LÆGEMIDDELSTYRELSEN
DANISH MEDICINES AGENCY

28. februar 2023

PRODUKTRESUMÉ

for

Minulet, overtrukne tabletter

0. D.SP.NR.
06620

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Minulet

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
En tablet indeholder 75 mikrogram gestoden og 30 mikrogram ethinylestradiol.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på
Lactosemonohydrat og saccharose (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Overtrukne tabletter

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Svangerskabsforebyggelse.

I forbindelse med beslutningen om at ordinere Minulet skal der tages hensyn til den enkelte kvindes aktuelle risikofaktorer, især risikofaktorer for venøs tromboemboli (VTE), samt til, hvordan risikoen for VTE med Minulet er sammenlignet med andre hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.2 Dosering og administration
Påbegynd eller *fortsæt* ikke med Minulet, hvis *graviditet er kendt eller mistænkt.*

Hvordan indtages Minulet

Til patienter som anvender en pakning med 21 aktive tabletter
Tabletterne 1-21 indeholder aktive indholdsstoffer (aktive tabletter).

Tabletterne skal tages i den rækkefølge, som er angivet på pakken hver dag på ca. samme tidspunkt. Der tages 1 aktiv tablet dagligt i 21 fortløbende dage efterfulgt af en 7-dages tabletfri periode. Hver ny pakning påbegyndes dagen efter den tabletfri periode. I pausen vil der indtræde en blødning. Denne blødning starter sædvanligvis på 2. eller 3. dagen efter indtagelse af den sidste tablet og er muligvis ikke ophørt, førend der begyndes på næste pakke.

Hvordan påbegyndes indtagelse af Minulet

Ingen forudgående indtagelse af hormonale kontraceptiva (inden for den sidste måned)
Tabletindtagelsen skal påbegyndes på dag 1 i kvindens naturlige cyklus (dvs. på den første dag kvinden har en menstruationsblødning). Det er tilladt at påbegynde indtagelsen på dag 2-7, men i første cyklus tilrådes det at benytte ikke hormonal prævention (f.eks. kondom eller sæddræbende midler) samtidig i de første 7 dage af tabletindtagelsen.

Ved skift fra en anden p-pille af kombinationstypen
Kvinden bør helst begynde at tage Minulet dagen efter, den sædvanlige tabletfrie eller placebotablet periode med sin tidligere p-pille.

Ved skift fra gestagenpræparater (minipiller, injektion, implantat, spiral)
Kvinden kan skifte fra minipiller på hvilken dag, det skal være (ved skift fra implantat eller spiral på den dag implantatet eller den gestagenindeholdende spiral fjernes; ved skift fra injektion, når næste injektion skulle være givet). I alle disse tilfælde skal kvinden tilrådes at bruge anden prævention samtidig i de første 7 dage af tabletindtagelsen.

Efter abort i 1. trimester
Kvinden kan påbegynde tabletindtagelsen straks. Gør hun det, er det ikke nødvendigt at tage yderligere svangerskabsforebyggende forholdsregler.

Efter fødsel eller abort i 2. trimester
For ammende kvinder – se pkt. 4.6.
Kvinder, der ikke ammer, bør tilrådes ikke at begynde at tage p-piller før den 28. dag efter fødsel eller efter abort i 2. trimester. Kvinden bør også tilrådes at benytte anden prævention samtidig i de første 7 dage af tabletindtagelsen. Har hun imidlertid allerede haft samleje, bør graviditet udelukkes, før hun påbegynder tabletindtagelsen, eller hun skal afvente sin første menstruation.

Håndtering af glemte tabletter
Den svangerskabsforebyggende virkning kan være reduceret, hvis man glemmer tabletter, og specielt hvis de glemte tabletter forlænger det tabletfri interval.

Hvis der er gået mindre end 12 timer, fra brugeren skulle have taget en tablet, skal tabletten tages, så snart hun husker det, og de næste tabletter skal tages på det sædvanlige tidspunkt.

Hvis der er gået mere end 12 timer, fra brugeren skulle have taget en tablet, kan den svangerskabsforebyggende virkning være nedsat.

Brugeren bør tage den sidst glemte tablet, så snart hun husker det, selv hvis dette betyder, at hun skal tage to tabletter på samme dag. Hun skal derefter fortsætte med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Endvidere skal der også anvendes anden prævention i de følgende syv dage.

Hvis der er færre end 7 dage tilbage i den aktuelle pakke, skal der fortsættes med den næste pakke, så snart den aktuelle pakke er færdig; der skal ikke holdes nogen pause mellem pakkerne. Dette forhindrer en forlænget tabletfri pause, hvilket ville forøge risikoen for ægløsning i utide. Det er ikke sandsynligt, at den menstruationslignende blødning vil indtræde, før slutningen af den anden pakke, men brugeren kan risikere pletblødning og gennembrudsblødning på dage, hvor hun tager tabletter.

Hvis der ikke indtræder blødning efter afslutningen af den anden pakke, skal muligheden for graviditet udelukkes, før kvinden fortsætter med at tage tabletter fra den næste pakke.

Forholdsregler i tilfælde af opkastning og/eller diaré
Hvis man har opkastninger eller diaré inden for 4 timer efter tabletindtagelse, er der muligvis ikke sket en fuldstændig absorption af p-pillerne. Derfor gælder forholdsreglerne angående glemte tabletter som beskrevet i afsnittet "Håndtering af glemte tabletter". Kvinden skal tage de(n) aktive ekstra tablet(ter) fra en anden pakke.

Hvordan fremskyndes eller udskydes menstruationen
For at udskyde menstruationen bør kvinden fortsætte med en anden pakke Minulet uden at holde den tabletfrie periode. Udskydelse af menstruationen kan fortsætte så længe som ønsket indtil slutningen af den anden pakke. Under udskydelse af menstruationen kan kvinden opleve gennembrudsblødning eller pletblødning. Regelmæssig indtagelse af Minulet genoptages så efter den normale tabletfrie periode på 7 dage.

Anvendelse til børn
Sikkerhed og virkning af p-piller af kombinationstypen er fastslået for kvinder i den reproduktive alder. Der er ingen relevante indikationer for brug af Minulet før menarche.

