

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Prionelle 28 150 mikrogram/30 mikrogram dragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hormontablett innehåller 150 mikrogram levonorgestrel och 30 mikrogram etinylestradiol.

Hjälpämnen med känd effekt: laktosmonohydrat 52 mg och sackaros 14 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Dragerad tablett.

Tabletterna är vita, bikonvexa och runda.

Placebotabletterna är gula, bikonvexa och runda.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Antikonception

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Hur skall Prionelle 28 användas

Tabletterna skall tas fortlöpande enligt anvisning på förpackningen. De skall tas vid regelbunden tidpunkt varje dag och tillsammans med lite vätska efter behov. Tabletterna tas kontinuerligt. En tablett tas dagligen i 28 på varandra följande dagar. En ny tablettkarta påbörjas dagen efter det att den sista tabletten tagits från föregående karta. En bortfallsblödning startar vanligen på dag 2-3 efter att de hormonfria tabletterna påbörjats och har i vissa fall inte upphört innan nästa tablettkarta påbörjas.

Start av behandling med Prionelle 28

- *Om hormonellt preventivmedel inte har använts under den senaste månaden:*

Första tabletten tas dag 1 i kvinnans naturliga menstruationscykel (d.v.s. den första blödningsdagen). Det är också möjligt att påbörja tablettbehandlingen dag 2-5, men då rekommenderas att en barriärmetod används som tillägg till behandlingen med Prionelle 28 under de första 7 dagarnas tablettintag i den första menstruationscykeln.

- *Vid byte från annat hormonellt kombinerat preventivmedel (kombinerade p-piller, vaginalring eller transdermalt plåster):*

Kvinnan bör helst ta den första tabletten av Prionelle 28 dagen efter intaget av den sista tabletten som innehåller de aktiva substanserna av den tidigare behandlingen med p-piller av kombinationstyp och allra senast dagen efter tablettuppehållet eller efter intaget av sista hormonsfria tabletten på föregående p-pillerkarta. Om en vaginalring eller ett transdermalt plåster har använts bör kvinnan helst börja använda Prionelle 28 samma dag som ringen eller plåstret tas bort och allra senast när behandling med nästa ring eller plåster skulle ha inletts.

- *Vid byte från metod med enbart gestagen (minipiller, injektion, implantat) eller från ett gestagenfrisättande intrauterint inlägg:*

Kvinnan kan byta från minipiller på valfri dag, från implantat eller intrauterint inlägg den dag det avlägsnas och från ett injicerbart preventivmedel vid den tidpunkt då nästa injektion skulle ha givits. I alla dessa fall rekommenderas att kvinnan använder en barriärmetod under de första 7 dagarna av behandlingen.

- *Efter medicinsk eller kirurgisk abort i första trimestern:*

Kvinnan kan påbörja behandlingen omedelbart, d.v.s. samma dag eller dagen efter aborten. Inga ytterligare antikonnptionsmetoder är nödvändiga.

- *Efter förlossning eller abort i andra trimestern:*

För ammande kvinnor, se avsnitt 4.6.

Kvinnan bör rådas att påbörja behandlingen mellan dag 21 och 28 efter förlossning eller abort i andra trimestern. Om kvinnan börjar intaget senare bör hon ges rådet att dessutom använda en barriärmetod under de första 7 dagarna. Har samlag redan ägt rum bör graviditet uteslutas innan p-pilleranvändningen påbörjas eller så måste kvinnan invänta sin första menstruation.

Om man har glömt att ta tabletter

Glömda hormonsfria tabletter kan bortses från. De bör dock kasseras för att undgå en oavsiktlig förlängning av fasen med hormonsfria tabletter.

Följande råd gäller enbart glömda hormontabletter:

Om det har gått *mindre än 12 timmar* sedan tabletten skulle ha tagits är det preventiva skyddet 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 den preventiva säkerheten vara nedsatt.

Följande två grundregler gäller vid glömd tablett:

1. Tablettuppehållet 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 på tablettkarta**

Den senast glömda tabletten skall tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tillfälle. Därefter tas tabletterna vid ordinarie tidpunkt. En barriärmetod som t.ex. kondom bör användas de närmaste 7 dagarna. Har samlag ägt rum under de föregående 7 dagarna, bör möjligheten av en graviditet övervägas. Ju fler glömda tabletter och ju närmare fasen med hormonsfria tabletter som glömskan skett, desto större är risken för graviditet.

