

PRODUKTRESUMÉ

I

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Leverette 21, 150 mikrogram/30 mikrogram filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Leverette 21 tabletter innehåller:

150 mikrogram levonorgestrel och 30 mikrogram etinylestradiol.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 84 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter.

Gul, rund tablett med 6 mm diameter och tjocklek mindre än cirka 4 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Oral antikonception.

Vid beslut att förskriva Leverette 21 ska den enskilda kvinnans aktuella riskfaktorer beaktas, framförallt de för venös tromboembolism (VTE), och risken för VTE med Leverette 21 jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsväg: oral användning.

Dosering

Hur Leverette 21 ska tas

Tabletterna måste tas vid ungefär samma tid varje dag, vid behov med lite vätska.

En tablett ska tas dagligen 21 dagar i följd. Varje tablettkarta påbörjas efter 7 dagars tablettfritt intervall, under vilken en bortfallsblödning vanligtvis inträffar.

Bortfallsblödningen börjar vanligen på dag 2-3 efter den sista tabletten och har i vissa fall inte upphört innan nästa tablettkarta påbörjas.

Start av behandling med Leverette 21

- Om inget hormonellt preventivmedel har använts [under den senaste månaden]:

Första tabletten tas på dag 1 i kvinnans naturliga menstruationscykel (den första blödningsdagen).

Behandlingen kan också påbörjas dag 2-5, men i sådant fall ska en icke-hormonell preventivmetod (barriärmetod) användas under de första 7 behandlingsdagarna.

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

Kvinnan bör helst ta den första tabletten av Leverette 21 dagen efter intaget av den sista tabletten med aktiva substanser av det föregående kombinerade p-pillret, men senast dagen efter det vanliga tablettfria intervallet eller placebotablettintervallet av hennes tidigare kombinerade p-piller. Om en vaginalring eller ett transdermalt plåster har använts ska kvinnan helst börja använda Leverette 21 samma dag som ringen eller plåstret tas bort, och allra senast när behandling med nästa ring eller plåster skulle ha inletts..

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

Kvinnan kan när som helst byta från minipiller, från ett implantat eller intrauterint inlägg den dag det tas ut eller från ett injicerbart preventivmedel när det är dags för nästa injektion. I samtliga dessa fall bör kvinnan rådask att dessutom använda en barriärmetod under de första 7 dagarna av tablettintag.

- Efter abort i första trimestern:

Kvinnan kan börja behandlingen omedelbart. Hon behöver då inte vidta några ytterligare preventivåtgärder.

- Efter förlossning eller abort i andra trimestern:

Kvinnan bör rekommenderas att börja behandlingen dag 21-28 efter förlossning eller abort i andra trimestern. Vid senare start av behandling bör kvinnan rådask att dessutom använda en barriärmetod under de första 7 dagarna. Om samlag redan har ägt rum bör dock graviditet uteslutas innan användningen av det kombinerade p-pillret påbörjas eller så måste kvinnan invänta sin första menstruation.

För ammande kvinnor, se avsnitt 4.6.

Hantering av glömda tabletter

Om användaren är mindre än 12 timmar försenad med att ta en tablett minskar inte det preventiva skyddet. Kvinnan ska ta tabletten så snart hon kommer ihåg det och ska ta kommande tabletter vid den vanliga tidpunkten.

Om hon är mer än 12 timmar sen med att ta en tablett kan det preventiva skyddet minska. Hanteringen av missade tabletter kan vägledas av följande två grundläggande regler:

1. Tablettintaget får aldrig avbrytas under längre tid än 7 dagar.
2. 7 dagars oavbrutet tablettintag krävs för att uppnå tillräcklig hämning av hypotalamus-hypofys-ovarie-axeln.

Om tabletter glöms bort ska därför följande tillvägagångssätt användas:

- Vecka 1

Användaren ska ta den senast glömda tabletten så snart hon kommer ihåg det, även om det innebär att hon måste ta två tabletter samtidigt. Hon fortsätter sedan att ta tabletterna vid sin vanliga tidpunkt. Dessutom ska en barriärmetod, t.ex. kondom, användas under de närmaste 7 dagarna. Om samlag ägt rum under de föregående 7 dagarna bör möjligheten av en graviditet övervägas. Ju fler tabletter som har glömts och ju närmare det vanliga tablettfria intervallet tabletterna har glömts, desto högre är risken för graviditet.

