

Anastrella 28

M R F

Orifarm Generics AB

Filmdragerad tablett 150 mikrogram/30 mikrogram

(filmdragerade tabletter, runda med en diameter på 6 mm. Hormontabletter: Gula.

Placebotabletter: Vita.)

Antikonceptionsmedel - gestagener + östrogener

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Etinylestradiol

Levonorgestrel

ATC-kod:

G03AA07

Läkemedel från Orifarm Generics AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2023-03-03.

Indikationer

Antikonception

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

Kontraindikationer

Kombinerade p-piller skall aldrig användas vid något av följande tillstånd. Om något av tillstånden skulle uppträda för första gången under p-pillerbehandlingen skall 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 Varningar och försiktighet)
- Hög risk för venös tromboembolism på grund av förekomst av flera riskfaktorer (se avsnitt Varningar och försiktighet)
- 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 Varningar och försiktighet) eller på grund av förekomst av en allvarlig riskfaktor som:
 - diabetes mellitus med vaskulära symtom
 - allvarlig hypertoni
 - allvarlig dyslipoproteinemi
- Anastrella 28 är kontraindicerat vid samtidig användning av läkemedel innehållande ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, läkemedel som innehåller glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt Interaktioner)
- Pankreatit eller tidigare förekomst därav, om den associerats med allvarlig hypertriglyceridemi
- 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
- Ögonsjukdom med vaskulärt ursprung
- Överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Dosering

Hur skall Anastrella 28 användas

Tabletterna skall tas oralt fortlöpande enligt anvisning på förpackningen. De skall tas vid regelbunden tidpunkt varje dag och tillsammans med lite vätska efter behov.

En tablett tas dagligen i 28 på varandra följande dagar. En ny tablettkarta påbörjas efter att de 7 placebotabletterna intagits, under vilken en bortfallsblödning vanligtvis inträffar.

Tabletterna skall tas vid regelbunden tidpunkt varje dag och tillsammans med lite vätska efter behov, i den ordning som visas på blisterkartan. 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 placebotabletterna (sista tabletttraden) påbörjats och har i vissa fall inte upphört innan nästa tablettkarta påbörjas.

Start av behandling med Anastrella 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 under de första 7 dagarna i första menstruationscykeln.
- *Vid byte från annat hormonellt kombinerat preventivmedel (kombinerade p-piller, vaginalring eller transdermalt plåster)*
Användningen av Anastrella 28 bör helst påbörjas dagen efter intaget av den sista tabletten som innehåller de aktiva substanserna av den tidigare behandlingen med p-piller av kombinationstyp (eller efter att ringen eller plåstret tagits bort), men allra senast dagen efter tablettuppehållet (ringuppehållet eller plåsteruppehållet) eller efter intaget av sista placebotabletten på föregående p-pillerkarta.
- *Vid byte från metod med enbart gestagen (minipiller, injektion, implantat) eller från ett intrauterint inlägg*
Kvinnan kan byta till Anastrella 28 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) men i alla dessa fall rekommenderas att kvinnan använder en barriärmetod under de första 7 dagarna av behandlingen.
- *Efter abort i första trimestern*
Behandlingen kan påbörjas omedelbart. I dessa fall är inga ytterligare antikonceptionsmetoder nödvändiga.
- *Efter förlossning eller abort i andra trimestern*
För ammande kvinnor, se avsnitt Amning. Behandlingen med tabletter bör ske mellan dag 21 och 28 efter förlossning eller abort i andra trimestern. Om kvinnan börjar intaget senare måste en barriärmetod användas under de första 7 dagarna. Har samlag redan ägt rum måste graviditet uteslutas innan p-pilleranvändningen påbörjas eller så måste kvinnan invänta sin nästa menstruation.

Om man har glömt att ta tabletter

Glömda tabletter från den sista tabletttraden på blisterkartan är placebotabletter och dessa kan bortses från. De bör dock kasseras för att undgå en oavsiktlig förlängning av fasen med placebotabletter.