- **Vecka 2 på tablettkarta**

Den senast glömda tabletten skall tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tillfälle. Därefter tas tabletterna vid ordinarie tidpunkt. Under förutsättning att tabletterna

tagits vid rätt tidpunkt de föregående 7 dagarna, behövs inget ytterligare preventivt skydd. Om mer än 1 tablett är glömd bör kompletterande kontraceptivt skydd användas i 7 dagar.

- Vecka 3 på tablettkartan

Risken för minskad tillförlitlighet av behandlingen är större med tanke på den kommande 7 dagar långa perioden med hormonfria tabletter. Genom att justera schemat för tablettintaget, går det emellertid att förhindra att skyddseffekten minskar. Följer man något av de två alternativen nedan behövs därför inget extra kontraceptivt skydd, under förutsättning att alla tabletterna togs vid rätt tidpunkt under de 7 sista dagarna före den första glömda tabletten. Om så inte är fallet, bör det första alternativet följas och extra kontraceptivt skydd bör användas även under de kommande 7 dagarna.

1. Den senast glömda tabletten bör tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tidpunkt. Därefter tas tabletterna på ordinarie tidpunkt tills alla hormontabletter är slut. De 7 hormonfria tabletterna måste kasseras. Nästa tablettkarta måste påbörjas på en gång. Kvinnan kommer troligtvis inte få någon bortfallsblödning förrän de aktiva tabletterna på den andra tablettkartan är slut, men stänklödningar eller genombrottsblödning kan uppträda under de dagar då hormontabletter tas.
2. Kvinnan kan också rådas att avbryta tablettintaget från och med första glömda tabletten. Därefter skall hon göra ett uppehåll på högst 7 dagar, inklusive de dagar hon glömt tabletter, och därefter fortsätta med nästa förpackning.

Vid glömda tabletter och vid utebliven bortfallsblödning under perioden med hormonfria tabletter, bör möjligheten för graviditet beaktas.

Råd vid gastrointestinala sjukdomstillstånd

Vid kraftiga gastrointestinala störningar kan absorptionen vara ofullständig och extra preventivt skydd bör användas.

Vid kräkningar eller kraftig diarré inom 3-4 timmar efter tablettintaget, gäller de råd vid glömda tabletter som ges i avsnitt 4.2. Om kvinnan inte vill ändra sitt normala schema för intag av tabletter, måste de extra tabletterna tas från en annan tablettkarta.

Att flytta eller förskjuta menstruationen

För att förskjuta menstruationen skall kvinnan hoppa över de hormonfria tabletterna (på den aktuella tablettkartan) och fortsätta med hormontabletterna från en annan tablettkarta. Förskjutningen kan pågå så länge kvinnan önskar fram till att hormontabletterna på den andra tablettkartan är slut. Under förskjutningen kan genombrottsblödning eller stänklödningar uppträda. Normalt intag av Prionelle 28 återupptas efter fasen med hormonfria tabletter.

För att flytta menstruationsblödningen till en annan veckodag än den kvinnan har med nuvarande behandlingsschema, kan den nästkommande hormonfria perioden förkortas med önskat antal dagar. Ju kortare hormonfri period, desto större risk att bortfallsblödningen uteblir och att kvinnan får genombrottsblödning och stänklödningar under intag av tabletter från den efterföljande kartan (på samma sätt som vid förskjutning av menstruationen).

Särskilda patientgrupper

Barn och ungdomar

Prionelle 28 ska endast användas efter första menstruation.

Äldre

Prionelle 28 ska inte användas efter menopaus.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Prionelle 28 är kontraindicerad hos kvinnor med allvarlig leversjukdom, se avsnitt 4.3 Kontraindikationer.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Prionelle 28 har inte specifikt studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Tillgängliga data föranleder ingen ändring i behandling av dessa patienter.

Administreringsätt

För oralt bruk.

4.3 Kontraindikationer

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid något av följande tillstånd. Om något av tillstånden skulle uppträda för första gången under användningen av kombinerade hormonella preventivmedel ska behandlingen avslutas omedelbart.

- Förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE)
 - Venös tromboembolism – pågående VTE (på antikoagulantia) eller anamnes på (t.ex. djup ventrombos [DVT] eller lungemboli [PE])
 - 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
 - Större kirurgiskt ingrepp med långvarig immobilisering (se avsnitt 4.4)
 - Hög risk för venös tromboembolism på grund av förekomst av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4)
- Förekomst av eller risk för arteriell tromboembolism (ATE)
 - Arteriell tromboembolism – pågående arteriell tromboembolism, anamnes på arteriell tromboembolism (t.ex. myokardiell infarkt) eller prodromalsymtom (t.ex. angina pectoris)
 - Cerebrovaskulär sjukdom – pågående stroke, anamnes på stroke eller prodromalsymtom (t.ex. transitorisk ischemisk attack, TIA)
 - Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för arteriell tromboembolism, t.ex. hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulant)
 - Migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen
 - 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
- Pågående eller tidigare allvarlig leversjukdom, så länge leverfunktionsvärdena inte återgått till de normala.
- Pågående eller tidigare levertumör (godartad eller malign).
- Känt eller misstänkt malignt könshormonsberoende tillstånd (t.ex. i genitalier eller bröst).
- Odiagnostiserad vaginalblödning.
- Känd eller misstänkt graviditet.
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Prionelle 28 är kontraindicerad vid samtidig behandling med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, läkemedel som innehåller glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Vid förekomst av någon av de tillstånd eller riskfaktorer som anges nedan, bör lämpligheten av Prionelle 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.

Risk för venös tromboembolism (VTE)

Användning av ett kombinerat hormonellt preventivmedel ökar risken för venös tromboembolism (VTE) jämfört med icke-användning. **Beslutet att använda Prionelle 28 ska tas först efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon känner till risken för VTE med Prionelle 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.**

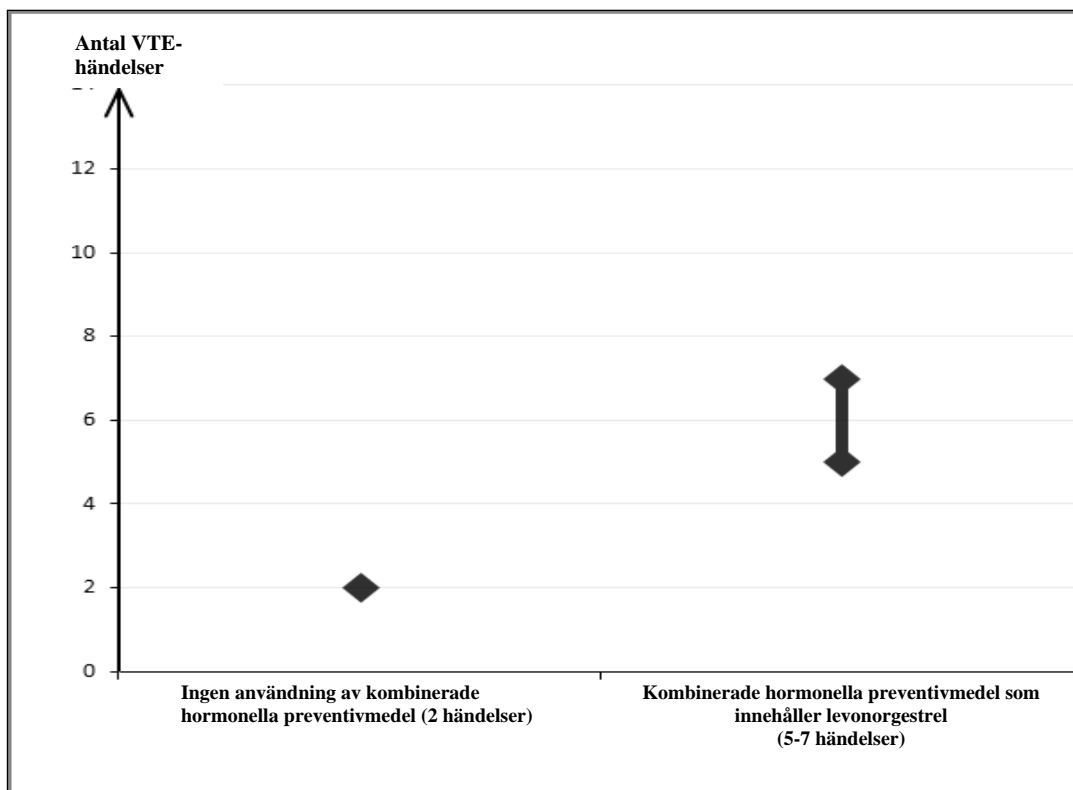
Hos kvinnor som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel och som inte är gravida kommer cirka 2 av 10 000 att utveckla en VTE under en period om ett år. Hos en enskild kvinna kan dock risken vara betydligt högre, beroende på hennes underliggande riskfaktorer (se nedan).