- Vecka 2

Användaren ska ta den senast glömda tabletten så snart hon kommer ihåg det, även om det innebär att hon måste ta två tabletter samtidigt. Hon fortsätter sedan att ta tabletterna vid sin vanliga tidpunkt. Under förutsättning att kvinnan har tagit sina tabletter på rätt sätt under de 7 dagar som föregår den första glömda tabletten behöver hon inte vidta några extra preventivåtgärder. Om hon däremot har glömt mer än 1 tablett ska hon uppmanas att vidta extra försiktighetsåtgärder under 7 dagar.

- Vecka 3

Risken för minskad tillförlitlighet är överhängande med tanke på det kommande 7-dagars tablettuppehållet. Genom att justera schemat för tablettintaget går det emellertid att hindra att skyddseffekten minskar. Om kvinnan följer något av de två alternativen nedan behövs därför inget ytterligare preventivmedel, förutsatt att alla tabletterna togs korrekt under de 7 dagarna närmast före den första glömda tabletten. Om så inte är fallet ska det första alternativet följas och extra skydd användas även under de kommande 7 dagarna:

1. Den senast glömda tabletten ska tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas samtidigt. Därefter tas tabletterna på ordinarie tidpunkt. Nästa tablettkarta måste påbörjas så snart den pågående tablettkartan har tagit slut, d.v.s. inget tablettuppehåll mellan tablettkartorna. Kvinnan kommer troligtvis inte få någon bortfallsblödning förrän den andra tablettkartan är slut, men stänklödningar eller genombrottsblödning kan förekomma under de dagar då tabletter tas.

2. Kvinnan kan också rådas att avbryta tablettintaget från den aktuella tablettkartan. Därefter skall hon göra ett uppehåll på upp till sju dagar, inklusive de dagar hon glömt tabletter, och därefter fortsätta med nästa tablettkarta.

Vid glömda tabletter och utebliven bortfallsblödning under det första normala tablettuppehållet, bör möjligheten för graviditet beaktas.

Råd vid störningar i magtarmkanalen

Vid kraftiga gastrointestinala störningar (t.ex. kräkningar eller diarré) kan absorptionen vara ofullständig och ytterligare preventiva åtgärder bör vidtas. Vid kräkningar eller diarré inom 3-4 timmar efter tablettintaget ska en ny tablett (ersättningstablett) tas så snart som möjligt. Den nya tabletten ska om möjligt tas inom 12 timmar från den vanliga tiden för tablettintag. Om mer än 12 timmar passerat gäller de råd vid glömda tabletter som ges i avsnitt 4.2 ”Hantering av glömda tabletter”. Om kvinnan inte vill ändra sitt normala schema för intag av tabletter måste de extra tabletterna tas från en annan blisterkarta.

Ändra startdag för bortfallsblödning eller skjuta upp bortfallsblödning

För att förskjuta menstruationen bör kvinnan fortsätta med nästa tablettkarta Leverette 21 utan att göra något tablettuppehåll. Förskjutningen kan pågå så länge som önskas men inte längre än att den andra tablettkartan är slut. Under förskjutningen kan genombrottsblödning eller stänklödning uppträda. Normalt intag av Leverette 21 återupptas sedan efter det vanliga uppehållet på sju dagar.

För att ändra blödningsdag till en annan veckodag än den kvinnan är van vid kan hon rådas att förkorta den kommande tablettfria perioden med önskat antal dagar. Ju kortare uppehåll, desto större risk att bortfallsblödningen uteblir och att kvinnan får en genombrottsblödning och stänklödning under intag från efterföljande karta (på samma sätt som vid förskjutning av menstruationen).

Ytterligare information om särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Leverette 21 är endast indicerat efter menarke.

Äldre

Leverette 21 är inte indicerat efter menopaus.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Leverette 21 är kontraindicerad hos kvinnor med allvarlig leversjukdom, se även avsnitt 4.3.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Leverette 21 har inte specifikt studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Tillgängliga data tyder inte på behov av förändring av behandlingen i denna patientgrupp.

4.3 Kontraindikationer

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid 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 VTE (t.ex. djup ventrombos [DVT] eller lungemboli [PE]).
 - Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för venös tromboembolism, t.ex. APC-resistens (inklusive faktor V Leiden), antitrombin III-brist, protein C-brist, protein S-brist.
 - Större kirurgiskt ingrepp med långvarig immobilisering (se avsnitt 4.4).
 - Hög risk för venös tromboembolism på grund av förekomst av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4).
- Förekomst av eller risk för arteriell tromboembolism (ATE)
 - Arteriell tromboembolism – pågående arteriell tromboembolism, anamnes på arteriell tromboembolism (t.ex. hjärtinfarkt) 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 såsom:
 - diabetes mellitus med vaskulära symtom
 - svår hypertoni
 - svår dyslipoproteinemi.
- Befintlig eller tidigare allvarlig leversjukdom, så länge leverfunktionsvärdena inte har normaliserats.
- Befintlig eller tidigare levertumör (godartad eller malign).
- Känt eller misstänkt malignt könshormonsberoende tillstånd (t.ex. i genitalier eller bröst).
- Odiagnostiserad vaginalblödning.
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Leverette 21 är kontraindicerat för samtidig användning med läkemedel som innehåller ombitasvir/paripretavir/ritonavir och dasabuvir, läkemedel som innehåller glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Vid förekomst av någon av nedan angivna riskfaktorer eller tillstånd ska lämpligheten av att använda Leverette 21 diskuteras med kvinnan.

