

Neovletta[®] 28

M R EF

Bayer

Dragerad tablett

(hormontabletterna är beige och de hormonfria är vita, tabletterna är bikonvexa och runda)

Antikonceptionsmedel - gestagen+östroge

Aktiva substanser:

Etinylestradiol

Levonorgestrel

ATC-kod:

G03AA07

Läkemedel från Bayer omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Neovletta[®] dragerad tablett ;

Neovletta[®] 28 dragerad tablett

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2019-01-15.

Indikationer

Antikonception

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

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 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 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 innehållsämnen eller mot något hjälpämne.

Neovletta 28 är kontraindicerat vid samtidig behandling med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner).

Dosering

Hur Neovletta/Neovletta 28 skall användas

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

Neovletta: En tablett tas dagligen i 21 på varandra följande dagar. Efter 7-dagars tablettuppehåll, under vilken en bortfallsblödning vanligtvis inträffar, påbörjas nästa tablettkarta. Bortfallsblödningen börjar vanligen på dag 2-3 efter den sista tabletten och har i vissa fall inte upphört innan nästa tablettkarta påbörjas.

Neovletta 28: 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 Neovletta/Neovletta 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 Neovletta/Neovletta 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 Neovletta/Neovletta 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 hormonfria tabletten på föregående p-pillerkarta. Om en vaginalring eller ett transdermalt plåster har använts bör kvinnan helst börja använda Neovletta/Neovletta 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 antikonceptionsmetoder är nödvändiga.
- *Efter förlossning eller abort i andra trimestern:*
För ammande kvinnor, se avsnitt *Amning*.

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

Neovletta 28: Glömda hormonfria tabletter kan bortses från. De bör dock kasseras för att undgå en oavsiktlig förlängning av fasen med hormonfria tabletter. Följande råd gäller enbart glömda hormontabletter:

Neovletta/Neovletta 28: 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 tablettkartan
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 (Neovletta) /fasen med hormonfria tabletter (Neovletta 28) som glömskan skett, desto större är risken för graviditet.
 - Vecka 2 på tablettkartan
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 tablettuppehållet (Neovletta) /perioden med hormonfria botabletter (Neovletta 28). 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. *Neovletta*: Därefter tas tabletterna på ordinarie tidpunkt. Nästa tablettkarta måste påbörjas så snart den pågående tablettkartan har tagit slut, d.v.s. inget tablettuppehåll görs mellan förpackningarna. Kvinnan kommer troligtvis inte få någon bortfallsblödning förrän den andra förpackningen är slut, men stänksblödningar eller genombrottsblödningar kan uppträda under de dagar då tabletter tas. *Neovletta 28*: Därefter tas tabletterna på ordinarie tidpunkt tills alla hormon tabletter är slut. De 7 placebotabletterna 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 stänksblödningar eller genombrottsblödning kan uppträda under de dagar då hormontabletter tas.
 2. *Neovletta/Neovletta 28*: Kvinnan kan också rådås 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 det första normala tablettuppehållet (Neovletta) /perioden med hormonfria tabletter (Neovletta 28), 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 avsnittet "*Om man har glömt att ta 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

Neovletta: För att förskjuta menstruationen skall kvinnan fortsätta med nästa tablettkarta Neovletta utan att göra något tablettuppehåll. Förskjutningen kan pågå så länge kvinnan önskar fram till att den andra tablettkartan är slut. Under förskjutningen kan genombrottsblödning eller stänk-blödningar uppträda. Normalt intag av Neovletta återupptas sedan efter det vanliga uppehållet på 7 dagar.

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

Neovletta 28: För att förskjuta menstruationen skall kvinnan hoppa över placebotabletterna (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 Neovletta 28 återupptas efter fasen med placebotabletter.

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

Neovletta/Neovletta 28 ska endast användas efter första menstruation.

Äldre

Neovletta/Neovletta 28 ska inte användas efter menopaus.