Av 10 000 kvinnor som använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel som innehåller levonorgestrel kommer cirka 6¹ att utveckla en VTE under ett år.

Antalet VTE-händelser per år är färre än det antal händelser som förväntas hos kvinnor under graviditet eller under postpartumperioden.

VTE kan vara dödligt i 1-2 % av fallen.

Antal VTE-händelser per 10 000 kvinnor under ett år



¹ Genomsnittsintervallet 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

I extremt sällsynta fall har trombos rapporterats hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel i andra blodkärl, t.ex. i hepatiska, mesenteriska, renala, cerebrala 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).

Prionelle 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 p-pillret (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 Prionelle 28 inte har satts ut i förväg.
Positiv familjeanamnes (venös tromboembolism hos ett syskon eller förälder 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 och ytlig tromboflebit har 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:

- unilateral svullnad av ben och/eller fot eller längs en ven i benet
- smärta eller ömhet i benet som bara känns vid stående eller gående
- ökade 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 hemopty
- 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 blå missfärgning av en extremitet.

Om ocklusionen uppkommer i ögonen kan symtomen variera från smärtfri dimsyn som kan utvecklas till synförlust. Ibland kan synförlust uppkomma nästa 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). Prionelle 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 ska starkt rekommenderas att använda en annan preventivmetod.
Hypertoni	
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt 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 hereditär 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.

Tumörer

En ökad risk för cervixcancer hos kvinnor som använt kombinerade p-piller under lång tid har rapporterats i vissa epidemiologiska studier, men fortsatt oenighet råder om i vilken omfattning detta kan vara resultatet av ett sexuellt beteende och andra faktorer såsom humant papillomavirus (HPV).

En metaanalys av 54 epidemiologiska studier visade på en något ökad relativ risk (RR = 1,24) att få bröstcancer diagnosticerad hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. Den ökade risken försvinner gradvis inom loppet av tio år efter avslutad användning. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 års ålder är den ökade risken för bröstcancerdiagnos hos användare och före detta användare av kombinerade p-piller liten i jämförelse med den generella risken för bröstcancer. Dessa studier visar inte på något kausalt samband.

Det observerade mönstret för ökad risk kan bero på att bröstcancer diagnostiseras tidigare hos kvinnor som använder kombinerade p-piller, de biologiska effekterna av kombinerade p-piller eller av en kombination av dessa. Bröstcancer som diagnostiseras hos dem som någon gång använt p-piller tenderar att vara mindre kliniskt avancerade jämfört med cancer hos dem som aldrig använt p-piller.

I sällsynta fall har godartade levertumörer och, ännu mer sällan, maligna levertumörer rapporterats hos användare av kombinerade p-piller. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intraabdominala blödningar. Levertumör bör övervägas som differentialdiagnos när svår smärta i övre buken, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning uppträder hos kvinnor som använder kombinerade p-piller.

Övriga tillstånd

Kvinnor med hypertriglyceridemi eller sådan i familjeanamnesen kan ha en förhöjd risk för pankreatit vid användning av kombinerade p-piller.

Även om små höjningar av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder kombinerade p-piller, är kliniskt relevanta höjningar sällsynta. Endast i dessa sällsynta fall finns skäl för att omedelbart avbryta användningen av kombinerade p-piller. Stiger blodtrycksvärden konstant eller en kliniskt signifikant blodtrycksökning inte svarar tillräckligt på blodtryckssänkande behandling hos kvinnor som redan har hypertoni, måste det kombinerade p-pillret sättas ut. När så anses lämpligt kan användningen av ett kombinerat p-piller återupptas om normala blodtrycksvärden uppnås med blodtryckssänkande terapi.

Följande tillstånd har rapporterats förekomma eller förvärras både i samband med graviditet och användning av kombinerade p-piller, men det finns inte övertygande bevis för ett samband med användning av kombinerade p-piller: gulsot och/eller klåda relaterad till kolestas, gallsten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis, och otosklerosrelaterad hörselnedsättning.

Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom av ärftligt eller förvärvat angioödem.

Akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen kan göra det nödvändigt att sätta ut behandlingen av kombinerade p-piller tills värdena för leverfunktion återgår till de normala. Recidiv av kolestatisk gulsot och/eller kolestasrelaterad klåda som tidigare uppträtt under en graviditet eller under tidigare användning av könshormoner gör det nödvändigt att avbryta användningen av kombinerade p-piller.