Om någon av dessa riskfaktorer eller sjukdomar förvärras eller uppträder för första gången, ska kvinnan rekommenderas att kontakta sin läkare/barnmorska. Läkare/barnmorska ska då avgöra om användningen av Leverette 21 ska avbrytas.

Vid misstänkt eller bekräftad venös tromboembolism (VTE) eller arteriell tromboembolism (ATE) ska användning av hormonella preventivmedel avbrytas. Om behandling med antikoagulantia påbörjas ska

lämpligt alternativt preventivmedel användas på grund av teratogenicitet vid behandling med antikoagulantia (kumariner).

- **Cirkulationsrubbningar**

Risk för venös tromboembolism (VTE)

Användning av ett kombinerat hormonellt preventivmedel ökar risken för venös tromboembolism (VTE) jämfört med icke-användning. **Produkter som innehåller levonorgestrel, som Leverette 21, norgestimät eller noretisteron är förenade med den lägsta risken för VTE. Beslutet att använda Leverette 21 ska fattas efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon känner till den risk för VTE som Leverette 21 medför, hur hennes befintliga riskfaktorer påverkar denna risk och att risken för VTE är störst under det första behandlingsåret. Det finns också vissa belägg för att risken är högre när behandling med ett kombinerat hormonellt preventivmedel återupptas efter ett uppehåll på 4 veckor eller längre.**

Bland 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 1-årsperiod. Hos en enskild kvinna kan dock risken vara betydligt högre beroende på hennes underliggande riskfaktorer (se nedan).

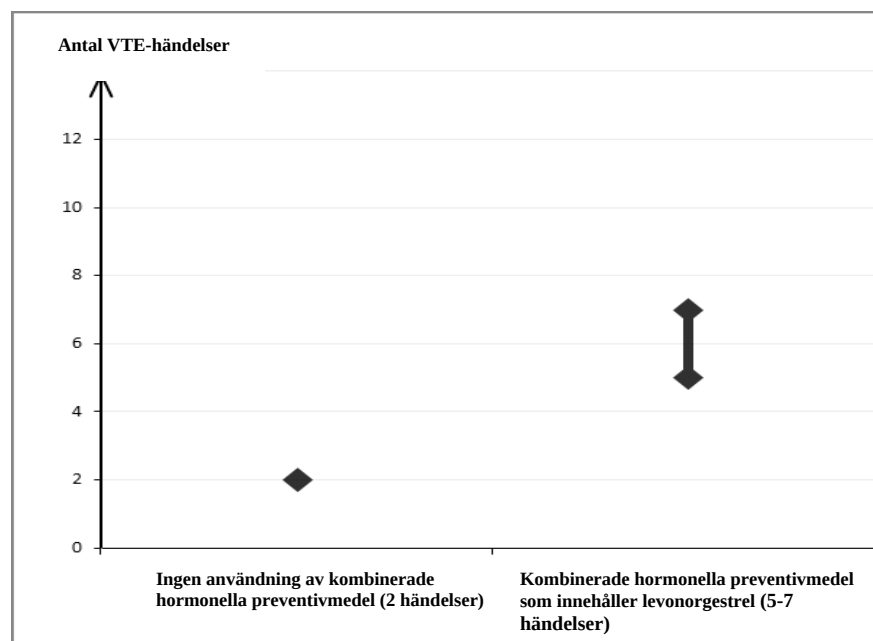
Av 10 000 kvinnor som använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel som innehåller levonorgestrel kommer cirka 6¹ att utveckla en VTE under ett år.

¹ Genomsnittsintervallet är på 5-7 per 10 000 kvinnoår, baserat på en relativ risk för kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel jämfört med en icke användning på cirka 2,3 till 3,6.

Detta antal VTE per år är färre än det antal som förväntas hos kvinnor under graviditet eller 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 i andra blodkärl rapporterats hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel t.ex. i hepatiska, mesenteriska, renala eller retinala vener och artärer.

