

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mercilon 28 tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje stor aktiv tablett innehåller:

Desogestrel 150 µg

Etinylestradiol 20 µg.

De små tabletterna innehåller ingen aktiv substans (placebotabletter)

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat 68 mg (aktiva tabletter) och 40 mg (placebotabletter)
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

De aktiva tabletterna är vita, runda, bikonvexa och 6 mm i diameter. På ena sidan märkta med TR4 och på den andra sidan ORGANON*.

Placebotabletterna är mindre, vita samt är märkta med KH2 på den ena sidan och en liten fyrkant på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Antikonception.

Vid beslut att förskriva Mercilon 28 ska den enskilda kvinnans riskfaktorer beaktas, framför allt de för venös tromboembolism (VTE), samt risken för VTE med Mercilon 28 jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Hur man tar Mercilon 28

Tabletterna måste tas i rätt ordning enligt förpackningen varje dag, vid ungefär samma tidpunkt, och vid behov tillsammans med vätska. Kvinnan ska ta en tablett varje dag under 28 dagar och starta med de stora, vita, aktiva tabletterna och därefter de 7 små placebotabletterna.

Nästa karta påbörjas i direkt anslutning till den tidigare utan tablettuppehåll. Under de dagar kvinnan tar placebotabletter får hon i allmänhet en bortfallsblödning. Den startar vanligtvis 2-3 dagar efter den sista aktiva tablett och kan fortsätta in på nästa karta.

Hur man börjar med Mercilon 28

Ingen hormonell metod har använts under föregående cykel

Mercilon 28 bör påbörjas den första dagen av kvinnans menstruation (alltså på den första blödningsdagen). Mercilon 28 ger då fullgott skydd från första behandlingsdagen. Det går även att

börja dag 2-5, men man rekommenderar att använda ett kompletterande skydd med en barriärmetod de första 7 dagarna under den första behandlingscykeln.

Byte från en annan kombinerad hormonell preventivmetod (kombinerade p-piller, vaginalring eller plåster)

Kvinnan bör starta med Mercilon 28 dagen efter den sista aktiva tabletten av tidigare använt kombinerat p-piller, dock aldrig senare än dagen efter det normala tablettfria intervallet eller dagen efter den sista placebotabletten. Om en vaginalring eller ett plåster har använts tidigare, bör kvinnan helst starta med Mercilon 28 samma dag som uttag/borttag sker, dock aldrig senare än den dag då användningen av en ny ring eller ett nytt plåster skulle ha påbörjats.

Om kvinnan har använt sin tidigare metod korrekt och utan avbrott samt är helt säker på att hon inte är gravid, kan hon byta från sitt tidigare kombinerade hormonella preventivmedel vilken dag som helst i cykeln.

Den hormonfria perioden för den tidigare använda metoden får aldrig vara längre än den rekommenderade tiden.

Byte från en gestagenmetod (tabletter, implantat, injektion eller en hormonspiral)

Kvinnan kan byta från tabletter med enbart gestagen till Mercilon 28 vilken dag som helst utan att göra uppehåll i tablettintaget. Vid byte från ett implantat eller hormonspiral ska Mercilon 28 påbörjas samma dag som implantatet/hormonspiralen tas ut. Vid byte från ett injektionspreparat ska Mercilon 28 påbörjas samma dag som nästa injektion skulle ha getts. I alla dessa fall ska kvinnan rekommenderas att använda kompletterande barriärmetod, t ex kondom, de närmaste 7 dagarna.

Efter abort i första trimestern.

Kvinnan kan börja med Mercilon 28 omedelbart, dvs. samma dag som aborten. Om hon gör det behövs inget kompletterande skydd.

Efter förlossning eller abort i andra trimestern.

För ammande kvinnor se avsnitt 4.6.

Kvinnan rekommenderas att börja med Mercilon 28 på dag 21 till 28 efter förlossning eller efter abort i andra trimestern. Vid senare start rekommenderas kvinnan att använda kompletterande barriärmetod de första 7 dagarna av tablettintaget. Om kvinnan redan har haft samlag efter förlossning/abort i andra trimestern, måste man utesluta graviditet innan hon startar med Mercilon 28, eller invänta den första menstruationen.

Hantering av tablettglömska

Om det har gått *högst 12 timmar* sedan tabletten skulle ha tagits är skyddet mot graviditet inte nedsatt. Tabletten bör tas så snart som möjligt och nästa tablett tas sedan vid ordinarie tidpunkt.

Om det har gått *mer än 12 timmar* sedan tabletten skulle ha tagits, kan graviditetsskyddet vara nedsatt. Följande två grundregler gäller vid glömd tablett:

1. Tablettuppehåll med aktiva tabletter får aldrig överskrida 7 dagar.
2. 7 dagars oavbrutet tablettintag krävs för att uppnå tillräcklig hämning av ägglossningen.

I enlighet med detta kan följande råd användas i allmän praxis:

- Vecka 1

Den senast glömda tabletten ska tas så snart som kvinnan kommer ihåg, även om detta innebär att hon tar två tabletter vid samma tillfälle. Därefter fortsätter hon att ta tabletterna på ordinarie tidpunkt. En barriärmetod som kondom bör användas de närmaste sju dagarna. Har kvinnan haft samlag under de föregående sju dagarna, bör möjligheten av en graviditet övervägas. Ju fler glömda tabletter och ju närmare de är placebotabletterna, desto större är risken för graviditet.