Även om kombinerade p-piller kan påverka den perifera insulinresistensen och glukostoleransen, finns det inga bevis för att det är nödvändigt att ändra doseringen hos diabetiker som använder lågdos kombinerade p-piller. Kvinnor som har diabetes bör dock stå under noggrann läkarkontroll, speciellt under den första tiden med kombinerade p-piller.

Försämring av Crohns sjukdom och ulcerös kolit har rapporterats under användning av kombinerade p-piller.

Ibland kan kloasma förekomma, särskilt hos kvinnor som tidigare haft kloasma under tidigare graviditet. Kvinnor med benägenhet för kloasma bör undvika solexponering eller exponering för ultraviolett ljus under användning av kombinerade p-piller.

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 rådås att kontakta läkare vid humörförändringar och depressiva symtom, också direkt efter inledd behandling.

Medicinsk undersökning/konsultation

Innan användning av kombinerade p-piller 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 kombinerade p-piller 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.

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 kombinerade p-piller kan försämrats t.ex. vid glömd tablett (se avsnitt 4.2), kräkningar eller diarré (se avsnitt 4.2) eller samtidigt intag av andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

Försämrad cykelkontroll

I likhet med alla kombinerade p-piller kan oregelbundna blödningar (stänkblödning eller genombrottsblödning) inträffa, särskilt under de första månadernas användning. Därför är utvärdering av eventuella oregelbundna blödningar endast meningsfull efter ett anpassningsintervall på cirka tre cykler.

Kvarstår de oregelbundna blödningarna eller om de uppträder efter tidigare regelbundna cykler, bör icke-hormonella orsaker övervägas och adekvata diagnostiska åtgärder vidtas för att utesluta malignitet eller graviditet. Abrasio kan också bli aktuellt.

Hos vissa kvinnor kan bortfallsblödningen utebli under perioden med hormonfria tabletter. Om p-pillret har tagits enligt anvisningarna i avsnitt 4.2 är kvinnan sannolikt inte gravid. Om p-pillret däremot inte tagits enligt anvisningarna före den första uteblivna bortfallsblödningen eller om två bortfallsblödningar uteblivit, måste graviditet uteslutas innan kvinnan fortsätter använda kombinerade p-piller.

Prionelle 28 innehåller laktosmonohydrat och sackaros. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, galaktosintolerans, total laktasbrist, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Observera: Produktresumé för andra samtidigt använda läkemedel bör konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner.

Farmakodynamiska interaktioner

I kliniska studier med patienter som behandlas för hepatit C-virusinfektioner (HCV) med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, sågs en alanintransaminasstegring (ALAT) som var mer än 5 gånger högre än den normala övre gränsen. ALAT-stegringen inträffade signifikant oftare hos kvinnor som använde etinyalestradiolinnehållande

läkemedel, såsom kombinerade preventivmedel (CHCs). ALAT-stegringar har också observerats hos patienter som behandlas med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och använder läkemedel innehållande etinylestradiol såsom CHCs (se avsnitt 4.3).

Därför måste patienter som behandlas med Prionelle 28 byta till ett alternativt preventivmedel (t.ex. endast gestagen-innehållande preventivmedel eller icke-hormonella metoder) innan dessa kombinationsbehandlingar påbörjas. Behandling med Prionelle 28 kan påbörjas igen 2 veckor efter att dessa kombinationsbehandlingar avslutats.

Effekter av andra läkemedel på Prionelle 28

Interaktioner med leverenzyminducerande läkemedel som kan orsaka ökat clearance av könshormoner kan leda till genombrottsblödning och/eller nedsatt kontraceptiv effekt.

Kvinnor som behandlas med något av dessa läkemedel bör tillfälligt använda en barriärmetod som tillägg till kombinerade p-piller, eller välja en annan form av antikonception. Barriärmetod bör användas under hela behandlingen samt i ytterligare 28 dagar efter avslutad behandling. Om behandlingen med det interagerande läkemedlet pågår längre än hormontabletterna i aktuell blisterkarta med p-piller, måste de hormonfria tabletterna kasseras och nästa p-pillerkarta påbörjas omedelbart.

Enzyminduktion kan observeras redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion observeras i allmänhet inom några veckor. Efter avslutad behandling kan enzyminduktion kvarstå i ungefär 4 veckor.

Läkemedel som ökar clearance av kombinerade p-piller (minskar effekten av kombinerade p-piller genom att inducera leverenzym) t.ex.: fenytoin, barbiturater, primidon, karbamazepin, rifampicin och möjligen också oxkarbazepin, topiramid, felbamid, griseofulvin och produkter innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*).