Riskfaktorer för VTE

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

Leverette 21 är kontraindicerat om en kvinna har flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för venös trombos (se avsnitt 4.3). Om en kvinna har fler än en riskfaktor är det möjligt att risken är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall ska hennes totala risk för VTE beaktas. Om nytta-riskförhållandet bedöms som negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för VTE

Riskfaktor	Kommentar
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt med ökande BMI. Detta är särskilt viktigt att beakta om det även finns andra riskfaktorer.
Långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp, alla operationer i ben eller bäcken, neurokirurgi eller större trauma Observera: Tillfällig immobilisering, t.ex. flygresor på >4 timmar, kan också vara en riskfaktor för VTE, särskilt hos kvinnor med andra riskfaktorer	I dessa situationer är det lämpligt att göra ett uppehåll i användningen av p-pillret (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och inte återuppta användningen förrän två veckor efter fullständig remobilisering. En annan preventivmetod bör användas för att undvika oavsiktlig graviditet. Antitrombotisk behandling ska övervägas om Leverette 21 inte har satts ut i förväg.
Positiv familjeanamnes (venös tromboemboli hos ett syskon eller förälder, särskilt i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder)	Vid misstanke om hereditär predisposition ska kvinnan remitteras till specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Andra medicinska tillstånd som har samband med VTE	Cancer, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecellsjukdom.
Stigande ålder	Framförallt kvinnor över 35 år.

Det råder inte enighet om vilken betydelse varicer och ytlig tromboflebit kan ha för uppkomst eller progression av venös trombos.

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

Symtom på VTE (djup ventrombos och lungemboli)

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

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan vara:

- unilateral svullnad av ben och/eller fot eller längs en ven i benet
- smärta eller ömhet i benet som eventuellt bara känns vid stående eller gående
- ökad värme i det drabbade benet med rodnad eller missfärgad hud på benet.

Symtom på lungemboli (PE) kan vara:

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

En del av dessa symtom (t.ex. andfåddhet och hosta) är ospecifika och kan feltolkas som vanligare eller mindre allvarliga händelser (t.ex. luftvägsinfektioner).

Andra tecken på vaskulär ocklusion kan vara plötslig smärta, svullnad och lätt blåaktig missfärgning av en extremitet.

Om ocklusionen uppkommer i ögonen kan symtomen variera, från smärtfri dimsyn till utveckling av synförlust. Ibland kan synförlust uppkomma nästan omedelbart.

Risk för arteriell tromboembolism (ATE)

Epidemiologiska studier har också visat på samband mellan användning av kombinerade hormonella preventivmedel och en ökad risk för arteriell tromboembolism (hjärtinfarkt) 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). Leverette 21 är kontraindicerat om en kvinna har en allvarlig eller flera riskfaktorer för ATE som innebär att hon löper hög risk för arteriell trombos (se avsnitt 4.3). Om en kvinna har fler än en riskfaktor är det möjligt att risken är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall ska hennes totala risk beaktas. Om nytta-riskförhållandet bedöms som negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för ATE

<u>Riskfaktor</u>	<u>Kommentar</u>
Stigande ålder	Framförallt kvinnor över 35 år.
Rökning	Kvinnor ska rekommenderas att inte 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 med ökande BMI. Detta är särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer
Positiv familjeanamnes (arteriell tromboembolism hos ett syskon eller förälder, särskilt i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	Vid misstanke om hereditär predisposition ska kvinnan remitteras till specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Migrän	Ökad frekvens eller svårighetsgrad av migrän vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel (vilket kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) kan vara skäl till omedelbar utsättning.
Andra medicinska tillstånd som har samband med negativa vaskulära händelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjärklaffssjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk lupus erythematosus.

Symtom på ATE

Vid symtom ska kvinnan rådask att omedelbart söka läkare och informera vårdpersonalen om att hon tar ett kombinerat hormonellt preventivmedel.

Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan vara:

- plötslig domning eller svaghet i ansikte, arm eller ben, särskilt 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
- medvetslöshet eller svimning med eller utan anfall.

Tillfälliga symtom tyder på att det handlar om en transitorisk ischemisk attack (TIA).

Symtom på hjärtinfarkt kan vara:

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

Tumörer

Vissa epidemiologiska studier har rapporterat en ökad risk för cervixcancer vid långvarig användning av kombinerade p-piller men det råder fortfarande oenighet om i vilken omfattning detta kan tillskrivas andra faktorer, såsom sexuellt beteende och humant papillomvirus (HPV).