Följande råd gäller enbart glömda hormontabletter:

Anastrella 28 innehåller en väldigt låg dos av båda hormonerna och på grund av detta är den preventiva effektens marginal liten, om man glömmer att ta en tablett. 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 det preventiva skyddet 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

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 tablettuppehållet det skett, desto större är risken för graviditet.

Vecka 2

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 tabletterna inte tagits korrekt eller om mer än 1 tablett är glömd bör kompletterande kontraceptivt skydd användas i 7 dagar.

Vecka 3

Risken för minskad tillförlitlighet av behandlingen är större med tanke på det kommande 7 dagar långa tablettuppehållet. 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. De 7 placebotabletterna måste kasseras. Nästa tablettkarta måste påbörjas så snart den pågående tablettkartan har tagit slut. Kvinnan kommer troligtvis inte få någon bortfallsblödning förrän den andra förpackningens hormontabletter är slut, men stänklödningar eller genombrottsblödning kan uppträda under de dagar då tabletter tas.
2. Det är också möjligt att avbryta tablettintaget från den påbörjade blisterkartan. Kvinnan ska därefter ta tabletterna från sista tabletttraden (placebotabletter) i upp till 7 dagar, inklusive de dagar hon glömt tabletter, och därefter fortsätta med nästa blisterkarta

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

Råd vid gastrointestinala sjukdomstillstånd

Vid kraftiga gastrointestinala symtom kan absorptionen av de aktiva substanserna vara ofullständig och extra kontraceptivt skydd bör användas.

Vid kräkningar eller kraftig diarré inom 3-4 timmar efter tablettintaget, gäller de råd vid glömda tabletter. 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 placebotabletterna (på den aktuella tablettkartan). 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 Anastrella 28 återupptas efter fasen med placebotabletter.

För att flytta menstruationsblödningen till en annan veckodag än den kvinnan har med nuvarande behandlingsschema, kan den nästkommande placeboperioden förkortas med önskat antal dagar. Ju kortare placeboperiod, 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

Anastrella 28 ska endast användas efter första menstruation.

Äldre

Anastrella 28 ska inte användas efter menopaus.

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

Etinylestradiol/levonorgestrel har inte specifikt studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Tillgängliga data föranleder ingen ändring i behandling av dessa patienter.

Administreringssätt

För oralt bruk.

Varningar och försiktighet

Varningar

Om något av tillstånden/riskfaktorerna nedan förekommer skall lämpligheten av Anastrella 28 diskuteras med kvinnan. Om något av dessa tillstånd eller riskfaktorer förvärras eller uppträder för första gången, ska kvinnan ta kontakt med sin läkare. Läkare ska då besluta om användningen av Anastrella 28 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 Anastrella 28 ska tas först efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon känner till risken för VTE med Anastrella 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).

