan føre til økt clearance av kjønnshormoner, og som igjen kan føre til gjennombruddsblødning og/eller sviktende prevensjon.

### *Håndtering*

Enzyminduksjon kan observeres allerede etter få dagers behandling. Maksimal enzyminduksjon ses vanligvis innen få uker. Etter seponering av behandlingen kan enzyminduksjon vedvare i ca. 4 uker.

### *Korttidsbehandling*

Kvinner som behandles med enzyminduserende legemidler eller naturmedisiner, bør midlertidig bruke en barrieremetode eller en annen prevensjonsmetode i tillegg til Marvelon 28. Barrieremetoden må brukes hele den tiden man behandles med et slikt legemiddel, og i 28 dager etter at det er seponert.

### *Langtidsbehandling*

Hos kvinner som står på langtidsbehandling med substanser som inducerer hepatiske enzymer, anbefales en annen pålitelig, ikke-hormonell prevensjonsmetode som ikke påvirkes av enzyminduserende legemidler.

Følgende interaksjoner har vært rapportert i litteraturen:

*Substanser som øker clearance av Marvelon 28 (enzyminduksjon)* f.eks. fenytoin, fenobarbital, primidon, bosentan, karbamazepin, rifampicin, noen HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir) og ikke-nukleosidreverstranskriptasehemmere (f.eks. efavirenz, nevirapin), og muligens også okskarbazepin, topiramet, rifabutin, felbamet, griseofulvin og produkter som inneholder urten johannesurt/prikkperikum).

### *Substanser med variabel effekt på clearance av Marvelon 28*

Mange kombinasjoner av HIV-proteasehemmere (f.eks. nelfinavir) og ikke-nukleosidreverstranskriptasehemmere (f.eks. nevirapin), og/eller kombinasjoner med legemidler til behandling av hepatitt C-virus (HCV) (f.eks. boceprevir, telaprevir), kan øke eller minske plasmakonsentrasjoner av progestogener, inkludert etonogestrel, eller østrogener når de administreres sammen med hormonelle prevensjonsmidler. Nettoeffekten av disse endringene kan være klinisk relevante i noen tilfeller.

Derfor bør man slå opp i produktinformasjonen for HIV/HCV-legemidler som administreres samtidig, for å identifisere potensielle interaksjoner og tilhørende anbefalinger. Dersom det er noen tvil, bør kvinner som får behandling med proteasehemmer eller ikke-nukleosidreverstranskriptasehemmer, bruke en barrieremetode som tilleggsprevensjon.

### *Substanser som reduserer clearance av Marvelon 28 (enzymhemmere)*

Den kliniske relevansen av potensielle interaksjoner med enzymhemmende midler forblir ukjent. Samtidig administrering av sterke (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, klaritromycin) eller moderate (f.eks. flukonazol, diltiazem, erytromycin) CYP3A4-hemmere kan øke serumkonsentrasjonene av østrogener og progestogener, inkludert etonogestrel.

Når etorikoksib i doser på 60 til 120 mg/dag brukes samtidig med et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel som inneholder 0,035 mg etinyløstradiol, har plasmakonsentrasjoner av etinyløstradiol vist seg å øke 1,4 til 1,6 ganger.

### ***Effekt av Marvelon 28 på andre legemidler***

Hormonelle prevensjonsmidler kan interferere med metabolismen av andre legemidler. Som en følge av det kan plasma- og vevskonsentrasjoner enten øke (f.eks. ciklosporin) eller avta (f.eks. lamotrigin).

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

Sviktende prevensjon har også vært rapportert ved bruk av antibiotika som ampicillin og tetracykliner. Virkningsmekanismen bak denne effekten er ikke blitt klarlagt.

Perorale prevensjonsmidler kan påvirke andre legemidlers metabolisme. Som en følge av dette kan plasma og vevskonsentrasjoner enten øke (f.eks. cyklosporin) eller avta (f.eks. lamotrigin).

Bruken av hormonell prevensjon kan influere på resultatene av visse laboratorieprøver inkludert biokjemiske parametere på lever-, tyroidea-, binyre- og nyrefunksjon, plasmanivåer av (transport-) proteiner, f.eks. kortikosteroidbindende globulin og lipid/lipoproteinfraksjoner, parametere på karbohydratmetabolisme og parametere på koagulasjon og fibrinolyse. Endringene forblir vanligvis innenfor det normale måleområdet.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

##### Graviditet

Marvelon 28 er ikke indisert ved graviditet. Dersom graviditet inntreffer under bruk av Marvelon 28, skal behandlingen avbrytes. Imidlertid har de fleste epidemiologiske studier verken kunnet påvise en økt risiko for misdannelser hos barn født av kvinner som brukte kombinerte hormonelle prevensjonsmidler før graviditeten eller teratogene effekter hvis kombinerte hormonelle prevensjonsmidler ble brukt ved en feiltagelse tidlig i svangerskapet.