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

Den ökade risken kan bero på att bröstcancer diagnostiseras tidigare hos kvinnor som använder kombinerade p-piller, på de biologiska effekterna av kombinerade p-piller eller på en kombination av dessa faktorer. Bröstcancer som diagnostiseras hos kvinnor som någon gång använt p-piller tenderar att vara mindre kliniskt avancerad 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 intraabdominella blödningar. Levertumör bör övervägas som differentialdiagnos vid svår smärta i övre buken, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning hos kvinnor som använder kombinerade p-piller.

Användning av högdoserade kombinerade p-piller (50 mikrogram etinylestradiol) minskar risken för endometrie- och ovariecancer. Om detta även gäller för lågdoserade kombinerade p-piller är ännu inte bekräftat.

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 blodtryckshöjningar har observerats hos många kvinnor som använder kombinerade p-piller, är kliniskt relevanta höjningar sällsynta. Endast i dessa sällsynta fall finns det skäl att omedelbart avbryta användningen av kombinerade p-piller. Vid ett konstant högt blodtryck eller en kliniskt signifikant blodtrycksökning som 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 behandling.

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

otosklerosrelaterad hörselnedsättning.

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

Akuta eller kroniska leverfunktionsrubbningar kan göra det nödvändigt att avbryta användningen av kombinerade p-piller tills markörer för leverfunktionen återgår till det normala. Recidiverande kolestatisk gulsot och/eller kolestasrelaterad klåda som har uppträtt för första gången under graviditet eller vid tidigare användning av könshormoner gör det nödvändigt att sätta ut kombinerade p-piller.

Även om kombinerade p-piller kan påverka den perifera insulinresistensen och glukostoleransen brukar inte doseringen behöva ändras hos diabetiker som använder lågdos-kombinationspiller (<50 mikrogram etinylestradiol). Kvinnor med diabetes ska dock stå under noggrann kontroll när de tar kombinerade p-piller, särskilt under den första behandlingstiden.

Försämring av epilepsi, Crohns sjukdom samt ulcerös kolit har rapporterats under användning av kombinerade p-piller.

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

Nedstämdhet och depression är välkända biverkningar vid användning av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.8). Depressioner kan vara allvarliga och är en välkänd riskfaktor för självmordsbeteende och självmord. Kvinnor ska rådas att kontakta läkare vid humörförändringar och depressiva symtom, även kort efter behandlingsstart.

Medicinsk undersökning/läkarbesök

Innan användning av Leverette 21 påbörjas eller återupptas ska en fullständig anamnes (inklusive familjeanamnes) tas upp och graviditet måste uteslutas. Blodtrycket ska mätas och en läkarundersökning utföras med utgångspunkt från kontraindikationerna (se avsnitt 4.3) och varningarna (se avsnitt 4.4). Det är viktigt att upplysa kvinnan om venösa och arteriella trombosor samt risken med Leverette 21 jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel, symtomen på VTE och ATE, kända riskfaktorer och vad hon ska göra i händelse av en misstänkt trombos.

Kvinnan ska också uppmanas att noga läsa bipacksedeln och följa anvisningarna. Frekvensen och typen av undersökningar ska baseras på fastställda kliniska riktlinjer och anpassas individuellt till varje kvinna. Kvinnan ska informeras om att hormonella preventivmedel inte skyddar mot hiv-infektioner (AIDS) och andra sexuellt överförbara sjukdomar.

Minskad effekt

Effekten av kombinerade p-piller kan försämrats t.ex. vid glömd tablett (se avsnitt 4.2), vid gastrointestinal störning (se avsnitt 4.2) eller vid samtidig användning av andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

Försämrade cykelkontroll

Som vid användning av alla kombinerade p-piller kan oregelbundna blödningar (stänklödning eller genombrottsblödning) förekomma, särskilt under de första månaderna. Utvärdering av eventuella oregelbundna blödningar är därför endast meningsfull efter en anpassningstid på cirka tre cykler.

Kvarstår de oregelbundna blödningarna eller om de uppträder efter tidigare regelbundna cykler ska icke-hormonella orsaker övervägas och adekvata diagnostiska åtgärder vidtas för att utesluta malignitet eller graviditet. Sådana åtgärder kan inkludera skrapning.

Hos vissa kvinnor kan bortfallsblödningen utebli under det tablettfria intervallet. Om det kombinerade p-pillret har tagits enligt anvisningarna i avsnitt 4.2 är det osannolikt att kvinnan är gravid. Om det kombinerade p-pillret inte har tagits enligt anvisningarna före den första uteblivna bortfallsblödningen, eller om två bortfallsblödningar har uteblivit, måste graviditet uteslutas innan kvinnan fortsätter att använda kombinerade p-piller.