Anvendelse til ældre
P-piller af kombinationstypen er ikke indiceret til kvinder, der har passeret overgangsalderen.

4.3 Kontraindikationer

Hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen bør ikke anvendes under følgende forhold. Hvis et sådant forhold skulle opstå for første gang under p-pillebrug, skal brugen af p-piller afbrydes straks.

- Tilstedeværelse af eller risiko for venøs tromboemboli (VTE)
  - Venøs tromboemboli – nuværende VTE (behandlet med antikoagulans) eller tidligere (f.eks. dyb venetrombose [DVT] eller lungeemboli [PE])
  - Kendt arvelig eller erhvervet disposition for venøs tromboemboli, f.eks. APC-resistens (herunder faktor V Leiden), antitrombin-III-mangel, protein C-mangel, protein S-mangel
  - Større operation med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4)
  - En høj risiko for venøs tromboemboli pga. tilstedeværelse af flere risikofaktorer (se pkt. 4.4)

- Tilstedeværelse af eller risiko for arteriel tromboemboli (ATE)
  - Arteriel tromboemboli – nuværende arteriel tromboemboli, tidligere arteriel tromboemboli (f.eks. myokardieinfarkt) eller prodromalsymptomer (f.eks. angina pectoris)
  - Cerebrovaskulær sygdom – nuværende apopleksi, tidligere apopleksi eller prodromalsymptomer (f.eks. transitorisk iskæmisk attak, TIA)
  - Kendt arvelig eller erhvervet disposition for arteriel tromboemboli, f.eks. hyperhomocysteinæmi og antifosfolipid-antistoffer (anticardiolipin-antistoffer, lupusantikoagulans).
  - Migræne med fokale neurologiske symptomer i anamnesen.
  - En høj risiko for arteriel tromboemboli pga. tilstedeværelse af flere risikofaktorer (se pkt. 4.4) eller pga. tilstedeværelse af én alvorlig risikofaktor såsom:
    - diabetes mellitus med vaskulære symptomer
    - svær hypertension
    - svær dyslipoproteinæmi

- Nuværende eller tidligere pancreatitis hvis det er forbundet med alvorlig hypertriglyceridæmi.
- Nuværende eller tidligere svær leversygdom, forudsat at leverfunktionsværdierne ikke er normaliseret.
- Kendte eller mistænkte maligne tilstande, der er påvirket af kønshormonerne f.eks. i genitalia eller mammae.
- Tilstedeværelse af levertumorer (benigne eller maligne) eller disse i anamnesen.
- Udiagnosticeret vaginalblødning.
- Kendt graviditet eller mistanke herom.
- Overfølsomhed over for de aktive indholdsstoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Minulet er kontraindiceret ved samtidig brug af lægemidler som indeholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir, lægemidler som indeholder glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Lægeundersøgelse/konsultation
En komplet anamnese (herunder familieanamnese) skal indhentes, og graviditet skal udelukkes inden opstart eller genoptagelse af behandling med Minulet. Blodtrykket skal måles og en fysisk undersøgelse skal foretages på baggrund af kontraindikationerne (se pkt. 4.3) og advarslerne (se pkt. 4.4). Det er vigtigt at gøre kvinden opmærksom på oplysningerne om venøs og arteriel trombose, herunder risikoen ved Minulet sammenlignet med andre hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, symptomerne på VTE og ATE, de kendte risikofaktorer, samt hvad der skal gøres, hvis der opstår mistanke om en trombose.
Kvinden skal også informeres om at læse indlægssedlen omhyggeligt og at overholde den vejledning, der gives deri. Undersøgelsernes hyppighed og art skal baseres på etablerede retningslinjer i praksis og tilpasses den enkelte kvinde.
Kvinder skal oplyses om, at hormonelle præventionsmidler ikke beskytter mod hiv-infektioner (aids) og andre seksuelt overførte sygdomme.

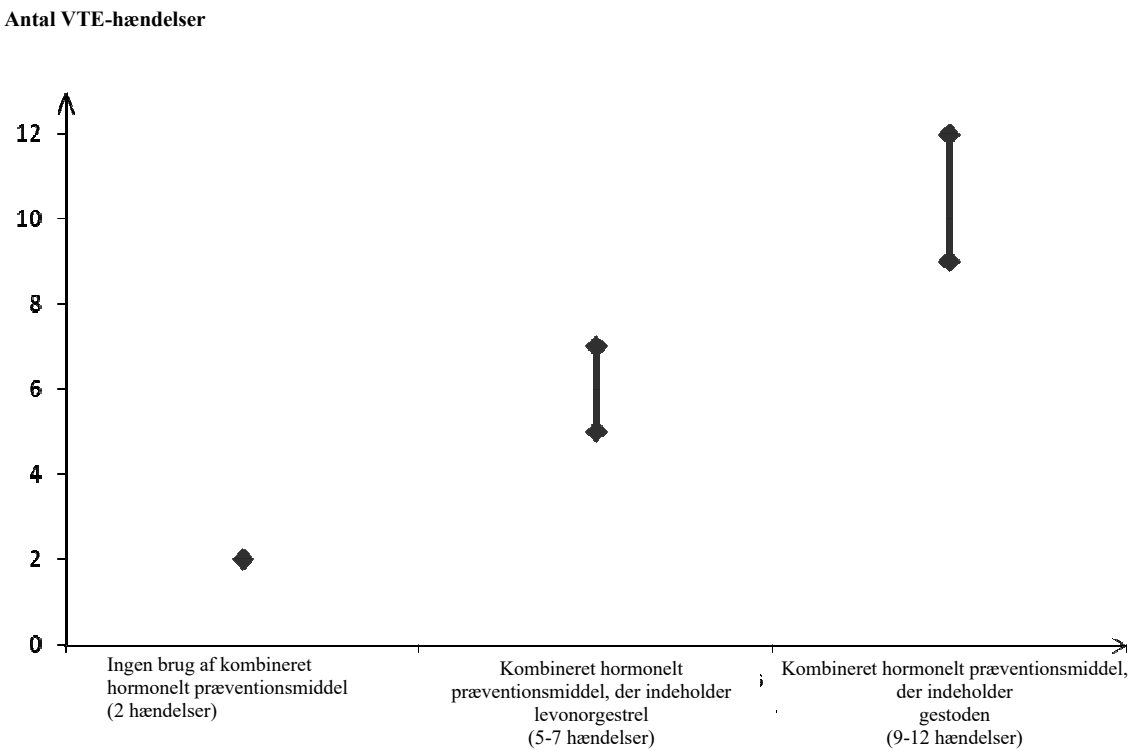
Advarsler
Hvis nogle af nedenstående tilstande eller risikofaktorer er til stede, skal Minulets egnethed drøftes med kvinden.
I tilfælde af forværring eller første forekomst af en hvilken som helst af disse tilstande eller risikofaktorer skal kvinden informeres om at kontakte egen læge for at beslutte, om Minulet bør seponeres.