- Vecka 2

Den senast glömda tabletten ska tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tillfälle. Därefter tas tabletterna på ordinarie tidpunkt. Under förutsättning att tabletterna tagits vid rätt tidpunkt de föregående sju dagarna, behövs inget ytterligare skydd. Om det inte är fallet eller om hon har glömt mer än 1 tablett bör kompletterande skydd användas under sju dagar.

- Vecka 3

Risken för minskat graviditetsskydd är överhängande med tanke på den kommande perioden med placebotabletter. Genom att justera schemat för tablettintaget, går det emellertid att förhindra att skyddseffekten minskar. Följer man något av följande två alternativ behövs därför inget extra skydd, under förutsättning att alla tabletterna togs på rätt tid under de sju dagarna precis innan den första glömda tabletten. Om så inte är fallet, bör det första alternativet följas och extra skydd bör användas även under de kommande sju dagarna.

1. Kvinnan ska ta den senast glömda tabletten så snart som möjligt, även om det innebär att hon tar två tabletter vid samma tidpunkt. Därefter tas tabletterna på ordinarie tidpunkt tills alla aktiva tabletter har tagits. De sju tabletterna från sista raden (placebotabletterna) kastas. Nästa tablettkarta måste påbörjas med en gång. Kvinnan kommer troligtvis inte få någon bortfallsblödning förrän alla aktiva tabletterna på den andra tablettkartan har tagits, men oregelbundna blödningar i form av stänklödning eller genombrottsblödning kan uppträda under dagar då hon tar aktiva tabletter.
2. Kvinnan kan också rådas att avbryta intaget av aktiva tabletter från den aktuella tablettkartan. Därefter ska hon ta tabletter från den sista tabletttraden (placebotabletter) i högst sju dagar, inklusive de dagar hon glömt tabletter, och därefter fortsätta med nästa tablettkarta.

- Vecka 4

Graviditetsskyddet är inte nedsatt, kvinnan ska ta sina tabletter som vanligt.

Om kvinnan har glömt att ta aktiva tabletter och därför inte fått någon bortfallsblödning under dagarna med placebotabletter, bör möjligheten för graviditet beaktas.

Råd vid gastrointestinala störningar

Vid kraftiga kräkningar och/eller tarmaffektioner med diarré kan absorptionen av hormonerna i tabletterna minska och därmed försämra graviditetsskyddet. Vid kräkningar inom 3-4 timmar efter tablettintag bör man följa de råd som ges i avsnitt *Hantering av tablettglömska*. Om kvinnan inte vill ändra sitt tablettschema så måste hon ta extra tabletter från en annan karta.

Hur man ändrar eller skjuter upp bortfallsblödningen (menstruationen)

Att förskjuta menstruationen är ingen indikation för preparatet, men i speciella fall kan kvinnan fortsätta med en ny tablettkarta Mercilon 28 utan att dessförinnan ha tagit placebotabletterna. Denna förskjutning kan göras så länge kvinnan önskar fram till slutet av den andra tablettkartan. Kvinnan kan få oregelbundna blödningar (stänklödning eller genombrottsblödning) genom att skjuta upp bortfallsblödningen på detta sätt. Regelbundet intag av Mercilon 28 ska sedan återupptas efter det att de sju placebotabletterna har tagits.

För att byta startdag för bortfallsblödningen kan kvinnan ges rådet att förkorta nästkommande placeboperiod med så många dagar som hon önskar. Ju färre antal placebotabletter, desto större är risken att kvinnan inte får någon bortfallsblödning och att hon får oregelbundna blödningar (stänklödning eller genombrottsblödning) under nästa tablettkarta.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Mercilon 28 hos ungdomar under 18 har inte studerats.

Administreringssätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid följande tillstånd. Om något av dessa tillstånd skulle uppträda för första gången vid användning av Mercilon 28 ska behandlingen avbrytas.

- Förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE)
 - o venös tromboembolism – pågående VTE (på antikoagulantia) eller anamnes på (t ex djup ventrombos [DVT] eller lungemboli [PE]).
 - o känd ärftlig eller förvärvad predisposition för venös tromboembolism, t ex APC-resistens (inklusive Faktor V Leiden), antitrombin-III-brist, protein C-brist, protein S-brist.
 - o större kirurgiskt ingrepp med långvarig immobilisering (se avsnitt 4.4).
 - o hög risk för venös tromboembolism på grund av förekomst av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4).
- Förekomst av eller risk för arteriell tromboembolism (ATE)
 - o arteriell tromboembolism – pågående arteriell tromboembolism, anamnes på arteriell tromboembolism (t ex myokardiell infarkt) eller prodromalsymtom (t ex angina pectoris).
 - o cerebrovaskulär sjukdom – pågående stroke, anamnes på stroke eller prodromalsymtom (t ex transitorisk ischemisk attack, TIA).
 - o känd ärftlig eller förvärvad predisposition för arteriell tromboembolism, t ex hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulant).
 - o migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen.
 - o hög risk för arteriell tromboembolism på grund av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4) eller på grund av förekomst av en allvarlig riskfaktor som:
 - diabetes mellitus med vaskulära symtom
 - allvarlig hypertoni
 - allvarlig dyslipoproteinemi.
- Förekomst av pankreatit eller anamnes på pankreatit om den varit associerad med svår hypertriglyceridemi.
- Förekomst av eller anamnes på allvarlig leversjukdom så länge levervärdena inte har normaliserats.
- Förekomst av eller anamnes på levertumör (benign eller malign).
- Känd eller misstänkt könshormonberoende malignitet (t ex i genitalorganen eller bröstet).
- Endometriehyperplasi.
- Odiagnostiserad vaginalblödning.
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Mercilon 28 är kontraindicerat vid samtidig användning med läkemedel innehållande ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir eller läkemedel som innehåller glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Vid förekomst av någon av de tillstånd eller riskfaktorer som anges nedan, bör lämpligheten av Mercilon 28 diskuteras med kvinnan. Om något av dessa tillstånd eller riskfaktorer förvärras eller uppträder för första gången ska kvinnan ta kontakt med sin läkare/barnmorska. Läkare/barnmorska ska då besluta om användningen ska avbrytas.