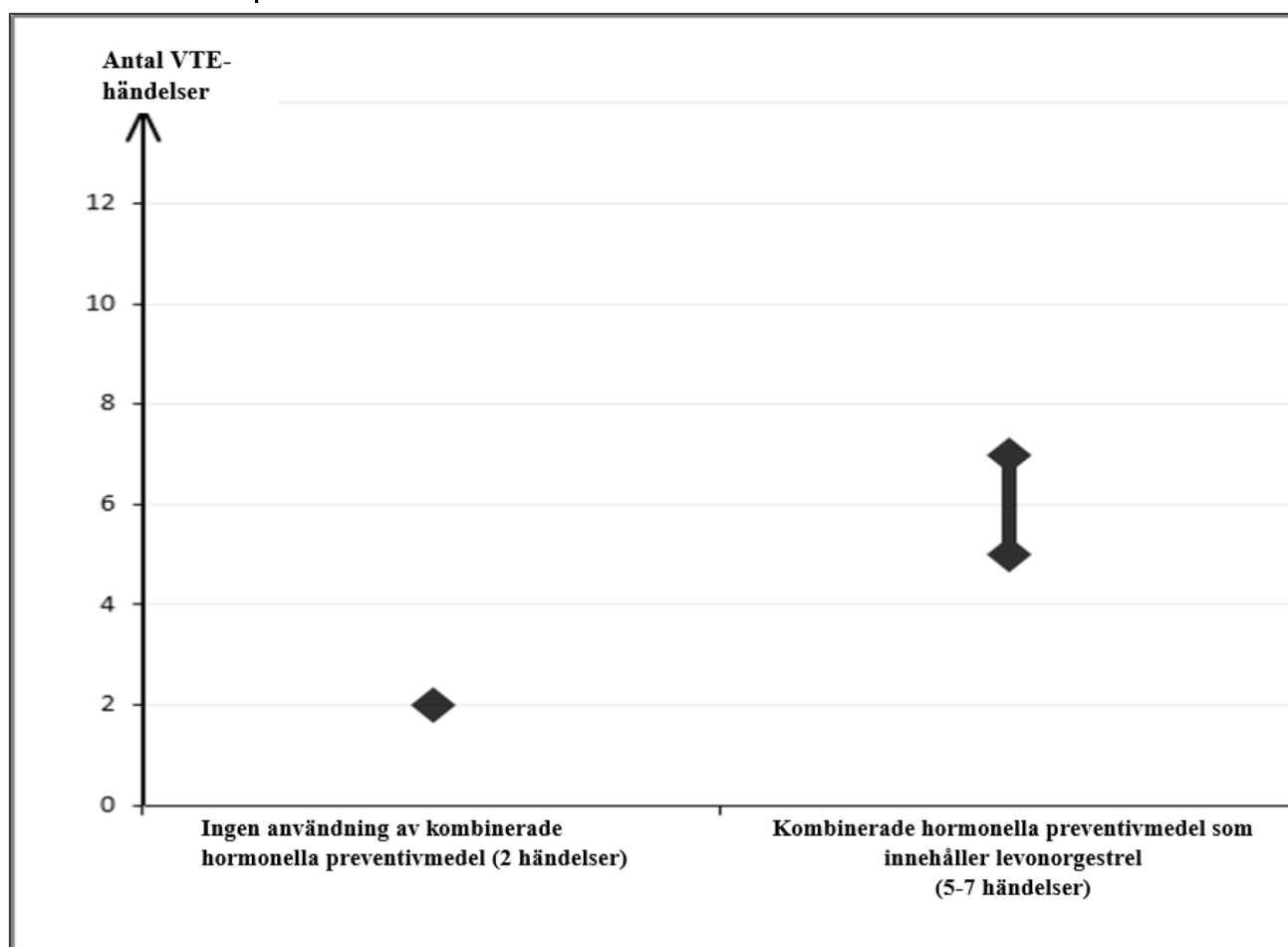
Av 10 000 kvinnor som använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel som innehåller levonorgestrel kommer cirka 6¹ att utveckla en VTE under ett år.

¹Genomsnittsintervallet 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

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



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).

Anastrella 28 är kontraindicerat om en kvinna har flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för venösa tromboser (se avsnitt Kontraindikationer). 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 Kontraindikationer).

Tabell: Riskfaktorer för VTE

Riskfaktor	Kommentar
Fetma (<i>BMI</i> 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 p-pilleranvändningen inte 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 Graviditet).

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 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 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.

Risikfaktorer 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). Anastrella 28 är kontraindicerat om kvinnan har en allvarlig eller flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för ATE (se avsnitt Kontraindikationer). 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 Kontraindikationer).

Tabell: Riskfaktorer för ATE

Risikfaktor	Kommentar
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år
Rökning	Kvinnor bör 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 (<i>BMI</i> 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 rådas 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 differentiaaldiagnos 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, 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 Biverkningar). Depressioner kan vara allvarliga och är en välkänd riskfaktor för självmordsbeteende och självmord. Kvinnor ska rådask att kontakta läkare vid humörförändringar och depressiva symtom, också direkt efter inledd behandling.