1. Kredsløbslidelser
Risiko for venøs tromboemboli (VTE)
Anvendelse af et kombineret hormonelt præventionsmiddel øger risikoen for venøs tromboemboli (VTE) sammenlignet med ingen anvendelse. Præparater, det indeholder levonorgestrel, norgestimat eller norethisteron er forbundet med den laveste risiko for VTE. Risikoniveauet for andre præparater som f.eks. Minulet kan være op til to gange højere. Beslutningen om at anvende et andet præparat end et præparat med den laveste risiko for VTE, bør kun træffes efter en samtale med kvinden, så det sikres, at hun forstår risikoen for VTE med Minulet, hvordan hendes aktuelle risikofaktorer påvirker denne risiko, og at hendes risiko for VTE er størst i det første år, hvor produktet anvendes. Der er også nogen evidens for, at risikoen øges, når behandling med et kombineret hormonelt præventionsmiddel genstartes efter en pause på 4 uger eller mere.
Blandt kvinder, der ikke tager et kombineret hormonelt præventionsmiddel og som ikke er gravide, vil ca. 2 ud af 10.000 udvikle en VTE i løbet af en periode på ét år. Risikoen kan imidlertid være meget højere hos den enkelte kvinde, afhængigt af hendes underliggende risikofaktorer (se nedenfor).
Det vurderes[1], at ud af 10.000 kvinder, der tager et kombineret hormonelt præventionsmiddel, der indeholder gestoden, vil mellem 9 og 12 kvinder udvikle en VTE i løbet af ét år. Dette kan sammenlignes med ca. 6[2] blandt kvinder, der tager et kombineret hormonelt præventionsmiddel, der indeholder levonorgestrel.
I begge tilfælde er antallet af VTE'er pr. år mindre end det forventede antal under graviditet eller i postpartum-perioden.
VTE kan være dødelig i 1-2 % af tilfældene.

[1] Disse forekomster blev vurderet fra de samlede epidemiologiske studiedata med anvendelse af relative risici for de forskellige præparater sammenlignet med hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, der indeholder levonorgestrel

[2] Middelværdi 5-7 pr. 10.000 kvindeår baseret på en relativ risiko for hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, der indeholder levonorgestrel, *versus* ingen anvendelse på ca. 2,3-3,6

Antal VTE-hændelser pr. 10.000 kvinder i løbet af ét år



Trombose i andre blodkar er set ekstremt sjældent hos brugere af et kombineret hormonelt præventionsmiddel, f.eks. i hepatiske, mesenteriske, renale eller retinale vener og arterier.

Risikofaktorer for VTE

Risikoen for venøse tromboemboliske komplikationer hos kvinder, der bruger hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, kan stige væsentligt, hvis kvinden har yderligere risikofaktorer, især hvis der er flere risikofaktorer (se tabel).

Minulet er kontraindiceret, hvis en kvinde har flere risikofaktorer, som giver hende en høj risiko for venetrombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinde har mere end én risikofaktor, er det muligt, at stigningen i risiko er højere end summen af de individuelle faktorer – i dette tilfælde skal hendes samlede risiko for VTE tages i betragtning. Et kombineret hormonelt præventionsmiddel bør ikke ordineres, hvis balancen mellem fordele og risici anses for at være negativ (se pkt. 4.3).

Tabel: Risikofaktorer for VTE

Risikofaktor	Kommentar
Fedme (*body mass index* på over 30 kg/m²)	Risikoen stiger væsentligt med øget BMI. Især vigtigt at tage hensyn til, hvis der også er andre risikofaktorer.
Langvarig immobilisering, større operation, alle operationer i ben eller bækken, neurokirurgi eller større traume	I disse situationer tilrådes det at seponere plaster/pille/ring (i tilfælde med elektiv kirurgi mindst fire uger før) og ikke genoptage anvendelsen før to uger efter fuldstændig remobilisering. Der bør anvendes en anden præventionsmetode for at

Bemærk: Midlertidig immobilisering herunder flyrejse >4 timer kan også udgøre en risikofaktor for VTE, især hos kvinder med andre risikofaktorer	undgå uønsket graviditet. Antitrombotisk behandling skal overvejes, hvis Minulet ikke er blevet seponeret på forhånd.
Positiv familieanamnese (venøs tromboemboli hos en søskende eller en forælder, især i en relativt ung alder, f.eks. før 50 år)	Hvis der er formodning om en arvelig disposition, bør kvinden henvises til en specialist med henblik på rådgivning, inden der træffes beslutning om anvendelse af et kombineret hormonelt præventionsmiddel.
Andre helbredstilstande forbundet med VTE	Cancer, systemisk lupus erythematosus, hæmolytisk-uræmisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsygdom (Crohns sygdom eller ulcerativ colitis) og seglcelleanæmi
Stigende alder	Især over 35 år

Der er ingen konsensus om den mulige rolle af varikøse vener og superfiel trombophlebitis på forekomsten eller progressionen af venetrombose.
Den øgede risiko for tromboemboli i forbindelse med graviditet og især i puerperiet på 6 uger skal tages i betragtning (se pkt. 4.6 for oplysninger om "Graviditet og amning").

Symptomer på VTE (dyb venetrombose og lungeemboli)
Kvinden skal informeres om at søge akut lægehjælp, hvis der opstår symptomer, og fortælle sundhedspersonalet, at hun tager et kombineret hormonelt præventionsmiddel.
Symptomer på dyb venetrombose (DVT) kan omfatte:
- unilateral hævelse af benet og/eller foden eller langs en vene i benet;
- smerte eller ømhed i benet, som muligvis kun mærkes, når personen står eller går,
- øget varme i det pågældende ben; rød eller misfarvet hud på benet.