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Administreringsätt

För oralt bruk.

Varningar och försiktighet

Varningar

Vid förekomst av någon av de tillstånd eller riskfaktorer som anges nedan, bör lämpligheten av Neovletta 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 Neovletta 28 ska tas först efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon känner till risken för VTE med Neovletta 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).

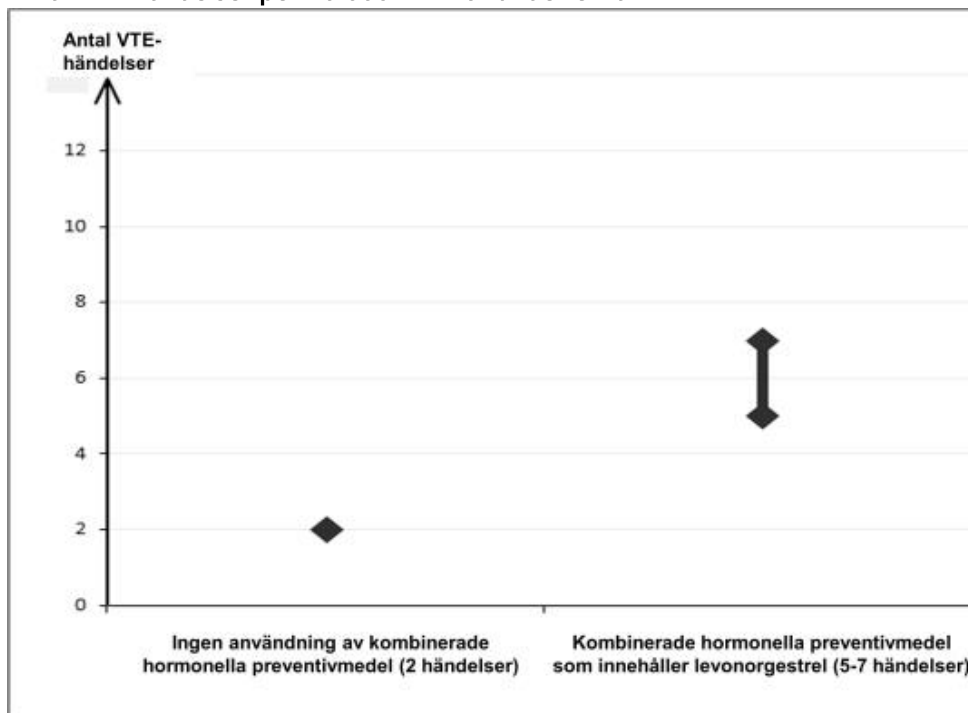
Av 10 000 kvinnor som använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel som innehåller levonorgestrel kommer cirka 6¹ att utveckla en VTE under ett år.

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).

Neovletta 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

Risikfaktor	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	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 Neovletta 28 inte har satts ut i förväg.
Anm: tillfällig immobilisering inklusive flygresor >4 timmar kan också vara en riskfaktor för VTE, särskilt hos kvinnor med andra riskfaktorer	
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 Fertilitet, graviditet och amning).

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.

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). Neovletta 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 Kontraindikationer).

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.

Risikfaktor	Kommentar
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.

Hos kvinnor med ärftligt angioödem kan exogena östrogener inducera eller förvärra symtomen av 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.

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

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.

Transaminasstegring

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

transaminasstegring som var mer än 5 gånger högre än den normala övre gränsen. Transaminasstegringen inträffade signifikant oftare hos kvinnor som använde etinylestradiol innehållande läkemedel, såsom kombinerade preventivmedel (CHCs) (se avsnitt Kontraindikationer och Interaktioner).

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 Kontraindikationer) 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 Dosering och administrerings sätt), kräkningar eller diarré (se avsnitt Dosering och administrerings sätt) eller samtidigt intag av andra läkemedel (se avsnitt Interaktioner).