1. Cirkulatoriska rubbningar

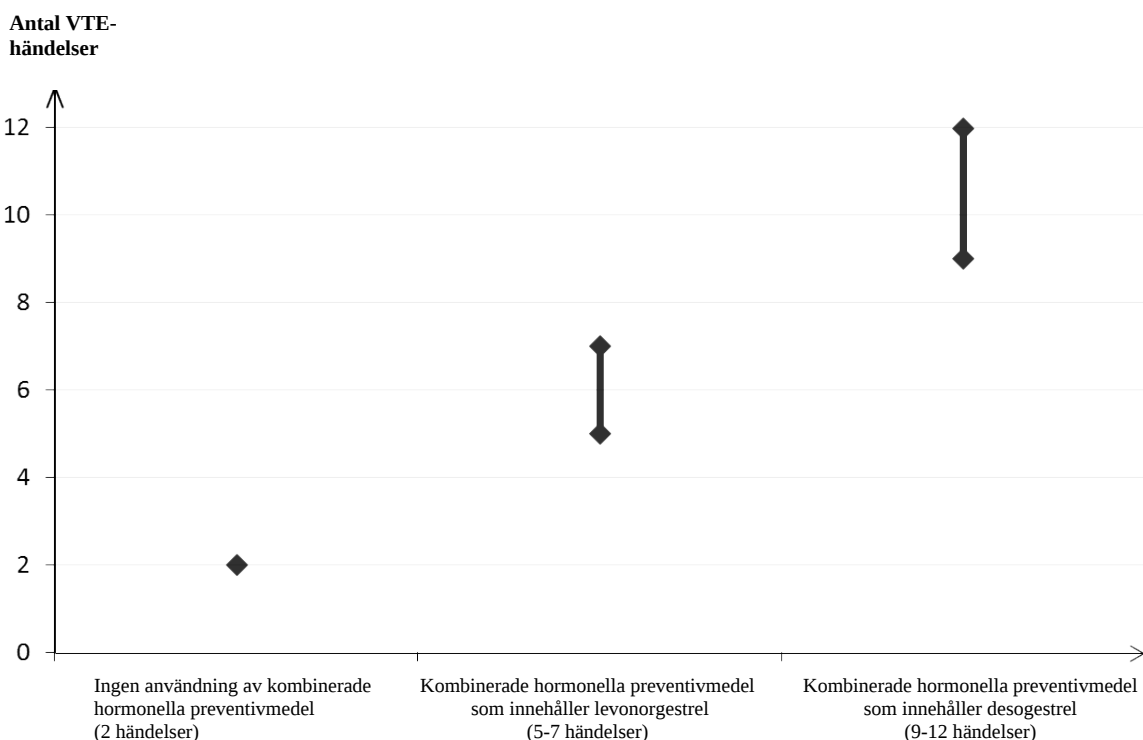
Risk för venös tromboembolism (VTE)

- Användning av ett kombinerat hormonellt preventivmedel ökar risken för venös tromboembolism (VTE) jämfört med icke-användning. **Produkter som innehåller levonorgestrel, norgestimat eller noretisteron förknippas med den lägsta risken för VTE. Andra produkter som t ex Mercilon 28 kan ha en risk som är dubbelt så stor. Beslutet att använda en annan produkt än den med den lägsta risken för VTE ska tas först efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon känner till risken för VTE med Mercilon 28, hur hennes riskfaktorer**

påverkar den här risken, och att hennes VTE-risk är störst under det första året hon använder produkten. Det finns också vissa belägg för att risken är större när ett kombinerat hormonellt preventivmedel används igen efter ett uppehåll på 4 veckor eller längre.

- Hos kvinnor, som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel och som inte är gravida kommer cirka 2 av 10 000 att utveckla en VTE under en period om ett år. Hos en enskild kvinna kan dock risken vara betydligt högre, beroende på hennes underliggande riskfaktorer (se nedan).
- Man uppskattar¹ att av 10 000 kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel innehållande desogestrel kommer mellan 9 och 12 kvinnor att utveckla en VTE under ett år; detta kan jämföras med cirka 6² kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel. I båda fallen är antalet VTE-händelser per år färre än det antal händelser som förväntas hos kvinnor under graviditet eller under postpartumperioden.
- VTE kan vara dödlig i 1-2 % av fallen.

Antal VTE-händelser per 10 000 kvinnor under ett år



- Epidemiologiska data tyder inte på att kombinerade p-piller som innehåller desogestrel eller gestoden och 20 µg etinylestradiol medför en lägre risk för VTE än de kombinerade p-piller som innehåller 30 µg etinylestradiol.
- I extremt sällsynta fall har trombos rapporterats hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel i andra blodkärl, t ex i hepatiska, mesenteriska, renala eller retinala vener och artärer.

Riskfaktorer för VTE

Risken för venösa tromboemboliska komplikationer hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel kan öka betydligt hos kvinnor med ytterligare riskfaktorer, framför allt om flera riskfaktorer föreligger (se tabell).

¹ Dessa förekomster uppskattades från samtliga epidemiologiska studiedata med hjälp av relativa risker för de olika produkterna jämfört med kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel.