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Observera: Förskrivningsinformation för samtidigt använda läkemedel ska konsulteras för identifiering av eventuella interaktioner.

- Andra läkemedels effekter på Leverette 21

Interaktioner kan förekomma med läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer, vilket kan resultera i ökad clearance av könshormoner och i sin tur försämra den preventiva effekten och/eller leda till genombrottsblödningar och/eller utebliven preventiv effekt.

Hantering

Enzyminduktion kan observeras redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion ses vanligtvis inom några veckor. Efter avslutad behandling kan enzyminduktionen kvarstå under cirka 4 veckor.

Korttidsbehandling

Kvinnor som behandlas med enzyminducerande läkemedel ska tillfälligt använda en barriärmetod eller annan preventivmetod som tillägg till det kombinerade p-pillret. Barriärmetoden måste användas under hela den samtidiga läkemedelsbehandlingen och i 28 dagar efter avslutad behandling.

Om läkemedelsbehandlingen pågår längre än tablettarna i tablettkartan räcker, ska en ny tablettkarta påbörjas direkt utan det vanliga tablettfria intervallet.

Långtidsbehandling

Kvinnor som står på långtidsbehandling med enzyminducerande aktiva substanser rekommenderas att använda en annan tillförlitlig icke-hormonell preventivmetod.

Följande interaktioner har rapporterats i litteraturen.

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

Barbiturater, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin och hiv-läkemedlen ritonavir, nevirapin och efavirenz och möjligen även felbammat, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramats samt produkter som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*).

Substanter med varierande effekt på clearance av kombinerade p-piller

Vid samtidig administrering med kombinerade p-piller kan många kombinationer av hiv-proteashämmare och icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare, inklusive kombinationer med HCV-hämmare, öka eller minska plasmakoncentrationen av östrogen eller progestin. Nettoeffekten av dessa förändringar kan i vissa fall vara kliniskt relevant.

Förskrivningsinformationen för samtida hiv/HCV-läkemedel ska läsas för identifiering av potentiella interaktioner och rekommendationer om dessa. Vid tveksamhet ska kvinnor som står på proteashämmare eller icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare även använda en barriärmetod.

Substanter som minskar clearance av kombinerade p-piller (enzymhämmare)

Den kliniska betydelsen av eventuella interaktioner med enzymhämmare är ännu inte känd.

Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare kan öka plasmakoncentrationen av östrogen eller progestin eller båda.

Etoricoxibdoser på 60-120 mg/dag har visats öka plasmakoncentrationen av etinylestradiol 1,4- respektive 1,6-faldigt vid intag samtidigt med ett kombinerat hormonellt preventivmedel som innehåller 35 mikrogram etinylestradiol.

- Effekter av Leverette 21 på andra läkemedel

P-piller kan påverka metabolismen av andra aktiva substanser. Koncentrationen i plasma och vävnader kan således antingen öka (t.ex. ciklosporin) eller minska (t.ex. lamotrigin).

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

- Farmakodynamiska interaktioner

I kliniska studier med patienter som behandlas för hepatit C-virusinfektioner (HCV) med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, sågs en alanintransaminasstegring (ALAT) som var mer än 5 gånger högre än den normala övre gränsen. ALAT-stegringen inträffade signifikant oftare hos kvinnor som använde etinylestradiol-innehållande läkemedel, såsom kombinerade preventivmedel (CHCs). ALAT-stegringar har också observerats hos patienter som behandlas med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och använder läkemedel innehållande etinylestradiol såsom CHC s (se avsnitt 4.3).

Därför måste kvinnor som använder Leverette 21 byta till en annan preventivmetod (t.ex. med enbart gestagen eller en icke-hormonell metod) innan dessa behandlingar påbörjas. Leverette 21 kan sättas in på nytt 2 veckor efter att dessa behandlingar avslutats.

- Laboratorieprover

Användning av kontraceptiva steroider kan påverka resultaten av vissa laboratorieprover, inklusive biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåer av (bärrar-) proteiner (t.ex. kortikosteroidbindande globulin och lipid/lipoproteinfraktioner), parametrar för kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger vanligtvis inom normala laboratörivärden.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Leverette 21 ska inte användas under graviditet.

Om graviditet inträffar under användning av Leverette 21 ska behandlingen omedelbart avslutas.

Omfattande epidemiologiska studier har inte visat på en förhöjd risk för medfödda missbildningar hos barn födda av kvinnor som använde kombinerade p-piller före graviditet, eller på fosterskadande effekter när kombinerade p-piller oavsiktligt användes under graviditeten.