Medicinsk undersökning/konsultation

Innan behandling med Anastrella 28 påbörjas eller återinsätts skall fullständig anamnes upptas (inklusive familjeanamnes) och graviditet skall uteslutas. Blodtrycket bör mätas och en allmän undersökning bör utföras med tanke på kontraindikationerna (se avsnitt Kontraindikationer) och varningarna (se avsnitt Varningar och Försiktighet). Det är viktigt att informera kvinnan om venösa och arteriella trombos, inklusive risken med Anastrella 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.

Kvinnan bör också uppmanas att noga läsa igenom bipacksedeln och följa de råd som ges i denna. Hur ofta kvinnan bör komma för kontroll och vilka slags undersökningar som bör utföras, avgörs utifrån etablerad praxis och anpassas för den enskilda kvinnan.

Kvinnor bör upplysas om att hormonella preventivmedel inte skyddar mot HIV-infektioner (AIDS) och andra sexuellt överförbara sjukdomar.

Minskad effekt

Effekten av kombinerade p-piller kan försämrats vid glömd tablett, kräkningar eller diarré (se avsnitt Dosering) eller samtidigt intag av andra läkemedel (se avsnitt Interaktioner).

Försämrad cykelkontroll

I likhet med alla kombinerade p-piller kan oregelbundna blödningar (stänksblödning 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 under det tablettfria intervallet utebli. Om p-pillret har tagits enligt anvisningarna i avsnitt Dosering 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.

Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd av galaktosintolerans, total laktasbrist, glukos-galaktosmalabsorption bör inte använda detta läkemedel.

Interaktioner

Observera: samtidig behandling med andra läkemedel bör kontrolleras för att identifiera potentiella interaktioner.

Andra läkemedels effekt på Anastrella 28

Interaktioner kan förekomma med läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer vilket kan resultera i ökad clearance av könshormoner och det kan leda till genombrottsblödning och/eller utebliven preventiv effekt.

Kvinnor som behandlas med enzyminducerande läkemedel bör temporärt använda en barriärmetod eller annan preventivmetod förutom det kombinerade p-pillret. Barriärmetoden måste användas under pågående

läkemedelsbehandling och i 28 dagar efter avslutad behandling. Om samtidigt intag av annat läkemedel fortsätter efter det att de aktiva tablettorna i blisterkartan med p-piller tagit slut, måste placbotabletterna kasseras och den nästa p-pillerkarta påbörjas omedelbart.

Till kvinnor som står på långtidsbehandling med leverenzyminducerande läkemedel rekommenderas en annan pålitlig icke-hormonell preventivmetod.

Ämnen som ökar clearance av kombinerade p-piller (minskar effekten av kombinerade p-piller genom enzyminduktion), t.ex.

Barbiturater, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin och troligen även felbamat, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramat och produkter som innehåller extrakt av Johannesört (*hypericum perforatum*).

Ämnen med varierande effekt på kombinerade p-pillers clearance:

När kombinerade p-piller administreras samtidigt som många HIV/HCV-proteashämmare och icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas kan plasmakoncentrationen av östrogen eller gestagener öka eller minska. Nettoeffekten av dessa förändringar kan vara kliniskt relevant i vissa fall.

Maximal enzyminduktion ses generellt inom ett par veckor. Enzympåverkan kan kvarstå i minst 4 veckor efter avslutad behandling.

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

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.

Vid administrering av 60 eller 120 mg/dag av etoricoxib samtidigt med ett kombinationspreparat innehållande 0,035 mg etinylestradiol ökade plasmakoncentrationen av etinylestradiol 1,4 till 1,6 gånger. Troleandomycin kan öka risken för intrahepatisk kolestas vid samtidig användning av kombinerade p-piller.

Anastrella 28:s effekt på andra läkemedel

P-piller kan påverka metabolismen av vissa andra läkemedel. Ökade plasmakoncentrationer av ciklosporin har rapporterats vid samtidig användning av orala antikonceptionsmedel. Kombinerade p-piller inducerar metabolismen av lamotrigin, vilket resulterar i för låga plasmakoncentrationer av lamotrigin.