Läkemedel som har varierande effekt på clearance av kombinerade p-piller:

Många HIV/HCV proteas inhibitorer och omvända transkriptashämmare av icke-nukleosid typ kan öka eller minska plasmakoncentrationer av östrogen och progestin. Dessa förändringar kan i vissa fall vara kliniskt relevanta.

Substanser som minskar clearance av kombinerade p-piller (enzyminhibitorer)

Vissa läkemedel samt grapefruktjuice kan öka plasmanivåerna av etinylestradiol vid samtidig administrering. Den kliniska relevansen av detta är oklar, men skulle möjligen kunna innebära ökad risk för biverkningar. Några exempel är:

- Starka och måttliga CYP3A4-inhibitorer som azolantimykotika (t.ex. itraconazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolider (t.ex. klaritromycin, erytromycin), diltiazem och grapefruktjuice kan öka plasmakoncentrationer av östrogen eller progestin, eller båda.
- Etoricoxib. Etoricoxib är en hämmare av human sulfotransferasaktivitet, särskilt SULT1E1 och har visats öka serumkoncentrationer av etinylöstradiol. Vid administrering av 60 eller 120 mg/dag av etoricoxib samtidigt med ett kombinationspreparat innehållande 35 mikrogram etinylöstradiol ökade plasmakoncentrationen av etinylöstradiol ca 40% respektive 60%.

Troleandomycin kan öka risken för intrahepatisk kolestas vid samtidig användning av kombinerade p-piller.

Effekter av kombinerade p-piller på andra läkemedel

P-piller kan påverka metabolismen av vissa andra läkemedel. Effekterna är generellt små men kan vara av betydelse för läkemedel med snävt terapeutiskt fönster. Konsultera det samadministrerade läkemedlets produktresumé för mer information.

Etinylestradiol hämmar CYP1A2, CYP2C19 samt CYP3A4. Ökade plasmakoncentrationer av CYP3A4-substratet ciklosporin har rapporterats vid samtidig användning av orala antikonceptionsmedel. Samtidig administrering av p-piller med etinylestradiol och midazolam, ett känsligt CYP3A4-substrat, resulterade dock inte i någon ökning av midazolam AUC i en studie medan en 20% ökning har rapporterats i en annan studie. Vid samtidig administrering av CYP2C19-substratet omeprazol ökade AUC för omeprazol med 38%. För CYP1A2-substrat har måttliga ökning av plasmakoncentrationerna för t.ex. melatonin och tizanidin rapporterats. Flerfaldigt ökade plasmakoncentrationer av selegilin har rapporterats vid samtidig administrering av kombinerade p-piller innehållande etinylestradiol. Mekanismen är inte helt klarlagd.

Hormoner som ingår i kombinerade p-piller inducerar metabolismen av lamotrigin, vilket resulterar i minskade plasmakoncentrationer av lamotrigin.

Laboratorieprover

Användning av kombinerade p-piller kan påverka resultaten av vissa laboratorieprover, inklusive biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåer för (bärrar-) proteiner t.ex. kortikosteroidbindande globulin och lipid-lipoprotein-fraktioner, parametrar för kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger vanligtvis inom normala laborativvärden.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Prionelle 28 skall inte användas under graviditet. Om graviditet inträffar under användning av Prionelle 28 skall behandlingen omedelbart avslutas. Omfattande epidemiologiska studier har dock inte visat på en förhöjd risk för medfödda missbildningar hos barn födda av kvinnor som använt kombinerade p-piller före graviditeten, eller på fosterskadande effekter när kombinerade p-piller oavsiktligt använts tidigt under graviditeten.

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

Amning

Amningen kan påverkas av kombinerade p-piller eftersom dessa kan reducera mängden och ändra sammansättningen av mjölken. Därför bör användning av kombinerade p-piller vanligtvis inte rekommenderas förrän kvinnan slutat amma. Små mängder av de kontraktiva steroiderna och/eller deras metaboliter kan utsöndras i bröstmjölken. Dessa mängder kan påverka barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna med Prionelle 28 är illamående, magsmärta, viktökning, huvudvärk, nedstämdhet, humörförändring, bröstsmärta och bröstömhet. Det uppträder hos $\geq 1\%$ av användarna.

Allvarliga biverkningar är arteriell och venös tromboembolism.