Djurstudier har visat biverkningar under graviditet och amning (se avsnitt 5.3.). Baserat på data från djurstudier kan biverkningar på grund av hormonell verkan av de aktiva substanserna inte uteslutas. Risken för biverkningar för människa bedöms som liten grundat på erfarenhet av användning av kombinerade p-piller under graviditet.

Tillgängliga data från användning av Leverette 21 under graviditet är för begränsade för att några slutsatser ska kunna göras avseende eventuellt negativa effekter av Leverette 21 på graviditet eller på fostrets eller den nyföddas hälsa. Tillförlitliga epidemiologiska data från behandling av gravida kvinnor med Leverette 21 saknas hittills.

Den ökade risken för VTE under postpartumperioden ska beaktas vid återinsättning av Leverette 21 (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Amning

Amning kan påverkas av kombinerade p-piller eftersom dessa kan minska mängden bröstmjolk och ändra dess sammansättning. Användning av kombinerade p-piller rekommenderas därför vanligtvis inte förrän kvinnan har slutat att amma. Små mängder av de kontraktiva steroiderna och/eller deras metaboliter kan utsöndras i bröstmjölken. Dessa mängder kan påverka barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Leverette 21 har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna som rapporterats för kombinerade p-piller som innehåller etinylestradiol/levonogestrel är illamående, buksmärta, viktökning, huvudvärk, nedstämdhet, förändrat humör, bröstsmärta, ömma bröst. De förekommer hos $\geq 1\%$ till $\leq 10\%$ av användarna.

Allvarliga biverkningar är arteriell och venös tromboembolism.

Följande biverkningar har observerats vid användning av kombinerade p-piller innehållande etinylestradiol/levonorgestrel:

Organsystem	Biverkningsfrekvens			
	Vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $<1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $<1/1\,000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet			Överkänslighet	Försämring av symtom på ärftligt och förvärvat angioödem
Metabolism och nutrition		Vätskeretention		
Psykiatriska tillstånd	Nedstämdhet Humörförändringar	Minskad libido	Ökad libido	
Centrala och perifera	Huvudvärk	Migrän		

Organsystem	Biverkningsfrekvens			
	Vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $<1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $<1/1\,000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
nervsystemet				
Ögon			Kontaktlinsintolerans	
Blodkär			Venös tromboembolism (VTE) Arteriell tromboembolism (ATE)	
Magtarmkanalen	Illamående Buksmärtor	Kräkningar Diarré		
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag Urtikaria	Erythema nodosum Erythema multiforme	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ömmande bröst Bröstsmärta	Bröstförstoring	Bröstsekretion Vaginala flytningar	
Undersökningar och provtagningar	Viktökning		Viktninskning	

Beskrivning av utvalda biverkningar

En ökad risk för arteriella och venösa trombotiska och tromboemboliska händelser, inklusive hjärtinfarkt, stroke, transitorisk ischemisk attack, venös trombos och lungemboli har observerats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel, vilket diskuteras mer ingående i avsnitt 4.4.

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

Tumörer

- Frekvensen av diagnostiserad bröstcancer är något förhöjd hos kvinnor som använder p-piller. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 års ålder är det ökade antalet litet i jämförelse med den generella risken för bröstcancer. Sambandet med kombinerade p-piller är okänt. För mer information, se avsnitt 4.3 och 4.4.
- Levertumörer (benigna och maligna).

Övriga tillstånd

- Ökad risk för pankreatit hos kvinnor med hypertriglyceridemi.
- Hypertoni.
- 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.
- Leverfunktionsrubbningar.
- Förändrad glukostolerans eller påverkan på perifer insulinresistens.
- Crohns sjukdom, ulcerös kolit.
- Kloasma.

Interaktioner

Genombrottsblödning och/eller utebliven preventiv effekt kan uppstå på grund av interaktioner med andra läkemedel (enzyminducerare) (se avsnitt 4.5).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Inga allvarliga biverkningar orsakade av överdosering har rapporterats. Symtom som kan uppträda vid överdosering av kombinerade p-piller kan vara: illamående, kräkningar samt bortfallsblödning. Bortfallsblödning kan även ske hos flickor före den första menstruationen, om de av misstag tagit läkemedlet. Det finns ingen specifik antidot. Behandlingen ska vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: gestagener och östrogener, fasta kombinationer
ATC-kod: G03AA07

Samlat Pearl-index (metodsvikt + patientsvikt): 0,59 (övre tvåsidig 95-procentig konfidensgräns: 0,85).