In vitro är etinylestradiol en reversibel hämmare av CYP2C19, CYP1A1 och CYP1A2 samt en mekanismbaserad hämmare av CYP3A4/5, CYP2C8 och CYP2J2. I kliniska studier ledde administrering av ett hormonellt preventivmedel innehållande etinylestradiol inte till någon ökning eller endast till en svag ökning av plasmakoncentrationer av CYP3A4-substrat (t.ex. midazolam), medan plasmakoncentrationer av CYP1A2-substrat kan öka svagt (t.ex. teofyllin) eller måttligt (t.ex. melatonin och tizanidin).

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

Patienter som använder Anastrella 28 måste byta till en alternativ antikonceptionell metod (t.ex. enbart gestagen-innehållande preventivmedel eller icke-hormonella metoder) innan dessa behandlingar kan

påbörjas. Behandling med Anastrella 28 kan återupptas 2 veckor efter avslutad behandling med dessa behandlingar.

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 laboratorievärden.

Graviditet

Anastrella 28 skall inte användas under graviditet.

Om graviditet inträffar under användning av Anastrella 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 Anastrella 28 (se avsnitt Dosering och Varningar och Försiktighet).

Amning

Amningen kan påverkas av kombinerade p-piller eftersom dessa kan reducera mängden mjölk 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.

Trafik

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

Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna med etinylestradiol/levonorgestrel är illamående, magsmärta, viktökning, huvudvärk, nedstämdhet, humörförändring, bröstsmärta och bröstömhet. Det uppträder hos >1% av användarna.

Allvarliga biverkningar är arteriell och venös tromboembolism.

Följande biverkningar har rapporterats hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel däribland Anastrella 28:

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$)	Ovanliga ($\geq 1/1000$ and $< 1/100$)	Sällsynta ($< 1/1000$)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Bröstcancer, leveradenom, hepatocellulär cancer, livmoderhalscancer	
Blod och lymfsystem			

			Venösa och arteriella tromboemboliska sjukdomar*
Immunsystemet			Överkänslighet
Metabolism och nutrition		Vätskeretention	
Psykiska störningar	Nedstämdhet, humörförändringar	Minskad libido	Ökad libido
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Migrän	
Ögon		Synstörningar	Kontaktlinsintolerans
Magtarmkanalen	Illamående, magsmärtor	Kräkningar, diarré, pankreatit	
Lever och gallvägar		Gallsten	
Hud och subkutan vävnad		Urtikaria, hudutslag	Erythema nodosum, erythema multiforme, kloasma, pruritus
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ömhet i bröstet, bröstsmärtor, bröstspänningar	Bröstförstoring	Vätskande bröst, 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 Kontraindikationer och Varningar och försiktighet):

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)
- Livmoderhalscancer

Andra tillstånd

- Kvinnor med hypertriglyceridemi (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, herpes gestationis, Sydenhams korea, hemolytiskt uremiskt syndrom, hörselnedsättning relaterad till otoskleros
- Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom av ärftligt eller förvärvat angioödem.
- Erythema nodosum

- Leverfunktionsstörningar
- Ändringar i glukostolerans eller effekt på perifer insulinresistens
- Crohns sjukdom, ulcerös kolit
- Kloasma

Interaktioner

Genombrottsblödning och/eller utebliven preventiv effekt kan bero på interaktioner av andra läkemedel (enzyminducerare) med p-piller (se avsnitt Interaktioner).

En ökad risk för arteriella och venösa trombotiska och trombemboliska 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 Varningar och försiktighet.

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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

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

Farmakodynamik

Den preventiva effekten av kombinerade p-piller baseras på flera olika faktorer. De viktigaste av dessa faktorer är ovulationshämning och förändringarna i cervixsekretet.