² Genomsnittintervall är på 5-7 per 10 000 kvinnoår, baserat på en relativ risk för kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel jämfört med en icke-användning på cirka 2,3 till 3,6.

Mercilon 28 är kontraindicerat om en kvinna har flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för venösa tromboser (se avsnitt 4.3). Om en kvinna har mer än en riskfaktor är det möjligt att risken är större än summan av de enskilda faktorerna - i detta fall bör hennes totala risk för VTE beaktas. Om förhållandet nytta-risk anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för VTE

Riskfaktor	Kommentar
Fetma (BMI över 30 kg/m ²).	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt att beakta om det också finns andra riskfaktorer.
Långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp, alla operationer i ben eller bäcken, neurokirurgi eller omfattande skada. Anm: tillfällig immobilisering inklusive flygresor >4 timmar kan också vara en riskfaktor för VTE, särskilt hos kvinnor med andra riskfaktorer.	I dessa situationer är det lämpligt att göra ett uppehåll i användningen av plåstret/p pillret/ringen (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och inte återuppta användningen förrän två veckor efter fullständig remobilisering. En annan preventivmetod bör användas för att undvika oavsiktlig graviditet. Antitrombotisk behandling bör övervägas om Mercilon 28 inte har satts ut i förväg.
Positiv familjeanamnes (venös tromboembolism hos syskon eller förälder speciellt i relativt unga år, t ex före 50 års ålder).	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med VTE.	Cancer, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecell-sjukdom.
Stigande ålder.	Framför allt hos kvinnor över 35 år.

Det råder inte enighet om den eventuella betydelsen av varicer eller ytlig tromboflebit för uppkomst eller progression av venös trombos.

Den ökade risken för tromboembolism vid graviditet och framför allt 6-veckorsperioden i puerperiet måste beaktas (för information om "Graviditet och amning" se avsnitt 4.6).

Symtom på VTE (djup ventrombos och lungemboli)

Vid symtom ska kvinnan rådask att omedelbart söka läkare och informera vårdpersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan omfatta:

- ensidig svullnad av ben och/eller fot eller längs en ven i benet
- smärta eller ömhet i benet som bara känns vid stående eller gående
- ökad värme i det drabbade benet med rödfärgning eller missfärgning av benet.

Symtom på lungemboli (PE) kan omfatta:

- plötslig debut av oförklarlig andfåddhet eller snabb andning
- plötslig hosta som kan förknippas med hemoptys
- kraftig bröstsmärta
- kraftig ostadighetskänsla eller yrsel
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

En del av dessa symtom (t ex andfåddhet och hosta) är icke-specifika och kan feltolkas som mer vanliga eller mindre allvarliga händelser (t ex luftvägsinfektioner).

Andra tecken på vaskulär ocklusion kan omfatta plötslig smärta, svullnad och lätt blåmissfärgning av

en extremitet.

Om okklusion uppkommer i ögonen kan symtomen variera från smärtfri dimsyn som kan utvecklas till synförlust. Ibland kan synförlust uppkomma nästan omedelbart.

Risk för arteriell tromboembolism (ATE)

Epidemiologiska studier har också visat ett samband mellan användning av kombinerade hormonella preventivmedel och en ökad risk för arteriell tromboembolism (myokardinfarkt) eller cerebrovaskulär händelse (t ex transitorisk ischemisk attack, stroke). Arteriella tromboemboliska händelser kan vara dödliga.

Riskfaktorer för ATE

Risken för arteriella tromboemboliska komplikationer eller för en cerebrovaskulär händelse hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel ökar hos kvinnor med riskfaktorer (se tabell). Mercilon 28 är kontraindicerat om kvinnan har en allvarlig eller flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för ATE (se avsnitt 4.3). Om kvinnan har mer än en riskfaktor är det möjligt att riskökningen är större än summan av de enskilda faktorerna - i detta fall bör hennes totala risk beaktas. Om förhållandet nytta-risk anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för ATE

Riskfaktor	Kommentar
Stigande ålder.	Framför allt hos kvinnor över 35 år.
Rökning.	Kvinnor över 35 år bör starkt rekommenderas att sluta röka om de vill använda ett kombinerat hormonellt preventivmedel. Kvinnor över 35 år som fortsätter att röka bör starkt rekommenderas att använda en annan preventivmetod.
Hypertoni.	
Fetma (BMI över 30 kg/m ²).	Risken ökar avsevärt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer.
Positiv familjeanamnes (arteriell tromboembolism hos ett syskon eller förälder i relativt unga år, t ex före 50 års ålder).	Om man misstänker en arvetär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Migrän.	En ökning av frekvens eller svårighetsgrad av migrän vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel (som kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) kan vara ett skäl för omedelbart utsättande.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med negativa vaskulära händelser.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjärtklaffssjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk lupus erythematosus.

Symtom på ATE

Vid symtom ska kvinnan rådask att omedelbart söka läkare och informera hälso- och

sjukvårdspersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan omfatta:

- plötslig domning eller svaghet i ansikte, armar eller ben, speciellt på en sida av kroppen
- plötsliga problem med att gå, yrsel, förlorad balans eller koordination
- plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå
- plötsliga synproblem i ett eller båda ögonen
- plötslig, svår eller långvarig huvudvärk utan känd orsak
- medvetlöshet eller svimning med eller utan anfall.

Tillfälliga symtom som tyder på att händelsen är en transitorisk ischemisk attack (TIA).