Försämrad cykelkontroll

I likhet med alla kombinerade p-piller kan oregelbundna blödningar (stänklödning 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 Dosering och administrerings sätt 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.

Neovletta 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.

Interaktioner

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

Effekter av andra läkemedel på Neovletta 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 enzyminduktionen 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, rifabutin och möjligen också oxkarbazepin, topiramater, felbamater, 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.

Farmakodynamiska interaktioner

Samtidig behandling med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin kan öka risken för transaminasstegring (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

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

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

Kategori B:1.

Neovletta/Neovletta 28 skall inte användas under graviditet. Om graviditet inträffar under användning av Neovletta/Neovletta 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 Neovletta/Neovletta 28 (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Amning

Grupp III.

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.

Trafik

Etinylestradiol/levonorgestrel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna med Neovletta är illamående, magsmärta, viktökning, huvudvärk, nedstämdhet, humörförändring, bröstsmärta och bröstömhet. Det uppträder hos >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 ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$).

Följande biverkningar har rapporterats vid användning av etinylestradiol/levonorgestrel:

Organsystem (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktion
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 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)

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
- Exogent tillförda östrogener kan inducera eller förvärra symtom på angioödem hos kvinnor med ärftlighet för 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 Interaktioner).

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, 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 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.

Farmakodynamik

Neovletta/Neovletta 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 Neovletta/Neovletta 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.

Farmakokinetik

- 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 3α , 5β -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 Neovletta/Neovletta 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 Neovletta/Neovletta 28 och steady-state-nivåer nås efter ca en vecka. Maximal koncentration är cirka 114 pg/ml i slutet av behandlingscykeln.

Prekliniska uppgifter

Gängse 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.

Innehåll

Neovletta/Neovletta 28: En hormontablett innehåller 0,15 mg levonorgestrel och 0,03 mg etinylestradiol.

Hjälpämnen med känd effekt: 33 mg laktosmonohydrat och 19,4 mg sackaros per hormontablett.

Hjälpämnen: glycerol 85 %, järnoxid pigment gul (E 172), kalciumkarbonat, laktosmonohydrat, magnesiumstearat, majsstärkelse, makrogol 6000, montanglykolwax, povidon 25 000, povidon 700 000, mg sackaros, talk, titandioxid (E 171).

Neovletta 28: En hormonfri tablett innehåller: *Hjälpämnen med känd effekt*: 48,3 mg laktosmonohydrat och 34 mg sackaros per hormonfri tablett. *Hjälpämnen*: kalciumkarbonat, laktosmonohydrat, magnesiumstearat, majsstärkelse, makrogol, povidon, sackaros, talk, vax.

Miljöpåverkan

Etinylestradiol

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

Nedbrytning: Etinylestradiol bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Etinylestradiol har hög potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 0.00042 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 2.817153505 kg (total sold amount API in Sweden year 2016, data from QuintilesIMS)

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 = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default (1)(1))

D = factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10 (ECHA default (1)(1))

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Desmodesmus subspicatus):

EC50 /72 h (growth inhibition, growth rate) = 460 $\mu\text{g/L}$

NOEC/72 h = 120 $\mu\text{g/L}$ (guideline OECD 201) (2)

Crustacean (waterflea Daphnia magna):

Acute toxicity

EC50 /48 h (immobilization) = 6400 µg/L (guideline OECD 202) (3)

Chronic toxicity

NOEC /21 days (reproduction) = \geq 387 µg/L (guideline OECD 211) (4)

Fish:

Acute toxicity (rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*)

LC50 /96 h (mortality) = 1600 µg/L (guideline OECD 203) (5)

Chronic toxicity (fathead minnow *Pimephales promelas*)

NOEC 300 days (life-cycle test; growth, sexual development) = 0.001 µg/L (guideline EPA FIFRA Subdev.E,72-5) (6)

Chronic toxicity (zebrafish *Danio rerio*)

NOEC 177d (2-generation test: growth, sexual development, reproduction (F0), hatching, growth, sexual development, reproduction (F1)) = 0.0003 µg/L (7)

PNEC = 0.00003 µg/L (Lowest chronic NOEC fish = 0.0003 µg/L; AF 10)

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC ratio: $0.00042/0.00003 = 14$, i.e. PEC/PNEC >10 which justifies the phrase "Use of ethinylestradiol has been considered to result in high environmental risk".