Den økte risiko for venøs tromboembolisme i løpet av postpartum-perioden bør tas i betraktning når bruk av Marvelon 28 gjenopptas etter fødsel (se pkt. 4.2 og 4.4).

##### Amming

Amming kan påvirkes av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler fordi disse kan redusere mengden og endre sammensetningen av brystmelk. Derfor bør bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler vanligvis ikke anbefales inntil den ammende moren har avventet barnet fullstendig. Små mengder av prevensjonshormonene og/eller deres metabolitter kan skilles ut i brystmelken, men det finnes ikke holdepunkter på at disse kan ha en negativ effekt på barnets helse.

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

Marvelon 28 har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

Som med alle kombinerte hormonelle prevensjonsmidler kan endringer i vaginalt blødningsmønster forekomme, særlig i løpet av de første månedene. Dette kan omfatte endringer i blødningshyppighet (fravær, mindre, hyppigere eller sammenhengende), intensitet (reduert eller økt) eller varighet.

Mulige relaterte bivirkninger som har vært rapportert av brukere av Marvelon 28 eller av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler i alminnelighet er listet opp i tabellen nedenfor<sup>1</sup>. Alle bivirkningene er oppført etter organklasser og frekvens, (vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

| Organklasser  | Vanlige | Mindre vanlige | Sjeldne | Ikke kjent                            |
|---|---------|----------------|---------|---------------------------------------|
| Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper) |         |                |         | Levertumorer*, **,<br>Brystkreft*, ** |

|  |                             |                     |  |               |
|--|-----------------------------|---------------------|--|---------------|
| Forstyrrelser i immunsystemet                |                             |                     | Hypersensitivitet                                    |               |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer |                             | Væskeretensjon      |  |               |
| Karsykdommer                                 |                             |                     | Venøs tromboembolisme*<br>Arteriell tromboembolisme* | Hypertensjon* |
| Psykiatriske lidelser                        | Nedstemthet, humørendringer | Nedsatt libido      | Økt libido   |               |
| Nevrologiske sykdommer                       | Hodepine                    | Migrene             |  |               |
| Øyesykdommer                                 |                             |                     | Kontaktlinse-intoleranse                             |               |
| Gastrointestinale sykdommer                  | Kvalme, buk smerter         | Oppkast, diaré      |  |               |
| Hud- og underhudssykdommer                   |                             | Utslett, elveblest  | Erythema nodosum, erythema multiforme                | Kloasma*      |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer   | Brystsmerter, ømme bryst    | Forstørrede bryster | Vaginal utflod, sekresjon fra bryst                  |               |
| Undersøkelser                                | Vektøkning                  |                     | Vektreduksjon  |               |

<sup>1</sup>Den mest hensiktsmessige MedDRA terminologien er benyttet for å beskrive en bestemt bivirkning. Synonyme eller beslektede forhold er ikke oppført, men bør også tas i betraktning.

\*Bivirkninger rapportert hos kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, diskutert mer i detalj i pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler.

\*\*Hormonavhengige tumorer (f.eks. levertumorer, brystkreft) er rapportert.

### Interaksjoner

Gjennombruddsblødning og/eller sviktende prevensjon kan skyldes interaksjoner mellom andre legemidler (enzyminduserende midler) og hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.5).

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Økt risiko for arterielle og venøse trombotiske og tromboemboliske hendelser, inkludert myokardinfarkt, slag, transitorisk iskemisk attack, venøs trombose og lungeemboli er observert hos kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. For flere detaljer, se pkt. 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 som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## 4.9 Overdosering

Det har ikke vært rapportert alvorlige skadelige effekter av overdosering. Symptomer som kan opptre i slike tilfeller er: kvalme, oppkast og hos unge piker lett vaginalblødning. Det finnes ingen antidot og videre behandling bør være symptomatisk.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antikonseptiva, hormoner, systemiske, ATC-kode G03A A09.

Den preventive effekten av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler er basert på en blanding av flere faktorer. Hemming av eggøsning og endringer i cervixsekretet anses å være de viktigste av disse. I tillegg til svangerskapsforebyggende effekt, har kombinerte hormonelle prevensjonsmidler mange positive egenskaper som ved siden av de negative egenskapene (Advarsler og forsiktighetsregler, Bivirkninger) kan være nyttige når en prevensjonsmetode skal bestemmes. Syklusen blir mer regelmessig og menstruasjonen ofte mindre smertefull og med mindre blødning. Det siste kan føre til lavere forekomst av jernmangel. Bortsett fra dette har det for høydose kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (50 mikrogram etinyløstradiol) vært påvist en redusert risiko for fibroadenomer i brystene, ovarialcyster, PID, ektopisk svangerskap og endometrie- og ovarialcancer. Hvorvidt dette også gjelder for lavere doserte kombinerte hormonelle prevensjonsmidler gjenstår å få bekreftet.