Symptomer på lungeemboli (PE) kan omfatte:
- pludseligt opstået uforklaret åndenød eller hurtig vejrtrækning;
- pludseligt opstået hoste, som kan være forbundet med hæmoptyse;
- stærk smerte i brystet;
- svær ørhed eller svimmelhed;
- hurtige eller uregelmæssige hjerteslag.

Nogle af disse symptomer (f.eks. "åndenød", "hoste") er uspecifikke og kan misfortolkes som mere almindelige eller mindre alvorlige hændelser (f.eks. luftvejsinfektioner).
Andre tegn på vaskulær okklusion kan omfatte: pludseligt opstået smerte, hævelse og blålig misfarvning af en ekstremitet.
Hvis okklusionen forekommer i øjnene, kan symptomerne gå fra smertefri synsforstyrrelser til senere synstab. Synstab kan nogle gange forekomme næsten øjeblikkeligt.

Risiko for arteriel tromboemboli (ATE)
Epidemiologiske studier har forbundet anvendelse af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen med en øget risiko for arteriel tromboemboli (myokardieinfarkt) eller med cerebrovaskulær hændelse (f.eks. transitorisk iskæmisk attak, apopleksi). Arterielle tromboemboliske hændelser kan være dødelige.

Risikofaktorer for ATE

Risikoen for arterielle tromboemboliske komplikationer eller cerebrovaskulær hændelse hos kvinder, der bruger hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, stiger hos kvinder med risikofaktorer (se tabel). Minulet er kontraindiceret, hvis en kvinde har én alvorlig eller flere risikofaktorer for ATE, som giver hende en høj risiko for arteriel trombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinde har mere end én risikofaktor, er det muligt, at stigningen i risiko er højere end summen af de individuelle faktorer – i dette tilfælde skal hendes samlede risiko tages i betragtning. Et kombineret hormonelt præventionsmiddel bør ikke ordineres, hvis balancen mellem fordele og risici anses for at være negativ (se pkt. 4.3).

Tabel: Risikofaktorer for ATE

Risikofaktor	**Kommentar**
Stigende alder	Især over 35 år
Rygning	Kvinden skal rådes til ikke at ryge, hvis hun ønsker at bruge et kombineret hormonelt præventionsmiddel. Kvinder over 35 år, der fortsætter med at ryge, skal stærkt tilrådes at bruge en anden præventionsmetode.
Hypertension	
Fedme (*body mass index* på over 30 kg/m^2)	Risikoen stiger væsentligt med stigningen i BMI. Især vigtigt hos kvinder med yderligere risikofaktorer
Positiv familieanamnese (arteriel tromboemboli hos en søskende eller en forælder, især i en relativt ung alder, f.eks. under 50 år)	Hvis der er formodning om en arvelig disposition, bør kvinden henvises til en specialist med henblik på rådgivning, inden der træffes beslutning om anvendelse af et kombineret hormonelt præventionsmiddel.
Migræne	En øget anfaldsfrekvens eller sværere migræneanfald (som kan være prodromalsymptomer for en cerebrovaskulær hændelse) under anvendelse af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen kan være en grund til øjeblikkelig seponering
Andre helbredstilstande associeret med uønskede vaskulære hændelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinæmi, hjerteklapsygdom og atrieflimren, dyslipoproteinæmi og systemisk lupus erythematosus.

Symptomer på ATE

Kvinden skal informeres om at søge akut lægehjælp, hvis der opstår symptomer, og fortælle sundhedspersonalet, at hun tager et kombineret hormonelt præventionsmiddel.

Symptomer på en cerebrovaskulær hændelse kan omfatte:
- pludseligt opstået følelsesløshed eller muskelsvaghed i ansigtet, armen eller benet, især på den ene side af kroppen;
- pludseligt opstået gangbesvær, svimmelhed, tab af balance eller koordination;
- pludseligt opstået forvirring, tale- og forståelsesbesvær;
- pludseligt opstået synsbesvær på et eller begge øjne
- pludseligt opstået svær eller langvarig hovedpine uden kendt årsag;
- bevidsthedstab eller besvimelse med eller uden krampeanfald.

Forbigående symptomer indikerer, at hændelsen er et transitorisk iskæmisk attak (TIA).
Symptomer på myokardieinfarkt kan omfatte:
- smerte, ubehag, tryk, tyngdefornemmelse, en knugende fornemmelse eller oppustethed i brystet, armen eller under brystbenet;
- ubehag, der stråler ud til ryggen, kæben, halsen, armen, maven;
- mæthedsfølelse, fordøjelsesbesvær eller kvælningsfornemmelse;
- sveden, kvalme, opkastning eller svimmelhed;
- ekstrem svækkelse, angst eller åndenød;
- hurtige eller uregelmæssige hjerteslag.

Biokemiske faktorer, som indikerer arvelig eller tilegnet disposition for venøs eller arteriel trombose, omfatter aktivt protein C (APC) resistens, hyperhomocysteinæmi, antitrombin III mangel, protein C mangel, protein S mangel, antiphospholipide antistoffer (anticardiolipine antistoffer, lupus antikoagulant).
Ved opvejning af fordele/ulemper bør lægen tage i betragtning, at adækvat behandling af en given tilstand kan nedsætte den risiko, som er forbundet med trombose, og at risikoen for udvikling af trombose under graviditet er højere end ved lavdosis-p-pille (<50 mikrogram ethinylestradiol).

2. Tumorer

Cervical cancer
Den vigtigste risikofaktor for cervical cancer er vedvarende infektion med Human papillomavirus (HPV). I nogle epidemiologiske studier er der rapporteret en øget risiko for cervikal cancer hos langtidsbrugere af p-piller, men der er stadig kontrovers om, i hvilken udstrækning dette fund kan skyldes andre årsager, f.eks. cervical-screening og seksualadfærd, herunder anvendelse af barrieremetoder.