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability: not readily biodegradable

Ethinylestradiol was studied for aerobic biodegradability in water in a CO₂ evolution test according to guideline FDA TAD 3.11. (8). Ethinylestradiol was introduced into the test system at a concentration of 10 mg/L as carbon. It was only marginally degraded to 3 % after 28 days.

A study on transformation in aquatic/sediment systems according to test guideline OECD 308 was conducted (9). The transformation of [¹⁴C] ethinylestradiol in sediments and natural water was assessed in three different aerobic sediment/water systems. The disappearance half-lives of [¹⁴C] ethinylestradiol were in the overlying water of aerobic systems 4.0 and 5.9 days for the high and low organic carbon content, respectively. Since for one of the low organic carbon content sediment the total mass balance was not reached as recommended in the guideline OECD 308 ($\geq 90\%$), this result was not further evaluated.

The extraction from sediments was performed by the following method, which was validated for spiked sediments prior to application to test samples: The sediment is extracted by using 50 mL acetonitrile: water, 80:20, v:v as extraction solvent. If more than 5% of the applied amount is found in the second extract the sediment is extracted a third time using acetonitrile:1 M HCl 80:20, v:v. A portion of the combined extracts was then reduced by rotary evaporation at 40°C and at least 60 mbar. The concentrated sample was then analyzed by HPLC for parent compound and extractable metabolites.

The parent compound was recovered to 0% from all water and sediment samples at day 99. Only slight ultimate biodegradation was observed in the test systems. The accumulative amount of evolved ¹⁴CO₂ for the aerobic test systems was 2.5 and 5.1% of the applied radioactivity. Primary degradation was observed for ethinylestradiol to a low degree in the water/sediment test samples. One metabolite occurred only occasionally. Most of the introduced radioactivity was sediment-bound (50-62%).

In the total water/sediment systems the DT50 of [¹⁴C] ethinylestradiol was 24 and 28 days for the two systems. The DT50 values differed slightly and were below the FASS guidance level of 32 days for environmental degradation. Since the majority of the systems and the calculated mean of the three was below 32 days, ethinylestradiol can be classified as being degradable.

Due to the results of the water-sediment study with a total system half-life of <32d, the use of the phrase *Ethinylestradiol is degraded in the environment* is justified.

Abiotic degradation

Hydrolysis:

Ethinylestradiol is hydrolytically stable (pH 7, 25°C) (FDA TAD 3.09) (10)

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log P_{OW} 4.2 (Shake flask method, FDA TAD 3.02) (11)

A bioaccumulation study with ethinylestradiol was conducted in the bluegill sunfish *Lepomis macrochirus* (11). The fish were exposed to concentrations of 1 and 10 ng/L [¹⁴C] ethinylestradiol over 35 days with a subsequent depuration phase of 29 days. The steady state bioconcentration factors (BCFs) for total radioactive residue were 371 and 634 for the 1.0 and 10 ng/L treatment level, respectively. The steady state bioconcentration factors for total radioactive residue (TRR) based on lipid content of 3.61 % were 10287 at the 1.0 ng/L treatment level and 17553 at the 10 ng/L treatment level. Normalised to 6 % fat tissue, the BCFs for total radioactive residues for whole fish are 617 and 1053 for the 1.0 and 10 ng/L treatment levels, respectively.

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log P_{OW} was 4,2 and BCF was 371-634 (617-1035 normalized on 6% fat), the trigger of a BCF of 500 was exceeded. Therefore, the substance was considered to have a "high potential for bioaccumulation".