Kombinerade p-piller har en felfrekvens på ca 1% per år, när de används på rätt sätt. Felfrekvensen kan öka av att man missar att ta tabletterna eller att de används felaktigt.

Kliniska studier har utförts på 2498 kvinnor i åldrarna 18 till 40 år. Den totala Pearl Index som beräknades utifrån dessa studier var 0,69 (95% konfidensintervall 0,30 – 1,36) baserat på 15 026 behandlingscykler.

Farmakokinetik

Levonorgestrel

Absorption

Levonorgestrel absorberas snabbt och fullständigt efter oralt intag. Maximala serumnivåer på ca 3-4 ng/ml uppnås inom ca 1 timme efter intag av levonorgestrel/etinylestradiol. 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. Induktion av det bindande proteinet orsakar en ökning av den SHBG-bundna fraktionen och en minskning av den albuminbundna fraktionen. Den skenbara distributionsvolymen för levonorgestrel är ungefär 184 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. Den terminala fasen karakteriseras av en halveringstid på ungefär 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 av levonorgestrel/etinylestradiol-tabletter ökar serumkoncentrationen av levonorgestrel ca 3-4 gånger och når steady-state under den andra halvan av en behandlingscykel. Levonorgestrels farmakokinetik påverkas av SHBG-nivåerna i serum som ökar 1,7 gånger efter dagligt intag av estradiol. Denna effekt medför att clearance från serum samt distributionsvolymen minskar något vid steady-state (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 efter intag av levonorgestrel/etinylestradiol. Under absorption och första-passage-effekt, genomgår etinylestradiol en omfattande metabolism, vilket resulterar i en genomsnittlig biotillgänglighet på ca 45% (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, där hydroxylerade och metylerade metaboliter bildas. Dessa förekommer både som fria metaboliter och konjugat med glukuronider och sulfater i serum. 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 respektive 10-20 timmar. Etinylestradiol utsöndras inte i oförändrad form. Metaboliterna av etinylestradiol utsöndras i urin och galla i förhållandet 4:6 och halveringstiden är cirka 1 dygn.

Steady-state

Serumkoncentrationen av etinylestradiol ökar med ungefär en dubbling efter daglig administration av levonorgestrel/etinylestradiol. Maximal koncentration är cirka 114 pg/ml i slutet av behandlingscykeln. På

grund av den varierande halveringstiden i den terminala fasen av clearance och den dagliga administration en nås steady-state inom ungefär en vecka.

Prekliniska uppgifter

Prekliniska studier (avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter) har inte visat några andra effekter än de som kan förklaras utifrån den redan kända hormonprofilen för etinylestradiol och levonorgestrel.

Man måste emellertid ha i åtanke att könshormoner kan stimulera tillväxten av vissa hormonberoende vävnader och tumörer.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Gula hormontabletter

En tablett innehåller 150 mikrogram levonorgestrel och 30 mikrogram etinylestradiol.

Hjälpämnen med känd effekt: en tablett innehåller 84,32 mg laktosmonohydrat.

Vita placebotabletter

Tabletterna innehåller inte någon aktiv substans.

Hjälpämnen med känd effekt: 1 tablett innehåller 89,50 mg vattenfri laktos.

Förteckning över hjälpämnen

Hormontabletter (gula)

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Povidon K-30

Krospovidon

Magnesiumstearat

Dragering:

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk (E553b)

Järnoxid gul (E172)

Placebotabletter (vita)

Tablettkärna:

Vattenfri laktos

Povidon K-30

Magnesiumstearat

Dragering:

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Blandbarhet

Ej relevant

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för levonorgestrel är framtagen av företaget Bayer för Jadelle®, Jaydess, Kyleena, Luadei, Miranova, Miranova 28, Mirena, Neovletta®, Neovletta® 28, Trionetta®, Trionetta® 28

Miljörisk: Användning av levonorgestrel har bedömts medföra hög risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Levonorgestrel är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Levonorgestrel har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R) = 0.0013 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 9.36 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA / LIF)

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference I)

D = factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies*

Algae (green algae, *Desmodesmus subspicatus*):

NOEC 72 hours (growth rate) = 5.6 µg/L, $E_{rC_{50}}$ 72 hours (growth rate) = 25.3 µg/L. Guideline OECD 201.