Symtom på en hjärtinfarkt kan vara:

- smärta, obehag, tryck, tyngdkänsla, tryck eller fyllnadskänsla i bröstet, armen eller nedanför bröstbenet
- obehag som strålar mot ryggen, käken, halsen, armen, magen
- mättnadskänsla, matsmältningsbesvär eller kvävning
- svettning, illamående, kräkningar eller yrsel
- extrem svaghet, ångest, eller andfåddhet
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

2. Tumörer

- Vissa epidemiologiska studier tyder på att långtidsanvändning av kombinerade p-piller utgör en riskfaktor för att utveckla cervixcancer hos kvinnor som har en infektion med humant papillomvirus (HPV). Det råder emellertid fortfarande oenighet om i vilken utsträckning dessa fynd beror på andra faktorer, t ex skillnader i antalet sexuella partners eller skillnader i användning av barriärmetoder.
- En meta-analys från 54 epidemiologiska studier rapporterade en något ökad relativ risk ($RR=1,24$) för att få bröstcancer diagnostiserad hos kvinnor som använder p-piller. Den ökade risken försvinner gradvis under 10 år efter avslutad behandling. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 år, är det ökade antalet fall av diagnostiserad bröstcancer hos dem som använder eller nyligen har använt p-piller litet jämfört med den totala risken för att få bröstcancer. Dessa studier ger inget bevis om orsakerna. Det observerade mönstret av ökad risk kan bero på en tidigare diagnos hos p-pilleranvändare, en biologisk effekt av p-pillren eller en kombination av båda. Bröstcancer som diagnostiserats hos dem som någon gång använt p-piller tenderade att vara mindre avancerade än hos dem som aldrig använt p-piller.
- I sällsynta fall har benigna levertumörer, och i ännu mer sällsynta fall maligna levertumörer, rapporterats hos kvinnor som använder p-piller. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande inre blödningar. Därför ska levertumör övervägas som differentialdiagnos vid kraftig abdominell smärta, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning hos kvinnor som använder kombinerade p-piller.

3. ALAT förhöjningar

- Under kliniska prövningar med patienter som behandlades för hepatit C-virusinfektioner (HCV) med läkemedel innehållande ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, var förhöjt transaminas (ALAT) 5 gånger övre normalgräns (ÖNG), signifikant mer förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol såsom kombinerade hormonella p-piller (CHCs). Dessutom observerades, för patienter behandlade med glekaprevir/pibrentasvir, förhöjt transaminas (ALAT) hos kvinnor som använt läkemedel innehållande etinylestradiol såsom CHCs (se avsnitt 4.3 och 4.5).

4. Övriga tillstånd

- Kvinnor med hypertriglyceridemi, eller hereditet för det, kan löpa en ökad risk att få pankreatit vid användning av hormonell antikonception.
- Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom på ärftligt och förvärvat angioödem.
- Även om små höjningar av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder hormonell antikonception, är kliniskt relevant höjning ovanligt. Något samband mellan

användning av kombinerade p-piller och klinisk hypertoni har inte kunnat fastställas. Om en kliniskt manifest blodtryckshöjning uppstår vid användning av Mercilon 28 är det lämpligt att läkaren/barnmorskan avbryter behandlingen och behandlar blodtrycket. När det bedöms lämpligt kan behandlingen med Mercilon 28 återupptas om blodtrycket normaliserats med blodtrycksmedicinering.

- Följande tillstånd har rapporterats förekomma eller förvärras både under graviditet och vid hormonell antikonception, men bevisen för ett samband är ofullständiga: ikterus och/eller pruritus i samband med cholestas, bildning av gallsten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, chorea minor, herpes gestationis, otoskleros-relaterad hörselnedsättning.
- Akuta eller kroniska rubbningar i leverfunktionen kan göra det nödvändigt att avbryta behandlingen med Mercilon 28 tills levervärdena har normaliserats. Recidiv av cholestatisk ikterus som först uppträtt under graviditet eller tidigare användning av könshormoner innebär att behandlingen med p-piller ska avbrytas.
- Även om kombinerade p-piller har en effekt på den perifera insulinresistensen och glukostoleransen, finns inga bevis för att man behöver ändra den terapeutiska regimen hos diabetiker som använder kombinerade p-piller. Kvinnor med diabetes ska emellertid observeras noggrant när de använder kombinerade p-piller.
- Crohns sjukdom och ulcerös kolit har associerats med användning av kombinerade p-piller.
- Kloasma kan ibland uppträda, framför allt hos kvinnor som har haft kloasma under tidigare graviditet. Kvinnor med en tendens till kloasma ska undvika solbestrålning och ultraviolett strålning när de använder kombinerade p-piller.
- Amenorré under längre eller kortare tid kan förekomma efter avslutad behandling.
- Nedstämdhet och depression är välkända biverkningar vid användning av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.8). Depressioner kan vara allvarliga och är en välkänd riskfaktor för självmordsbeteende och självmord. Kvinnor ska rådas att kontakta läkare vid humörförändringar och depressiva symtom, också direkt efter inledd behandling.
- Mercilon 28 tabletter innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

När man bedömer vilken preventivmetod man ska välja måste man ta hänsyn till all information som anges ovan.

Läkarundersökning/konsultation

Innan användning av Mercilon 28 påbörjas eller används igen ska en fullständig anamnes (inklusive hereditet) tas och graviditet uteslutas. Blodtrycket ska tas och en läkarundersökning ska utföras baserad på kontraindikationerna (se avsnitt 4.3) och varningar (se avsnitt 4.4). Det är viktigt att informera kvinnan om venösa och arteriella trombos, inklusive risken med Mercilon 28 jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel, symtomen på VTE och ATE, de kända riskfaktorerna och vad hon ska göra i händelse av en misstänkt trombos.