Excretion (metabolism)

Ethinylestradiol is introduced mainly metabolized as glucuronides and oxidized products (12) (13).

PBT/vPvB assessment

Ethinylestradiol is not PBT/vPvB, because the threshold of a BCF of 2000 was not exceeded.

References

- (1) ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm
- (2) Growth inhibition test of ethinylestradiol (ZK 4944) on the green algae *Desmodesmus subspicatus*. Experimental Toxicology, Schering AG, Study no. TXST20020060, Report no. A12518 (2004)
- (3) Acute immobilization of ethinylestradiol with *Daphnia magna*. Experimental Toxicology, Schering AG, Study no. TXS94269, Report no. AG47 (1997)
- (4) Chronic toxicity study of ethinylestradiol on *Daphnia magna*. Experimental Toxicology, Schering AG, Study no. TXS94268, Report no. AG95 (1999)
- (5) Acute toxicity test of ethinylestradiol with rainbow trout. Experimental Toxicology, Schering AG, Study no. TX93145, Report no. A987 (1995)
- (6) Ethinylestradiol: Determination of the chronic toxicity to fathead minnow *Pimephales promelas* full lifecycle. Experimental Toxicology, Schering AG, Zeneca study no. AA1099/B, Schering study no. TX95192 (1997)
- (7) Schäfers C, Teigeler M, Wenzel A, Maack G, Fenske M, Segner H. Concentration and time dependent effects of the synthetic estrogen 17-alpha-ethinylestradiol on reproductive capabilities of the zebrafish *Danio rerio*. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A, 70, 768-779 (2007)
- (8) Study on aerobic biodegradation of ethinylestradiol. Experimental Toxicology, Schering AG, Study no. TX93157, Report no. AA74 (1995)
- (9) [¹⁴C] Ethinylestradiol: Aerobic and anaerobic transformation in aquatic sediment

systems. Bayer Schering Pharma AG, Nonclinical drug Safety, Springborn Smithers Laboratories, Horn, Switzerland study no. 1121.000.753 (2008)

(10) Physicochemical data for environmental risk assessment of ethinylestradiol (ZK 4944). General Physical Chemistry, Schering AG, report no. KO 41 (1993)

(11) [14C] Ethinylestradiol: Bioconcentration study with bluegill sunfish (*Lepomis macrochirus*) under flow-through conditions. Bayer Schering Pharma AG, Nonclinical drug Safety, Springborn Smithers Laboratories, Horn, Switzerland study no. 1121.000.135 (2008)

(12) Maggs, J.L., Grimmer, S.F., Orme, M.L., Breckenridge, A.M., Park, B.K. Gilmore, I.T.: The biliary and urinary metabolites of [3H]17 alpha-ethinylestradiol in woman. *Xenobiotica*, 13, 421-431 (1983)

(13) Orme, M.L., Back, D.J., Ball, S.: Interindividual variation in the metabolism of ethinylestradiol. *Pharmacol Ther* 43, 251-260 (1989)

Levonorgestrel

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:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 0,0014 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 9,498 kg (total sold amount API in Sweden year 2016, data from QuintilesIMS).

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 = 9 * 10⁶

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default (1))

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default (1))

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Desmodesmus subspicatus):

EC50 /72 h (growth inhibition, growth rate) = 25.3 µg/L

NOEC/72 h = 5.6 µg/L (guideline OECD 201) (2)

Crustacean (waterflea Daphnia magna):

Chronic toxicity

NOEC /21 days (reproduction) = ≥ 729 µg/L (guideline OECD 211) (3)

Fish:

Chronic toxicity (fathead minnow *Pimephales promelas*)

NOEC 21 days (fish reproduction test; fecundity, sexual reversal) = 0.0001 µg/L (EC₁₀) (OECD 229) (4)

PNEC = 0.00001 µg/L (Lowest chronic NOEC fish = 0,0001 µg/L; AF 10)

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC ratio: $0.0014/0.00001 = 141$, i.e. $PEC/PNEC >10$ which justifies the phrase *Use of levonorgestrel has been considered to result in high environmental risk.*

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability: not readily biodegradable

Levonorgestrel was studied for aerobic biodegradability in water in a manometric respiration test according to guideline OECD 301F (7). Levonorgestrel was introduced into the test system at a concentration of 200 mg/L as theoretically oxidizable carbon. It was not degraded after 28 days. Hence, it is not readily biodegradable.