Den preventiva effekten av kombinerade p-piller bygger på interaktion av flera faktorer, varav de viktigaste är ovulationshämning och förändringar i cervixsekretet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Etinylestradiol

Absorption

Oralt administrerat etinylestradiol absorberas snabbt och fullständigt. Efter intag av 30 mikrogram etinylestradiol uppnås maximal serumkoncentration på cirka 100 pg/ml inom 1-1,5 timmar. Etinylestradiol genomgår en omfattande första passage-metabolism, som uppvisar stor interindividuell variation. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 45%.

Distribution

Etinylestradiol har en skenbar distributionsvolym på 5 l/kg och bindningen till plasmaproteiner är cirka 98%.

Etinylestradiol passerar över i bröstmjolk i liten utsträckning (0,02% av dosen).

Metabolism

Etinylestradiol metaboliseras fullständigt (metaboliskt plasmaclearance cirka 5 ml/min/kg). De metaboliter som bildas utsöndras i urin (40%) och galla/feces (60%).

In vitro är etinylestradiol en reversibel hämmare av CYP2C19, CYP1A1 och CYP1A2, liksom en mekanismbaserad hämmare av CYP3A4/5, CYP2C8 och CYP2J2.

Eliminering

Serumkoncentrationen av etinylestradiol avtar i två faser karakteriserade av halveringstider på cirka 1-2 timmar respektive cirka 20 timmar. Etinylestradiol utsöndras inte i oförändrad form. Metaboliterna utsöndras i urin och galla i förhållandet 4:6. Halveringstiden i elimineringsfasen är cirka 1 dygn.

Steady-state

Plasmakoncentrationen av etinylestradiol vid steady-state, som uppnås efter cirka 5 administreringar, är cirka 40% högre än efter engångsdosering.

Etinylestradiol inducerar leversyntesen av könshormonbindande globulin (SHBG) och kortikoidbindande globulin (CBG). Vid intag av 30 mikrogram etinylestradiol ökar plasmakoncentrationen av SHBG från 70 till 200 nmol/l.

Levonorgestrel

Absorption

Levonorgestrel absorberas snabbt och fullständigt efter oral administrering. Biotillgängligheten för levonorgestrel är i det närmaste 100%. Maximala serumkoncentrationer på 3 ng/ml uppnås efter cirka 1 timme efter ett engångsintag av 150 mikrogram levonorgestrel. Den totala plasmakoncentrationen är starkt beroende av SHBG-koncentrationen.

Distribution

Levonorgestrel binds till serumalbumin och till könshormonbindande globulin (SHBG). Endast 1,5 % av den totala serumkoncentrationen föreligger som fri steroid, ungefär 65 % är specifikt bundet till SHBG och ungefär 35 % är ospecifikt bundet till albumin. Levonorgestrel passerar över i bröstmjolk i liten utsträckning (0,1% av dosen).

Metabolism

Levonorgestrel metaboliseras fullständigt. De viktigaste metabola vägarna är reduktion av $\Delta 4$ -3-oxo-gruppen och hydroxylering vid positionerna 2 α , 1 β och 16 β , följd av konjugering. Vidare deltar CYP3A i den oxidativa metabolismen av LNG men *in vitro*-data tyder på att denna metabola väg är mindre viktig än reduktion och konjugering. Den metabola clearancehastigheten från serum är cirka 1,3-1,6 ml/min/kg.

Eliminering

Serumkoncentrationen av levonorgestrel avtar i två faser. Den terminala fasen karakteriseras av en halveringstid på cirka 1 timme respektive cirka 20 timmar. Levonorgestrel metaboliseras innan det utsöndras. Metaboliterna utsöndras i urin och galla (feces) i ett ungefärligt förhållande på 1:1. Halveringstiden i elimineringsfasen är cirka 1 dygn.

Steady-state

Efter upprepad samtidig administrering med etinylestradiol ökar plasmakoncentrationen av levonorgestrel med en faktor 4.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data för etinylestradiol och levonorgestrel från gängse studier av allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogen potential och reproduktionstoxicitet har inte visat några andra effekter än de som kan förklaras på basis av den kända hormonprofilen för etinylestradiol och levonorgestrel. Det är dock viktigt att ha i åtanke att könshormoner kan stimulera tillväxten av vissa hormonberoende vävnader och tumörer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Povidon

Krospovidon

Magnesiumstearat

Dragering:

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyserad

Titandioxid (E171)

Makrogol

Talk (E553b)

Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av aluminiumtryckfolie och PVC/PVDC-film.

Tillhandahålls i kartonger med med 1, 3, 6 och 13 tabletkartor (blister) med vardera 21 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Exeltis Healthcare S.L.
Avenida Miralcampo 7
Polígono Industrial Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

58860

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2019-11-05
Datum för förnyat godkännande: 2024-05-28

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-08-21