Menstruationsstörningar såsom oligomenorré, amenorré och olaga blödning bör utredas före förskrivning. Om användning av Mercilon 28 kan tänkas påverka latent eller manifest sjukdom, måste tidpunkten för kontrollundersökning väljas med hänsyn till detta.

Kvinnan ska också informeras om att noggrant läsa igenom bipacksedeln och följa anvisningarna. Frekvensen och typen av undersökningar ska baseras på fastställda riktlinjer och anpassas individuellt till varje kvinna.

Kvinnan ska informeras om att hormonella preventivmedel inte skyddar mot hiv-infektioner (AIDS) och andra sexuellt överförbara sjukdomar.

Minskad effekt

Effekten av Mercilon 28 kan minska i samband med t ex glömda tabletter (se avsnitt 4.2), vid gastrointestinala besvär (se avsnitt 4.2) eller när andra läkemedel som minskar plasmakoncentrationen

av etinylestradiol och/eller etonogestrel, desogestrels aktiva metabolit, används samtidigt (se avsnitt 4.5).

Preparat som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) bör inte tas samtidigt med Mercilon 28 p.g.a. att det finns en risk att plasmakoncentrationen minskar och därmed minskad effekt av Mercilon 28 (se avsnitt 4.5).

Försämrad cykelkontroll

Alla kombinerade p-piller kan ge oregelbundna blödningar (stänklödning eller genombrottsblödning), speciellt i början av behandlingen. Därför är en utvärdering av oregelbundna blödningar meningsfull först när kvinnan använt p-piller under cirka 3 månader.

Om de oregelbundna blödningarna kvarstår eller om de debuterar efter tidigare regelbundna cykler, bör man överväga icke-hormonella orsaker och vidta lämpliga diagnostiska åtgärder för att utesluta malignitet eller graviditet. Det kan innebära provtagning från livmodern.

Hos en del kvinnor kan bortfallsblödningen utebli under placeboperioden. Om kvinnan tagit p-pillren enligt instruktionerna i avsnitt 4.2, är det inte troligt att hon är gravid. Om kvinnan inte använt p-pillren enligt instruktionerna innan den första uteblivna bortfallsblödningen eller om två bortfallsblödningar uteblir efter varandra, måste man utesluta graviditet innan behandlingen kan fortsätta.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner

Observera: produktresuméerna för andra läkemedel som används ska kontrolleras för att identifiera potentiella interaktioner.

- **Effekter av andra läkemedel på Mercilon 28**

Interaktioner kan inträffa med läkemedel och (traditionella) växtbaserade läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer, speciellt cytokrom P450 enzymer (CYP), vilket kan resultera i ökad clearance av könshormoner, som kan leda till genombrottsblödningar och/eller utebliven antikonception.

Handhavande

Enzyminduktion kan observeras redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion ses generellt inom några veckor. Efter avslutad behandling kan enzyminduktion kvarstå under ca 4 veckor.

Korttidsbehandling

Kvinnor som behandlas med enzyminducerande läkemedel eller (traditionella) växtbaserade läkemedel ska temporärt använda sig av en barriärmetod eller en annan form av preventivmedel som komplement till Mercilon 28. Barriärmetod måste användas under hela den tid då läkemedlet intas samt under 28 dagar efter avslutad behandling.

Långtidsbehandling

Hos kvinnor på långtidsbehandling med enzyminducerande aktiva substanser, rekommenderas en annan pålitlig icke-hormonell preventivmetod som inte påverkas av enzyminducerande läkemedel.

Följande interaktioner har rapporterats i litteraturen.

Substanser som ökar clearance av Mercilon 28 (enzyminduktion) t ex

Fenytoin, fenobarbital, primidon, bosentan, karbamazepin, rifampicin, vissa HIV-proteashämmare (t ex ritonavir) och icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (t ex efavirenz, nevirapin) och möjligen också oxkarbazepin, topiramat, rifabutin, felbamat, griseofulvin samt (traditionella) växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört.

Substanser med varierande effekter på clearance av Mercilon 28

Vid samtidig administrering med hormonella preventivmedel, kan många kombinationer av HIV-proteashämmare (t ex nelfinavir) och icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (t ex nevirapin), och/eller kombinationer med hepatit C-virus (HCV) läkemedel (t ex boceprevir, telaprevir) öka eller

minska plasmakoncentrationerna av gestagener, inklusive etonogestrel eller östrogen. Nettoeffekten av dessa förändringar kan vara kliniskt relevanta i vissa fall.

Därför ska produktresuméerna för samtidigt administrerade HIV/HCV läkemedel konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner och eventuella tillhörande rekommendationer. I tveksamma fall ska tillägg av barriärmetod användas av kvinnor som behandlas med proteashämmare eller icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare.

Substanser som minskar clearance av Mercilon 28 (enzymhämmare)

Den kliniska relevansen av potentiella interaktioner med enzymhämmare är fortfarande okänd. Samtidig administrering av starka (t ex ketokonazol, itraconazol, klaritromycin) eller måttliga (t ex flukonazol, diltiazem, erytromycin) CYP3A4-hämmare kan öka serumkoncentrationer av östrogen eller gestagener, inklusive etonogestrel.

Etoricoxib-doser på 60 till 120 mg/dag har visat sig öka plasmakoncentrationerna av etinylestradiol 1,4 respektive 1,6 gånger, när de tas samtidigt med ett kombinerat hormonellt preventivmedel innehållande 0,035 mg etinylestradiol.