Frekvenserna är definierade enligt följande: Vanliga ($\geq 1/100$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Följande biverkningar har rapporterats vid användning av etinylestradiol/levonorgestrel:

Organsystem (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
----------------------	---------	----------------	-----------	---------------------

Immunsystemet			Överkänslighetsreaktion	Förvärrade symtom av ärftligt eller förvärvat angioödem
Endokrina systemet			Sänkt glukostolerans, förhöjt blodsocker, ökat insulinbehov	
Metabolism och nutrition		Vätskeretention		
Psykiska störningar	Nedstämdhet, humörförändringar	Minskad libido	Ökad libido	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Migrän		
Ögon			Minskat tårflöde, kontaktlinsintolerans	
Blodkärl		Måttlig blodtrycksförhöjning	Venös tromboembolism*, arteriell tromboembolism*, lungemboli, hjärtinfarkt	
Magtarmkanalen	Illamående, magsmärtor	Kräkningar, diarré		
Lever och gallvägar			Förändringar i leverfunktionen, klåda, gulsot av stastyp, gallsten, benigna leveradenom, fokal nodulär hyperplasi	
Hud och subkutan vävnad		Utslag, urtikaria	Kloasma, erythema nodosum, erythema multiforme	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ömhet i bröstet, bröstsmärtor, bröstspänningar, blödningar	Utebliven bortfallsblödning, bröstförstoring	Bröstsekretion, förändrad vaginal sekretion	
Undersökningar	Viktökning		Viktminskning	

* Frekvensen är beräknad från epidemiologiska studier som omfattar flera typer av kombinerade p-piller.

- 'Venös och arteriell tromboembolism' omfattar följande medicinska tillstånd:

Perifer djup venös ocklusion, trombos och embolism/Vaskulär ocklusion i lungorna, trombos, embolism och infarkt/Myokardiell infarkt/Cerebral infarkt och stroke som inte definieras som blödning.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Biverkningar med mycket låg frekvens eller med fördröjd debut av symptom som anses vara relaterade till kombinerade p-piller är listade nedan (se även avsnitt 4.3 och 4.4):

Tumörer

- Frekvensen diagnosticerad bröstcancer är något förhöjd hos kvinnor som använder orala antikonceptionsmedel. Eftersom bröstcancer är sällsynt hos kvinnor under 40 år är denna ökning liten i förhållande till den totala risken för bröstcancer. Sambandet med kombinerade p-piller är okänt.
- Levertumörer (benigna och maligna)

Andra tillstånd

- Kvinnor med hypertriglycerdemi (ökad risk av pankreatit vid användning av kombinerade p-piller)
- Hypertension
- Tillstånd som kan uppstå eller förvärras och där sambandet med kombinerade p-piller inte är säkerställt: gulsot och/eller kolestasrelaterad pruritus, gallsten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis och hörselnedsättning relaterad till otoskleros
- Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom av ärftligt eller förvärvat angioödem.
- Leverfunktionsstörningar
- Ändringar i glukostolerans eller effekt på perifer insulinresistens
- Crohns sjukdom, ulcerös kolit
- Kloasma

Interaktioner

Genombrottsblödning och/eller sviktande preventionseffekt kan uppstå på grund av interaktioner med andra läkemedel (enzyminducerare) (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 Överdoser

Det finns inga rapporter om allvarliga, skadliga effekter vid överdos. Symtom som kan uppträda är: illamående, kräkningar samt bortfallsblödning. Bortfallsblödning kan även ske hos flickor före den första menstruationen, om de av misstag tagit läkemedlet. Det finns ingen antidot och behandlingen är symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikonceptionella medel

ATC-kod: G03AA07

Prionelle 28 tillhör gruppen kombinerade p-piller av enfastyp, d.v.s. p-piller innehållande östrogen och gestagen i en konstant dos under hela behandlingscykeln.

Den preventiva effekten av Prionelle 28 baseras på flera olika faktorer, av vilka de viktigaste är ovulationshämning och förändringarna i cervixsekretet. Menstruationscyklerna blir mer regelbundna, menstruationen blir ofta mindre smärtsam och mängden minskar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

- Levonorgestrel

Absorption

Levonorgestrel absorberas snabbt och fullständigt efter oralt intag. Efter en engångsdos uppnås maximala serumnivåer på ca 3-4 ng/ml inom 1 timme efter oralt intag. Levonorgestrel är nästintill fullständigt biotillgängligt efter oral administrering.