Brystcancer
En meta-analyse fra 54 epidemiologiske studier har vist, at kvinder som bruger p-piller, har en let øget relativ risiko for at få diagnosticeret brystcancer 1,24). Denne øgede risiko falder gradvis i løbet af 10 år efter ophør med p-piller. Eftersom brystcancer er en sjælden tilstand hos kvinder under 40 år, er stigningen i antallet af diagnosticerede brystcancertilfælde hos nuværende og tidligere p-pillebrugere lille i forhold til risikoen for brystcancer i hele deres levetid. Disse studier fremsætter ikke bevis for en årsagssammenhæng. Det observerede mønster på en øget risiko kan skyldes en tidligere diagnosticering af brystcancer hos p-pillebrugerne, de biologiske virkninger af p-piller eller en kombination af begge. De diagnosticerede tilfælde af brystcancer hos p-pillebrugere har en tendens til at være mindre fremskredne klinisk end de diagnosticerede tilfælde af brystcancer hos ikke-brugere.

Hepatisk neoplasi/leversygdom
Der er i sjældne tilfælde rapporteret om benigne levertumorer, og endnu sjældnere maligne levertumorer hos p-pillebrugere. Hos isolerede tilfælde har disse tumorer medført livstruende, intra-abdominale hæmoragier. En levertumor bør tages i betragtning ved den differentielle diagnosticering, når der optræder stærke smerter i det øvre abdomen, ved leverforstørrelse eller ved tegn på intraabdominal hæmoragi hos kvinder, som tager p-piller.

Akutte eller kroniske forstyrrelser i leverfunktionen kan nødvendiggøre ophør med brug af p-piller af kombinationstypen, indtil leverfunktionen igen er normal.

Migræne/hovedpine
Kvinder med migræne (specielt migræne med aura), som bruger p-piller af kombinations-typen, kan have større risiko for at få slagtilfælde.

Immunsystemet
Angioødem
Eksogent østrogen kan inducere eller forværre symptomer på arveligt og erhvervet angioødem.

3. Andre forhold
- Kvinder med hypertriglyceridæmi eller familiær disposition herfor kan have en øget risiko for pancreatitis, når de tager p-piller.

- Selvom der er rapporteret om små stigninger i blodtrykket hos mange kvinder, som tager p-piller, er klinisk betydende blodtryksstigninger sjældne. Hvis vedvarende klinisk hypertension imidlertid udvikles under p-pillebrug, bør lægen afbryde p-pilleindtagelsen og behandle hypertensionen. Hvor det skønnes hensigtsmæssigt, kan p-pilleindtagelsen genoptages, når normotensive værdier er opnået med antihypertensiv terapi.

- Det er blevet rapporteret, at følgende tilstande kan opstå eller er blevet forværret under både graviditet og p-pillebrug, men beviset for en forbindelse med p-pillebrug er inkonklusiv: Gulsot og/eller pruritus i forbindelse med kolestase; dannelse af galdesten; porfyri; systemisk lupus erythematosus; hæmolytisk uræmisk syndrom; Sydenham's sanktvejtsdans; herpes gestationis; høretab på grund af otosklerose.

- Akutte eller kroniske forstyrrelser i leverfunktionen kan nødvendiggøre ophør af p-pillebrug, indtil leverfunktionsværdierne normaliseres. Tilbagevendende forekomst af kolestatisk gulsot, som indtrådte først under graviditet eller tidligere brug af kønshormoner, nødvendiggør ophør af p-pillebrug.

- Der er indberetninger om leverbeskadigelse ved brug af p-piller af kombinationstypen. Tidlig identifikation af lægemiddelrelateret leverbeskadigelse kan nedsætte sværheden af levertoksiciteten, når lægemidlet seponeres. Hvis leverbeskadigelse diagnosticeres, skal patienten ophøre med at bruge oral antikonception, bruge en ikke-hormonal form for antikonception og opsøge sin læge.

- Selvom p-piller kan have en indvirkning på den perifere insulin resistens og glucose-tolerancen, er der intet, der tyder på, at det er nødvendigt at ændre det terapeutiske regime

hos diabetikere, som bruger lavdosis-p-piller (der indeholder <50 mikrogram ethinylestradiol). Diabetikere bør dog overvåges nøje under p-pillebrug.

- Crohns sygdom og ulcerativ colitis er blevet associeret med brug af p-piller af kombinationstypen.

- Chloasma kan lejlighedsvis optræde, især hos kvinder med chloasma gravidarum i anamnesen. Kvinder med en tendens til chloasma bør undgå at udsætte sig for sollys eller ultraviolet stråling, mens de tager p-piller.

- Patienter i behandling med Minulet bør ikke samtidigt anvende produkter/naturmedicin, der indeholder Hypericum perforatum (prikbladet perikum), da der er risiko for, at dette reducerer plasmakoncentrationerne med nedsat klinisk effekt af Minulet til følge (se pkt. 4.5).

Hjælpestoffer
Minulet indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

Minulet indeholder også saccharose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucrase-isomaltasemangel.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Nedsat virkning
P-pillernes virkning kan være nedsat f.eks. i tilfælde af glemte tabletter, gastrointestinale lidelser (pkt. 4.2) eller samtidig indtagelse af anden medicin (pkt. 4.5).

Nedsat cykluskontrol
I forbindelse med indtagelse af alle p-piller kan der optræde uregelmæssig blødning (pletblødning og gennembrudsblødning), især i løbet af de første måneder. Derfor er det kun relevant at evaluere forekomsten af uregelmæssig blødning efter en tilpasningsperiode på ca. 3 cykler.

Hvis blødningsuregelmæssighederne persisterer eller optræder efter tidligere regelmæssige cykler, bør man overveje non-hormonale årsager, og der bør tages adækvate, diagnostiske forholdsregler for at udelukke malignitet eller graviditet. Dette kan omfatte udskrabning. Hvis non-hormonale årsager er udelukket, kan det overvejes at anbefale p-piller med et højere hormonindhold.

Nogle kvinder får ikke en menstruationsblødning i den tabletfrie periode. Hvis p-pillerne er indtaget i henhold til instruktionerne beskrevet i pkt. 4.2, er det usandsynligt, at kvinden er gravid. Er p-pillerne imidlertid ikke indtaget i henhold til instruktionerne, forud for den første udeblevne menstruationsblødning, eller hvis to menstruationsblødninger udebliver, skal graviditet udelukkes, før der fortsættes med indtagelsen af p-piller.