(Reference II)

Crustacean (waterflea, *Daphnia magna*):

Chronic toxicity

NOEC 21 days (reproduction) ≥ 752 µg/L. Guideline OECD 211. (Reference III)

Fish (fathead minnow, *Pimephales promelas*):

Chronic toxicity

EC_{10} 21 days (reproduction) = 0.00001 µg/L. Guideline OECD 229. (Reference IV)

Fish (zebrafish, *Danio rerio*):

Chronic toxicity

NOEC 126 days (reproduction) = 0.00016 µg/L. Guideline OECD 210. (Reference V)

The PNEC was calculated by division of the lowest effect level (NOEC) of the fish full life cycle study considering an appropriate assessment factor (AF). The most sensitive taxonomic group were fish, and the lowest relevant effect level was reported as EC_{10} = 0.00016 µg/L. The regulatory default standard AF of 10

was used, which is applicable when there are chronic aquatic toxicity studies representing the three trophic levels (algae, crustaceans, and fish).

$$\text{PNEC} = 0.00016 \mu\text{g/L} / 10 = 0.000016 \mu\text{g/L}$$

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

The risk quotient PEC/PNEC was calculated with $0.0013 \mu\text{g/L} / 0.000016 \mu\text{g/L} = 81.3$.

Justification of chosen environmental risk phrase:

A risk quotient above 10 qualifies for the phrase "Use of levonorgestrel has been considered to result in high environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

Levonorgestrel was also studied for aerobic biodegradability in water in a manometric respiration test according to guideline OECD 301F. The test item was introduced into the test system at a concentration of 200 mg/L as theoretically oxidizable carbon.

The study reported 0 % biodegradation of levonorgestrel in 28 days. Guideline OECD 301F. (Reference VI)

Simulation studies:

A study on transformation in aquatic/sediment systems according to test guideline OECD 308 was conducted. The transformation of [^{14}C] levonorgestrel in sediments and natural water was assessed in two different aerobic sediment/water systems. Levonorgestrel was incubated in glass vessels containing sediment and overlaying water over 100 days.

The entire sediment sample was extracted first with acetonitrile, afterwards with acetonitrile/water, 70/30, v/v and acetonitrile/water/HCl, 70/30/5, v/v/v until the last extract contained $\leq 5\%$ of the applied radioactivity. The samples were shaken for 5 minutes and thereafter centrifuged for 5 minutes at 2000 rpm. The supernatant was transferred into a graduated cylinder. In cases where a phase separation was observed, portions of 20 mL of Milli-Q water were added to the extracts until no separation was visible anymore. The total volume was recorded and duplicate 1 mL aliquots were measured by LSC for radioactivity.

The results of the study indicate that levonorgestrel is distributed to the sediment compartment, however, relevant amounts remained in the water phase (22 and 43 % for the fine and coarse sediment, respectively). The degradation rate was 6-7 % at the end of the incubation period. The DT_{50} (disappearance half-life from the water phase) for parent compound in water was estimated with 2.5 and 3.2 days for the fine and coarse sediment, respectively.

This study reported a half-life of levonorgestrel in water $\text{DT}_{50} = 2.5\text{-}3.2$ days while the DT_{50} in sediment/total system could not be determined and the substance is considered potentially persistent in the environment. Guideline OECD 308. (Reference VII)

Abiotic degradation

Hydrolysis:

Levonorgestrel was reported to be resistant to hydrolysis at pH 5, 7, and 9 and 25 °C. Guideline FDA TAD 3.09. (Reference VIII)

Justification of chosen degradation phrase:

Levonorgestrel established a $\text{DT}_{50} > 120$ d for the total system and is resistant to hydrolysis, which qualifies for the phrase "Levonorgestrel is potentially persistent."