- **Effekter av Mercilon 28 på andra läkemedel**

Kombinerade p-piller kan interagera med metabolismen av andra läkemedel. Således kan plasma- och vävnadskoncentrationen av andra aktiva substanser antingen öka (t ex ciklosporin) eller minska (t ex lamotrigin).

Kliniska data tyder på att etinylestradiol hämmar clearance av CYP1A2 substrat, vilket leder till en svag (t ex teofyllin) eller måttlig (t ex tizanidin) ökning av deras plasmakoncentration.

Farmakodynamiska interaktioner

Samtidig användning av läkemedel innehållande ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, eller glekaprevir/pibrentasvir kan öka risken för ALAT förhöjningar (se avsnitt 4.3 och 4.4). Därför måste Mercilon 28 användare byta till en alternativ preventivmetod (t ex preventivmedel som bara innehåller gestagen eller icke-hormonella metoder) innan de påbörjar behandlingen med denna kombinations medicinering. Mercilon 28 kan återupptas 2 veckor efter att behandlingen med denna läkemedelskombination har avslutats.

Laboratorietester

Användning av steroidhormoner som ingår i preventivmedel kan påverka vissa laboratorieparametrar, inklusive biokemiska parametrar för lever-, tyreoida-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåer av bärarproteiner, t ex kortikosteroidbindande globulin och lipid/lipoproteinfraktioner, parametrar för kolhydratmetabolismen och parametrar för koagulation och fibrinolys. Dessa förändringar ligger vanligtvis inom normalområdet. Vid samtidig behandling med andra läkemedel bör produktinformationen för dessa läkemedel konsulteras för att identifiera möjliga interaktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Mercilon 28 ska inte användas under graviditet. Om kvinnan blir gravid under användning av Mercilon 28 ska behandlingen snarast avbrytas.

De flesta epidemiologiska studierna har till dags dato inte visat några negativa effekter eller skador på foster när kvinnor använt kombinerade p-piller innan de blivit gravida, inte heller har man sett några teratogena effekter när kvinnor av misstag behandlats med kombinerade p-piller i tidig graviditet.

Den ökade risken för VTE under postpartumperioden ska beaktas vid återinsättning av Mercilon 28 (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Amning

Amningen kan påverkas av kombinerade p-piller, eftersom de kan reducera mängden bröstmjolk och även påverka dess sammansättning. Därför ska kombinerade p-piller i allmänhet inte användas förrän

den ammande kvinnan helt har avvant barnet. Små mängder av hormoner och/eller metaboliter kan utsöndras i bröstmjölken men det finns inga bevis för att det påverkar barnets hälsa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Mercilon 28 har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Som med alla kombinerade p-piller kan förändringar i blödningsmönstret förekomma, särskilt under de första månadernas användning. Dessa kan omfatta förändringar av blödningsfrekvens (utebliven, mer sällan, mer frekvent eller kontinuerlig), intensitet (minskad eller ökad) eller varaktighet.

Under de första behandlingscyklerna kan 10-30 % av kvinnorna förväntas notera någon biverkan, t ex bröstspänning, illamående och småblödningar. Dessa initiala biverkningar är ofta lindriga och brukar försvinna inom 2 till 4 behandlingsmånader. De biverkningar som kan vara relaterade till Mercilon 28 och som har rapporterats hos kvinnor som använder Mercilon 28 eller andra kombinerade p-piller finns angivna i nedanstående tabell.

Beskrivning av utvalda biverkningar

En ökad risk för arteriella och venösa trombotiska och tromboemboliska händelser, t ex myokardiell infarkt, stroke, transitoriska ischemiska attacker, venös trombos och lungemboli har observerats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel, vilket diskuteras mer i detalj i avsnitt 4.4.

Möjliga relaterade biverkningar som har rapporterats hos användare av Mercilon 28 eller kombinerade p-piller i allmänhet, anges i tabellen nedan. Alla biverkningar är listade enligt organklass och frekvens: vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Ingen känd frekvens
Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad			Leveradenom, fokal nodulär hyperplasi i lever	
Immunsystemet			Hypersensitivitet	Försämring av symtom på ärftligt och förvärvat angioödem
Metabolism och nutrition		Vätskeretention	Ökat insulinbehov	
Psykiska störningar	Nedstämdhet, humörförändring	Minskad libido	Ökad libido	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Migrän		
Ögon			Minskat tårflöde Svårighet att använda kontaktlinser	
Hjärtat			Hjärtinfarkt	
Blodkärl			Venös tromboembolism	

			Arteriell tromboembolism	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Lungemboli	
Magtarmkanalen	Illamående, buksmärta	Kräkningar, diarré		
Lever och gallvägar			Gulsot av stastyp Gallsten Förändringar i leverfunktionsvärden	
Hud och subkutan vävnad		Rodnad, utslag, urtikaria	Erythema nodosum, erythema multiforme Kloasma Klåda	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Smärta i bröstet, bröstspänning Vaginal blödning	Bröstförstoring Utebliven bortfallsblödning	Vaginal flytning, sekretion från bröstet	
Undersökningar	Viktökning	Blodtrycksförhöjning	Viktnedgång Sänkt glukostolerans Förhöjt blodsocker	

Ökad risk för hjärtinfarkt föreligger från åldern 35-40 år hos rökande kvinnor, som använder kombinerade p-piller. Risken för hjärt/kärlsjukdom ökar med åldern, speciellt i kombination med andra riskfaktorer såsom rökning, uttalad fetma, hyperlipidemi, hypertoni.

Påverkan på leverfunktionen är reversibel. En mycket sällsynt komplikation, som associerats till användning av hormoner av den typ som finns i Mercilon 28 är benigna leveradenom eller fokal nodulär hyperplasi i levern, ett tillstånd som kan yttra sig som akuta buksmärter eller akut intraabdominell blödning.