Psykiske forstyrrelser
Nedtrykthed og depression er velkendte bivirkninger ved hormonelle præventionsmidler (se pkt. 4.8). Depression kan være alvorligt og er en velkendt risikofaktor for selvmordsadfærd og selvmord. Kvinder bør rådes til at kontakte deres læge, hvis de oplever humørsvingninger og depressive symptomer, herunder kort tid efter behandlingsstart.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelinteraktioner kan medføre gennembrudsblødning og/eller kontraceptivt svigt. Følgende interaktioner er blevet beskrevet i litteraturen.

Der kan opstå interaktioner med lægemidler der inducerer mikrosomale enzymer, som kan resultere i forhøjet clearance af kønshormoner (f.eks. phenytoin, barbiturater, primidon, carbamazepin, rifabutin og rifampicin, og muligvis også oxcarbazepin, topiramat, felbamat, ritonavir, griseofulvin og nevirapin).
Maksimal enzyminduktion ses generelt ikke før 2-3 uger efter behandlingsstart, men kan da vedvare i mindst 4 uger efter ophør af behandlingen.

Kvinder i korttidsbehandling (op til en uge) med nogle af ovennævnte grupper af lægemidler eller individuelle lægemidler, bør midlertidigt benytte en barrieremetode samtidig med p-pillerne, dvs. i perioden med anden samtidig medicinindtagelse og i 7 dage efter ophør med denne medicin. Kvinder som tager rifampicin, bør benytte en barrieremetode samtidig med indtagelse af p-pillerne i det tidsrum, hun er i behandling med rifampicin og i 28 dage efter ophør med rifampicin. Hvis anden samtidig medicinindtagelse strækker sig ud over antallet aftabletter i p-pille-pakken, skal hun påbegynde den næste p-pille pakke uden at holde den normale tabletfrie periode.

Til kvinder, som er i langtidsbehandling med leverenzyminducerende lægemidler, anbefales at øge den kontraceptive steroiddosis. Hvis det ikke er tilrådeligt med en høj kontraceptiv dosis, eller denne høje dosis viser sig at være utilstrækkelig eller usikker, f.eks. i tilfælde af uregelmæssig blødning, bør en anden svangerskabsforebyggende metode tilrådes.

Hypericum Perfonatum (prikbladet Perikum)
Patienter i behandling med Minulet bør ikke samtidig anvende produkter / naturmedicin, der indeholder Hypericum perforatum (prikbladet perikum), da dette eventuelt kan føre til tab af antikonceptionel virkning. Gennembrudsblødninger og uønsket graviditet er rapporteret.
Hypericum perforatum (prikbladet perikum) øger ved enzyminduktion mængden af lægemiddelmetaboliserende enzymer. Virkningen af enzyminduktionen kan vare i mindst 1-2 uger efter at perikumbehandlingen er ophørt.

Indvirkning på andre lægemidler
P-piller kan påvirke metabolismen af andre lægemidler med deraf følgende indvirkning på plasma- og vævskoncentrationerne:

Ciclosporin
Perorale antikonceptiva kan hæmme omsætningen af ciclosporin i leveren med øget forekomst af bivirkninger til følge.

Lamotrigin
Kombinations-p-piller har vist sig at kunne inducere metabolismen af lamotrigin, hvilket resulterer i subterapeutisk plasmakoncentrationer af lamotrigin.

Tizanidin
Perorale antikonceptiva kan forstærke blodtryksnedsættende effekt af tizanidin pga. hæmning af tizanidins omsætning i CYP1A2.
Der bør udvises forsigtighed ved udskrivning til p-pille brugere. Pga. tizanidins snævre terapeutiske interval.

Levothyroxin
Østrogen-terapi kan medføre reduktion af frit thyroxin samt øgning af TSH hos hypothyroide kvinder i behandling med levothyroxin.
Kombinationen kan anvendes med dosisjustering.

Bemærk
Ved samtidig administration af anden medicin bør produktinformationen for denne gennemlæses med henblik på at identificere potentielle interaktioner.

Laboratorieprøver
Brugen af kontraceptive steroider kan have indvirkning på resultaterne af visse laboratorieprøver, inklusiv biokemiske parametre for lever-, thyroidea-, binyre- og nyrefunktionen; plasmaniveauerne for (transport)-proteiner, f.eks. kortikosteroid-bindende globulin og lipid/lipoprotein fraktioner; parametrene for kulhydratmetabolismen og parametrene for koagulationen og fibrinolysen. Ændringer ligger sædvanligvis inden for det normale laboratorieområde.

Farmakodynamiske interaktioner
I forbindelse med kliniske studier med patienter, der blev behandlet for hepatitis C-virusinfektioner (HCV) med lægemidler, der indeholdt ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uden ribavirin, forekom transaminaseforhøjelser (ALAT), der var mere end 5 gange over den øvre normalgrænse (ULN), signifikant hyppigere hos kvinder, der bruger ethinylestradiol-holdige medicin såsom kombinerede hormonelle præventionsmidler (CHC'er). Der blev desuden hos patienter, der blev behandlet med glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir også set ALAT-forhøjelser hos kvinder, der brugte ethinylestradiolholdige lægemidler såsom CHC'er (se pkt. 4.3).

Derfor skal kvinder, der tager Minulet, skifte til en alternativ præventionsmetode (f.eks. kontraception kun indeholdende gestagen eller ikke-hormonelle præventionsmidler) før disse kombinationsbehandlinger startes. Brug af Minulet kan genoptages 2 uger efter disse kombinationsbehandlinger er afsluttet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet
Minulet er ikke indiceret til brug under graviditet (se pkt. 4.3). Hvis graviditet indtræder under behandling med Minulet, skal behandlingen stoppes. Der er ingen afgørende bevis på, at det østrogen og gestagen, der er i p-piller af kombinationstypen, skader fosteret, hvis befrugtning ved et uheld skulle ske under brugen af p-piller af kombinationstypen.

Den øgede risiko for VTE i *post partum*-perioden skal tages i betragtning, når behandling med Minulet genoptages (pkt. 4.2 og 4.4).