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

The log D_{ow} was reported as 3.55. Guideline FDA TAD 3.02. (Reference IX)

Bioconcentration factor (BCF):

Fish (bluegill sunfish *Lepomis macrochirus*) were exposed in two treatment groups to ^{14}C -labeled levonorgestrel for 28 days followed by a depuration phase of 14 days. The mean measured concentration of levonorgestrel (based on ^{14}C analysis) was 6.1 and 42.1 ng/L for the low and high concentration, respectively, during the exposure phase. The concentration of ^{14}C in fish tissue decreased rapidly during the exposure phase most likely due to increased metabolism and subsequent rapid excretion. The BCFss (bioconcentration factor at steady state) was 250 and 119 for group 2 and 3, respectively. Normalized to a standard lipid content of 5 % the BCFss calculated as 192 and 92 for group 2 and 3, respectively. Guideline OECD 305. (Reference X)

Other data

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

As the log D_{ow} was < 4 and/or BCF < 500 levonorgestrel is not considered bioaccumulative which qualifies for the phrase "Levonorgestrel has low potential for bioaccumulation."

Excretion (metabolism)

Systemically available levonorgestrel is mainly excreted in the hydroxylated and to a lesser extent, in a conjugated form. Only a small fraction is released unchanged. (Reference XI)

References

- I. Guidance on information requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.16: Environmental exposure assessment. V3.0, Feb. 2016.
- II. Growth inhibition test of levonorgestrel (BAY 86-5028) on the green algae *Desmodesmus subspicatus*. Nonclinical Drug Safety, Bayer Pharma AG, study no. TOXT2082435, report no. A52865.
- III. Reproduction study of levonorgestrel (ZK18206) in *Daphnia magna*. Nonclinical Drug Safety, Bayer Pharma AG, study no. TOXT6081124, report no. A49686.
- IV. Short-term reproduction tests with levonorgestrel (ZK 18206) on the fathead minnow (*Pimephales promelas*). Nonclinical Drug Safety, Bayer Schering Pharma AG, study no TOXT4078685, report no. A39905.
- V. Zebrafish (*Danio rerio*) Partial life stage test, Flow through conditions. Drug Discovery, Bayer AG, study no. T103549-2, report no. R-12907.
- VI. Study on the biodegradability of Levonorgestrel (ZK 18206) in the manometric respiration test. Nonclinical Drug Safety, Bayer Schering Pharma AG, study no. TOXT2082138, report no. A51399.
- VII. Levonorgestrel (BAY 86-5028): Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems. Nonclinical Drug Safety, Bayer Healthcare AG, study no.T5081646EXT, report no. A56339.
- VIII. Levonorgestrel, ZK18206, Report on physicochemical properties, Rate of hydrolysis. General Physical Chemistry, Schering AG, study no. APC 94/158, report no. LD06EY10.
- IX. The octanol/water partition coefficient of levonorgestrel (ZK18206). General Physical Chemistry, Schering AG, study no. APC 93/103a, report no. LD16.
- X. Bioconcentration flow-through fish test with levonorgestrel [BAY 86-5028 (14-C)], Nonclinical Drug Safety, Bayer HealthCare AG, study no. TOXT9082441, report no. A53418.
- XI. Stanczyk, F., Roy, S.: Metabolism of levonorgestrel, norethindrone, and structurally related contraceptive steroids. Contraception 42, 67-96.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett.

Hormontabletter: Gul, rund filmdragerad tablett med en diameter på 6 mm. Placebotabletter: Vita, runda filmdragerade tabletter med en diameter på 6 mm.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 150 mikrogram/30 mikrogram filmdragerade tabletter, runda med en diameter på 6 mm. Hormontabletter: Gula. Placebotabletter: Vita.

3 x 28 tablett(er) kalenderförpackning, 105:91, F, Övriga förskrivare: barnmorska

13 x 28 tablett(er) kalenderförpackning, 191:13, F, Övriga förskrivare: barnmorska