A study on transformation in aquatic/sediment systems according to test guideline OECD 308 was conducted (8). 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 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.

The overall disappearance half-life from the system exceeded the threshold of 120d described in the FASS guidance. Therefore, levonorgestrel can be classified as being *potentially persistent*.

Abiotic degradation

Hydrolysis:

Levonorgestrel is hydrolytically stable (pH 7, 25°C) (FDA TAD 3.09) (9)

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

$\log P_{OW} = 3.55$ (Shake flask method, FDA TAD 3.02) (10)

A bioaccumulation study of the bioaccumulation potential in fish was conducted according to OECD 305. 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 (11). 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 BCF_{ss} (bioconcentration factor at steady state) was 250 and 119 for group 2 and 3, respectively, calculated based on the mean measured water concentration and the steady-state fish tissue concentration. Based on lipid normalized (6%) values, the BCF_{ss} was 227 and 108 for group 2 and 3, respectively. The concentration of ^{14}C in fish tissue decreased rapidly during the exposure phase most likely due to increased metabolization and subsequent rapid excretion.

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

According to the BCF of 119 to 250, 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 (12).

PBT/vPvB assessment

Levonorgestrel is not PBT/vPvB, because the threshold of a BCF of 2000 was not exceeded.

References

- (1) ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
- (2) 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 (2011)
- (3) Reproduction study of levonorgestrel (ZK18206) in *Daphnia magna*. Nonclinical Drug Safety, Bayer Pharma AG, study no. TOXT6081124, report no. A49686 (2011)
- (4) 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 (2011)
- (5) Nagahama Y. Endocrine regulation of gametogenesis in fish. *Int J Dev Biol* 38, 217- 229 (1994) .
- (6) Kime D.E. 'Classical' and 'non-classical' reproductive steroids in fish. *Rev Fish Biol and Fisheries Rev Fish Biol Fisheries* 3, 160-180 (1993).
- (7) 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 (2011)
- (8) Levonorgestrel (BAY 86-5028): Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems. Nonclinical Drug Safety, Bayer Healthcare AG, study no.T5081646EXT, report no. A56339 (2011)
- (9) Levonorgestrel, ZK18206, Report on physicochemical properties, Rate of hydrolysis. General Physical Chemistry, Schering AG, study no. APC 94/158, report no. LD06EY10 (1999)
- (10) The octanol/water partition coefficient of levonorgestrel (ZK18206). General Physical Chemistry, Schering AG, study no. APC 93/103a, report no. LD16 (1998)
- (11) Bioconcentration flow-through fish test with levonorgestrel [BAY 86-5028 (14-C)], Nonclinical Drug Safety, Bayer HealthCare AG, study no. TOXT9082441, report no. A53418 (2011)
- (12) Stancyk, F., Roy, S.: Metabolism of levonorgestrel, norethindrone, and structurally related contraceptive steroids. *Contraception* 42, 67-96 (1990)

Förpackningsinformation

NEOVLETTA®

Dragerad tablett Tabletterna är beige, bikonvexa och runda.

3 x 21 tablett(er) kalenderförpackning (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: barnmorska

13 x 21 tablett(er) kalenderförpackning (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: barnmorska

NEOVLETTA® 28

Dragerad tablett (hormontabletterna är beige och de hormonfria är vita, tabletterna är bikonvexa och runda)

3 x 28 tablett(er) kalenderförpackning (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: barnmorska

13 x 28 tablett(er) kalenderförpackning (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: barnmorska