Amning
Bør ikke anvendes.
Amningen kan blive påvirket af p-piller, eftersom de kan nedsætte mængden og ændre sammensætningen af brystmælken, brugen af p-piller bør derfor generelt ikke anbefales, indtil den ammende moder har afvænnet barnet fuldstændigt. Små mængder af kontraceptive steroider og/eller deres metabolitter kan blive udskilt med mælken, men der er intet, som tyder på, at dette har en skadelig indvirkning på spædbarnets sundhedstilstand.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.
Minulet påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger
En øget risiko for arterielle og venøse trombotiske og tromboemboliske hændelser, herunder myokardieinfarkt, apopleksi, transitorisk iskæmisk attak, venetrombose og lungeemboli, er set hos kvinder, der bruger hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen. Dette omtales mere detaljeret i pkt. 4.4.

Brugen af kombinations p-piller har været sat i forbindelse med en øget risiko for:
- Godartede levertumorer (f.eks. fokal nodulær hyperplasi, hepatiske adenomer).
- Cervical intraepithelial neoplasi og cervical cancer.
- Brystcancer.

I den første del af behandlingsperioden kan en stor del (10-30 %) af kvinderne forvente at få bivirkninger som f.eks. hovedpine, brystspænding, utilpashed og småblødninger. Disse bivirkninger er som regel midlertidige og forsvinder efter 2-4 måneder.

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret af p-pille brugere, men forbindelsen til anvendelse af p-piller er hverken bekræftet eller modbevist:

Infektioner og parasitære sygdomme Almindelig (>1/100 og <1/10)	Vaginit, inkl. candidiasis
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper) Meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående tilfælde)	Hepatocellulære karcinomer
Blod og lymfesystem Meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående tilfælde)	Forværring af åreknuder
Immunsystemet	

Sjælden (>1/10.000 og <1/1.000)	Anafylaktiske/ anafylaktoide reaktioner inkl. meget sjældne tilfælde af urticaria, angioødem og alvorlige reaktioner med kredsløbs- og respiratoriske symptomer
Sjælden – meget sjælden (<1/1.000)	Generel sygdom i immunsystemet, hypersensitivitet. Forværring af systemisk lupus erythematosus
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Forværring af symptomer på arveligt og erhvervet angioødem
Metabolisme og ernæring Ikke almindelig (>1/1000 og <1/100)	Væskeretention. Ændret appetit (øget eller reduceret)
Sjælden (>1/10.000 og <1/1.000)	Nedsat glukose-tolerance
Meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående tilfælde)	Forværring af porfyri
Psykiske forstyrrelser Almindelig (≥1/100 og <1/10)	Depression/humørsvingninger
Ikke almindelig (≥1/1.000 og <1/100)	Nedsat libido
Sjælden – meget sjælden (<1/1.000)	Øget libido
Nervesystemet Meget almindelig (>1/10)	Hovedpine
Ikke almindelig (>1/1000 og <1/100)	Migræne
Almindelig (>1/100 og <1/10)	Nervøsitet, svimmelhed
Meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående tilfælde)	Forværring af chorea
Øjne Sjælden – meget sjælden (<1/1.000)	Kontaktlinseintolerance
Meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående tilfælde)	Optisk neurit, retinal vaskulær trombose
Øre og labyrint Sjælden – meget sjælden (<1/1.000)	Generel sygdom i øre og labyrint
Vaskulære sygdomme Ikke almindelig (>1/1000 og <1/100)	Hypertension

Sjælden (≥1/10.000 og <1/1.000)	Venøs og arteriel tromboemboli
Mave-tarmkanalen Almindelig (>1/100 og <1/10) Ikke almindelig (>1/1.000 og <1/100) Meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående tilfælde)	 Kvalme, mavesmerter Opkastning, diaré, mavekramper, oppustethed. Pankreatit, iskæmisk colitis Inflammatorisk tarmsygdom (Crohns sygdom, Colitis Ulcerosa)
Lever- og galdeveje Sjælden (>1/10.000 og <1/1.000) Meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående tilfælde) Ikke kendt	 Gulsot Galdevejssygdom inkl. galdesten Leverbeskadigelse (f.eks. hepatitis, unormal leverfunktion)
Hud og subkutane væv Almindelig (>1/100 og <1/10) Ikke almindelig (>1/1000 og <1/100) Sjælden – meget sjælden (<1/1.000)	 Akne Udslæt, urticaria, chloasma (melasma) som kan være varig, hirsutisme, alopeci Forskellige hudsygdomme (f.eks. erythema multiforme, erythema nodosum)
Nyrer og urinveje Meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående tilfælde)	 Hæmolytisk-uræmisk syndrom
Det reproduktive system og mammae Meget almindelig (>1/10) Almindelig (>1/100 og <1/10)	 Pletblødning/ gennembrudsblødning Brystspænding, ømhed, hævelse, sekretion. Dysmenoré, ændringer i livmoder-erosion og sekretion, amenoré
Undersøgelser Almindelig (>1/100 og <1/10) Ikke almindelig (>1/1.000 og <1/100) Sjælden (>1/10.000 og <1/1.000)	 Vægtøgning Ændringer i plasma-lipidværdier inkl. hyper-triglyceridemi Reduktion af folatniveau i plasma

Sjælden – meget sjælden (<1/1.000)	Vægttab

Følgende alvorlige bivirkninger er indberettet hos kvinder, der brugte p-piller, se pkt. 4.3 og 4.4:
- Venøs tromboemboli, dvs. dyb venetrombose i ben eller pelvis samt lungeemboli.
- Arterielle tromboemboli lidelser.
- Livmoderhalskræft.
- Leversvulster.
- Hud- og subkutane lidelser: Chloasma, erythema nodosum.

Frekvensen af diagnosen brystcancer er meget let forøget blandt p-pillebrugere. Da brystcancer er sjælden hos kvinder under 40 år, er det forhøjede antal lille i forhold til den generelle risiko for brystcancer. Årsagssammenhængen med p-piller er ukendt. For yderligere information, se pkt. 4.3 og 4.4.