Interaktioner

Genombrottsblödningar och/eller utebliven antikonception kan bero på interaktioner av andra läkemedel (enzyminducerare) med p-piller (se avsnitt 4.5).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosing

Det finns inga rapporter om allvarliga, skadliga effekter vid överdos. Symtomen som kan uppträda är: illamående, kräkningar samt lätt vaginalblödning hos unga flickor. Det finns ingen antidot och behandlingen är symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hormonella antikonceptionella medel för systemisk användning, gestagener och estrogener, ATC-kod G03AA09

Den preventiva effekten av kombinerade p-piller baseras på olika mekanismer varav den viktigaste är ovulationshämning. Dessutom sker förändring av endometriet och cervixsekretet. Vid sidan av skydd mot graviditet, har kombinerade p-piller flera andra positiva egenskaper, vilka tillsammans med de negativa egenskaperna (se avsnitt 4.4 och 4.8) ska beaktas vid val av preventivmetod. Menstruationscyklerna blir mer regelbundna och menstruationerna blir ofta mindre smärtsamma och blödningsmängden minskar. Det senare kan resultera i minskad förekomst av järnbristanemi. Dessutom har äldre studier av kombinerade högdoserade p-piller (≥ 50 µg etinylestradiol) visat att risken för godartad brösttumör, ovariecystor, bäckeninflammation, ektopisk graviditet endometrie cancer och ovarialcancer minskar. Om detta även gäller för kombinerade lågdos p-piller, är ännu inte bekräftat.

Pediatrik population

Effekt och säkerhet har inte studerats hos ungdomar under 18 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Desogestrel

Absorption

Oralt administrerat desogestrel absorberas snabbt och fullständigt och omvandlas till den aktiva metaboliten etonogestrel. Maximal serumkoncentration av etonogestrel uppnås efter cirka 1,5 timme. Biotillgängligheten är 62-81 %.

Distribution

Etonogestrel binds till serumalbumin och sexualhormonbindande globulin (SHBG). Endast 2-4 % av den totala koncentrationen av etonogestrel finns närvarande som fri steroid. 40-70 % är specifikt bundet till SHBG. Ökningen av SHBG som induceras av etinylestradiol påverkar distributionen mellan bärarproteiner och ger en ökning av den SHBG-bundna fraktionen och en minskning av den albuminbundna. Distributionsvolymen för etonogestrel är 1,5 l/kg.

Metabolism

Etonogestrel metaboliseras via de vanliga vägarna för steroidmetabolism. Metabolismen är fullständig. Metabolt clearance från serum är cirka 2 ml/minut/kg. Ingen direkt interaktion upptäcktes med samtidigt givet etinylestradiol.

Eliminering

Serumnivåerna av etonogestrel minskar i två faser. Den slutliga eliminationsfasen karakteriseras av en halveringstid på cirka 30 timmar. Desogestrel och dess metaboliter utsöndras via urin och galla med en kvot på cirka 6:4.

Steady-state förhållanden

Farmakokinetiken för etonogestrel påverkas av SHBG-nivåerna, vilka ökar trefaldigt av etinylestradiol. Efter dagligt intag ökar serumnivåerna två- till trefaldigt och steady-state nivåer uppnås under den andra hälften av behandlingscykeln.

Etinylestradiol

Absorption

Oralt administrerat etinylestradiol absorberas snabbt och fullständigt. Maximal serumkoncentration uppnås inom 1-2 timmar. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 60 % med stor inter-individuell variabilitet och är ett resultat av presystemisk konjugering och första passage-metabolism.

Distribution

Etinylestradiol är i hög grad, men icke-specifikt, bundet till serumalbumin (cirka 98,5 %) och inducerar en ökning av serumkoncentrationen av SHBG. Distributionsvolymen har fastställts till cirka 5 l/kg.

Metabolism

För etinylestradiol sker presystemisk konjugering i såväl slemhinnan i tunntarmen som i levern. Etinylestradiol metaboliseras primärt genom aromatisk hydroxylering, men ett stort antal olika hydroxylerade och metylerade metaboliter bildas. Dessa finns som fria metaboliter och som sulfat- och glukuronidkonjugat. Metabolt clearance är cirka 5 ml/min/kg.

Etinylestradiol är *in vitro* en reversibel hämmare av CYP2C19, CYP1A1 och CYP1A2, samt även en mekanismbaserad hämmare av CYP3A4/5, CYP2C8 och CYP2J2.

Eliminering

Serumnivåerna av etinylestradiol minskar i två faser. Den slutliga eliminationsfasen karakteriseras av en halveringstid på cirka 24 timmar. Inget oförändrat etinylestradiol utsöndras. Metaboliterna av etinylestradiol utsöndras via urin och galla med en kvot på 4:6. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliterna är cirka 1 dag.

Steady-state förhållanden

Steady-state nivå uppnås efter 3-4 dagar, då serumnivåerna är 30-40 % högre än vid singeldos.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa. Man ska dock ha i åtanke att könshormoner kan påverka tillväxt av vissa hormonberoende vävnader och tumörer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Aktiva tabletter

alfa-tocoferol
kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
laktosmonohydrat
potatisstärkelse
povidon
stearinsyra

Placebotabletter

laktosmonohydrat
magnesiumstearat
potatisstärkelse

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckförpackning PVC/Aluminiumfolie: 3 x 28 tabletter.
Varje karta packas i en aluminiumpåse med tryck.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12175

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1994-06-17/2008-05-26

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-09-15