Distribution

Levonorgestrel är bundet till serumalbumin och till könshormonbindande globulin (SHBG). Bara 1,3% av den totala serumkoncentrationen förekommer som fri steroid, ungefär 64% är specifikt bundet till SHBG och ungefär 35% är ospecifikt bundet till albumin. Den etinylestradiolinducerade ökningen av SHBG påverkar andelen levonorgestrel bundet till serumproteiner, resulterande i en ökning av den SHBG-bundna fraktionen och en minskning av den albuminbundna fraktionen. Den skenbara distributionsvolymen för levonorgestrel är ungefär 180 l efter en engångsdos.

Metabolism

Levonorgestrel metaboliseras i hög grad. Huvudmetaboliterna i plasma är de okonjugerade och konjugerade formerna av 3 α , 5 β -tetrahydrolevonorgestrel. *In vitro* och *in vivo* studier visar att CYP3A4 är det viktigaste enzymet som är involverat i metabolismen av levonorgestrel. Serumclearance är cirka 1,3-1,6 ml/min/kg.

Elimination

Serumkoncentrationen av levonorgestrel avtar i två faser och den terminala halveringstiden är 20-23 timmar. Levonorgestrel utsöndras inte i oförändrad form. Metaboliterna utsöndras i urin och galla i förhållandet 1:1. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliter är cirka 1 dygn.

Steady-state

Efter dagligt intag ökar serumkoncentrationen av levonorgestrel 3-4 gånger och når steady-state under den andra halvan av en behandlingscykel. Levonorgestrels farmakokinetik påverkas av SHBG-nivåerna som ökar 1,7 gånger efter dagligt intag av Prionelle 28. Denna effekt medför en minskning av clearance till cirka 0,7 ml/min/kg vid steady-state.

- Etinylestradiol

Absorption

Etinylestradiol absorberas snabbt och fullständigt efter oralt intag. Maximala serumnivåer på ca 95 pg/ml uppnås inom 1-2 timmar. Under absorption och första-passage-effekt, genomgår etinylestradiol en omfattande metabolism, vilket resulterar i en genomsnittlig biotillgänglighet på ca 45% med stora interindividuella skillnader på ca 20-65%.

Distribution

Etinylestradiol binds i hög grad ospecifikt till albumin (cirka 98%) och inducerar en ökning av serumkoncentrationen av SHBG. Den skenbara distributionsvolymen har rapporterats vara ca 2,8-8,6 l/kg.

Metabolism

Etinylestradiol genomgår presystemisk konjugering i både tunntarmens slemhinna och levern. Etinylestradiol metaboliseras primärt via aromatisk hydroxylering, men ett brett spektrum av hydroxylerade och metylerade metaboliter bildas. Dessa förekommer både som fria metaboliter och konjugat med glukuronider och sulfater. Clearance har rapporterats vara 2,3-7 ml/min/kg.

Elimination

Serumkoncentrationen av etinylestradiol avtar i två faser karakteriserade av halveringstider på cirka 1 timme och 10-20 timmar. Oförändrat läkemedel utsöndras inte. Metaboliterna av etinylestradiol utsöndras i urin och galla i förhållandet 4:6. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliter är cirka 1 dygn.

Steady-state

Serumkoncentrationen av etinylestradiol ökar något efter daglig oral administration av Prionelle 28 och steady-statenivåer nås efter ca en vecka. Maximal koncentration är cirka 114 pg/ml i slutet av behandlingscykeln.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, reproduktionseffekter, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Man måste emellertid ha i åtanke att könshormoner kan stimulera tillväxten av vissa hormonberoende vävnader och tumörer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hormontablett

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Talk
Magnesiumstearat
Povidon

Ytterhölje:

Sackaros
Talk
Kalciumkarbonat
Povidon
Glycerol
Makrogol
Titandioxid (E 171)
Karnaubavax

Hormonfri tablett

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Talk
Magnesiumstearat
Povidon

Ytterhölje:

Sackaros
Talk
Kalciumkarbonat
Povidon
Glycerol
Makrogol
Titandioxid (E 171)
Järnoxid pigment gul (E172)
Karnaubavax

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Prionelle 28 tabletter är förpackade i blister bestående av PVC/PVdC/Aluminium.

En blisterkarta (kalenderförpackning) innehåller 28 tabletter (21 vita hormontabletter och 7 gula placebotabletter).

Förpackningsstorlekar:

28 tabletter

3 x 28 tabletter

13 x 28 tabletter

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CampusPharma AB
Karl Gustavsgatan 1A
411 25 Göteborg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

43219

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2011-03-25

Datum för den senaste förnyelsen: 2016-03-25

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-11-07