Indberetning af formodede bivirkninger
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der har ikke været rapporteret alvorlige, skadevoldende virkninger efter overdosering.

Symptomer
Der kan opstå Kvalme, opkastning og, hos unge piger, en lille vaginalblødning.

Behandling
Der findes ingen antidot, og det videre behandlingsforløb bør være symptomatisk.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Progestogener og estrogener, faste kombinationer, ATC-kode: G03AA10.

Minulet er et oralt antikonceptivum af kombinationstypen, som indeholder ethinylestradiol og gestoden. Det er påvist, at p-piller af kombinationstypen virker ved at nedsætte sekretionen af gonadotropin, hvilket nedsætter ovarieaktiviteten. Den svangerskabs-

forebyggende virkning, som herved opnås, er baseret på forskellige mekanismer, hvoraf den vigtigste er hæmning af ægløsning.

De følgende ikke-præventive helbredsfordele, som er forbundet med brugen af p-piller, er understøttet af epidemiologiske undersøgelser, hvor der hovedsageligt blev anvendt p-piller, som indeholdt doser på over 35 µg mestranol.

Virkninger på menstruation
forbedret regelmæssighed i menstruationscyklus
mindskelse af blodtab og mindsket forekomst af anæmi som følge af jernmangel
mindsket forekomst af dysmenorrhea

Virkninger, som er forbundet med hæmning af ægløsning
mindsket forekomst af ektopiske graviditeter

Andre virkninger
mindsket forekomst af akut underlivsbetændelse
mindsket forekomst af endometriekræft
mindsket forekomst af kræft i æggestokkene

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Gestoden

Absorption
Oralt administreret gestoden absorberes hurtigt og fuldstændigt. Peak serumkoncentration på ca. 2-4 ng/ml nås ca. 1. time efter akut indtagelse. Biotilgængeligheden er ca. 99 %.

Distribution
Gestoden er bundet til serum albumin og SHBG. Kun 1-2 % af den totale serumkoncentration af stoffet er frit steroid, 50-70 % er specifikt bundet til SHBG. Den ethinylestradiol inducerede stigning i SHBG påvirker mængden af gestoden, som er bundet til serumproteiner, hvilket medfører en stigning i den SHBG-bundne fraktion og et fald i den albumin-bundne fraktion. Det tilsyneladende distributionsvolumen for gestoden er 0,7-1,4 l/kg.

Metabolisme
Gestoden metaboliseres fuldstændigt ad de kendte steroid metaboliseringsveje. Middel metabolisk clearance rate fra serum er 0,8-1,0 ml/min/kg. Ved akut administration af gestoden samtidig med ethinylestradiol blev der ikke fundet nogen direkte interaktion.

Elimination
Gestoden serumniveauer falder i to stadier. Den endelige dispositionsfase er karakteriseret af en halveringstid på 12-20 timer. Kun gestoden metabolitter udskilles, det sker ved en ratio mellem urin og galde på 6:4. Halveringstiden for metabolit-udskillelse er ca. 1. dag.

Steady-State
Gestodens farmakokinetik påvirkes af SHBG niveauer, som stiger til ca. det tredobbelte ved samtidig administration af ethinylestradiol. Efter daglig indtagelse stiger

serumniveauerne til omkring det tre-firedobbelte og når steady-state niveau i løbet af anden halvdel af behandlingscyklus.

Ethinylestradiol:

Absorption
Oralt administreret ethinylestradiol absorberes hurtigt og fuldstændigt. Peak serum koncentration på ca. 30-80 ng/ml nås inden for 1-2 timer. Absolut biotilgængelighed som et resultat af præsystemisk konjugation og first-pass metabolisering er ca. 60 %.

Distribution
Ethinylestradiol er stærkt men ikke-specifikt bundet til serum albumin (ca. 98,5 %) og medfører en stigning i serumkoncentrationen af SHBG. Et tilsyneladende distributions-volumen på 5-18 l/kg blev påvist.

Metabolisering
Ethinylestradiol metaboliseres primært ved aromatisk hydroxylering, men der dannes et stort antal hydroxylerede og methylerede metabolitter, og disse er til stede som frie metabolitter og som konjugater med glucoronider og sulfat. Den metaboliske clearance rate er omkring 5-13 ml/min/kg.

Elimination
Ethinylestradiol serum niveauer falder i to stadier, den endelige dispositionsfase er karakteriseret af en halveringstid på ca. 16-24 timer. Kun ethinylestradiol metabolitter udskilles, det sker ved en ratio mellem urin og galde på 2:3. Halveringstiden for metabolit-udskillelse er ca. 1. dag.

Steady-state
Steady-state nås efter 3-4 dage, hvor serumniveauet for stoffet er 20 % højere end sammenlignet med enkeltdosis.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ikke blevet observeret nogen effekter, som kan indikere en uventet risiko for mennesker under systemiske toleranceundersøgelser efter gentagen indgivelse.

Langsigtede gentagne dosistoksicitetundersøgelser for evaluering af mulig svulstdannende aktivitet angav ikke et svulstdannende potentiale ved terapeutisk brug af præparatet hos mennesker. Det må imidlertid erindres at kønssteroider kan fremme væksten af visse hormonafhængige væv og svulster.

Undersøgelser af embryotoksicitet og teratogenisitet for ethinylestradiol og evaluering af virkningerne af kombinationen på forældredyrs fertilitet, føtal udvikling, amning og afkommets formeringspræstation gav ingen indikation om risiko for uønskede bivirkninger hos mennesker efter anbefalet brug af præparatet. Ved uforvarende brug af præparatet efter graviditet angives øjeblikkeligt behandlingsophør.

In vitro- og *in vivo*-undersøgelser, som er blevet udført med ethinylestradiol og gestoden gav ingen indikation om mutagent potentiale.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Lactosemonohydrat
Majsstivelse
Povidon 25
Natriumcalciumedetat
Magnesiumstearat
Saccharose
Macrogol 6000
Calciumcarbonat
Talcum
Povidon 90
Montanglycolvoks

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie)
Hvert blisterkort er pakket i en foliepose af aluminiums sammen med en separat pose med silicagel tørremiddel.

Pakningstørrelser: 3×21 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

12921

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

25. februar 1988

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

28. februar 2023