#### Pediatrik populasjon

Data på effekt og sikkerhet er ikke tilgjengelig for ungdom under 18 år.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### **Desogestrel**

#### Absorpsjon

Peroralt administrert desogestrel absorberes raskt og fullstendig og omdannes til etonogestrel. Maksimale serumkonsentrasjoner nås etter ca. 1,5 time. Biotilgjengelighet er 62–81 %.

#### Distribusjon

Etonogestrel binder seg til serumalbumin og til kjønnshormonbindende globulin (SHBG). Bare 2-4 % av den totale serumkonsentrasjonen av legemidlet foreligger som fritt steroid, 40–0 % er spesifikt bundet til SHBG. Økningen i SHBG som induseres av etinyløstradiol påvirker fordelingen mellom serumproteinene og forårsaker en økning i den SHBG-bundne fraksjonen og en reduksjon i den albumin-bundne fraksjonen. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet for desogestrel er 1,5 l/kg.

#### Biotransformasjon

Etonogestrel metaboliseres fullstendig via kjente mekanismer for metabolisme av steroider. Hastigheten av clearance fra serum er ca. 2 ml/min/kg. Det er ikke funnet interaksjoner med det samtidig administrerte etinyløstradiol.

#### Eliminasjon

Serumnivåer av etonogestrel avtar i to faser. Den terminale distribusjonsfasen karakteriseres av en halveringstid på ca. 30 timer. Desogestrel og dens metabolitter skilles ut via urin eller galle med en ratio på ca. 6:4.

#### Steady state

Farmakokinetikken til etonogestrel påvirkes av SHBG nivåene som tredobles av etinyløstradiol. Etter daglig inntak øker legemidelnivået i serum med ca. to til tre ganger og når steady state i løpet av andre halvdel av behandlingssyklusen.

### **Etinyløstradiol**

#### Absorpsjon

Peroralt administrert etinyløstradiol absorberes raskt og fullstendig. Maksimale serumkonsentrasjoner nås innen 1-2 timer. Absolutt biotilgjengelighet som et resultat av presystemisk konjugering og "first pass" metabolisme er ca. 60 %.

#### Distribusjon

Etinyløstradiol er sterkt, men ikke spesifikt bundet til serumalbumin (ca. 98,5 %) og induserer en økning i serumkonsentrasjonene av SHBG. Et tilsynelatende distribusjonsvolum på 5 l/kg har vært fastslått.

#### Biotransformasjon

Etinyløstradiol blir utsatt for presystemisk konjugering både i slimhinnen i tynntarmen og i

leveren. Etinyløstradiol metaboliseres hovedsakelig ved aromatisk hydroksylering, men en rekke hydroksylerte og metylerte metabolitter blir dannet. Disse er til stede som frie metabolitter og som konjugater med glukuronider og sulfat. Clearance av metabolittene skjer ved en hastighet på ca. 5 ml/min/kg. *In vitro* er etinyløstradiol en reversibel hemmer av CYP2C19, CYP1A1 og CYP1A2, og dessuten en mekanismebasert hemmer av CYP3A4/5, CYP2C8 og CYP2J2.

### Eliminasjon

Serumnivåer av etinyløstradiol avtar i to faser, den terminale distribusjonsfasen karakteriseres av en halveringstid på ca. 24 timer. Uendret legemiddel skilles ikke ut, metabolitter av etinyløstradiol skilles ut via urin eller galle med en ratio på 4:6. Halveringstiden for metabolittutskillelse er ca. 1 dag.

### Steady state

Steady state konsentrasjoner nås etter 3-4 dager når serumnivået av legemidlet er 30–40 % høyere enn ved inntak av en enkelt dose.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker når kombinerte hormonelle prevensjonsmidler blir brukt som anbefalt. Dette baseres på konvensjonelle studier av toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogent potensiale og reproduksjonstoksisitet. Imidlertid må man huske på at kjønnshormoner kan fremme veksten av visse hormonavhengige vev og svulster.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Aktive tabletter:

Silika, kolloidal vannfri

Potetstivelse

Povidon

Stearinsyre

alfa-tokoferol, helracemisk

Laktosemonohydrat

Placebotabletter:

Laktosemonohydrat

Potetstivelse

Magnesiumstearat

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen.

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

PVC/aluminium blister som pakkes i en aluminiumlaminert foliepose.

Pakningsstørrelser: 3x28 tabletter.

Hver blisterbrett inneholder 28 tabletter (21 store og 7 små tabletter).

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ingen spesielle forholdsregler.

#### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Box 581  
2003 PC Haarlem  
Nederland

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

MTnr. 07-4701

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

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. januar 1990

Dato for siste fornyelse: 25. august 2009

#### **10. OPPDATERINGSDATO**

11.05.2017