

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Leverette 150 mikrogram/30 mikrogram filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

21 gula filmdragerade tabletter (aktiva tabletter):

Varje tablett innehåller 150 mikrogram levonorgestrel och 30 mikrogram etinylestradiol.

Hjälpämne med känd effekt: En tablett innehåller 84,32 mg laktosmonohydrat.

7 vita placebo (inaktiva) filmdragerade tabletter:

Tabletten innehåller ingen aktiv substans.

Hjälpämne med känd effekt: En tablett innehåller 89,50 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Aktiv tablett: gul, rund, med en diameter på 6 mm och ungefärlig tjocklek på mindre än 4 mm.

Placebotablett: vit, rund, med en diameter på 6 mm och ungefärlig tjocklek på 3-4 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Oral antikonception.

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Administreringsväg: oral användning

Dosering

Hur skall Leverette användas

Tabletterna måste tas ungefär på samma tidpunkt varje dag, om nödvändigt tillsammans med lite vätska, och fortlöpande i den följd som anvisas på blisterkartan. En tablett tas dagligen i 28 på varandra följande dagar. En ny tablettkarta påbörjas efter ett 7 dagar långt intag av placebotabletter, då en bortfallsblödning vanligen förekommer. En bortfallsblödning startar vanligen på dag 2-3 efter att placebotabletterna påbörjats (sista raden) och har i vissa fall inte upphört innan nästa tablettkarta påbörjas.

Start av behandling med Leverette:

- *Om hormonellt preventivmedel inte 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 annat hormonellt kombinerat preventivmedel (kombinerade p-piller, vaginalring eller transdermalt plåster):*

Kvinnan bör helst påbörja intaget av Leverette dagen efter den sista aktiva tabletten (den sista tabletten som innehåller aktiv substans) med det tidigare p-pillret, men senast dagen efter den tablettfria perioden alternativt efter perioden med placebotabletter av det tidigare p-pillret. Om en vaginalring eller ett transdermalt plåster har använts bör kvinnan helst påbörja intaget av Leverette samma dag som ringen eller plåstret tas bort, och allra senast när nästa behandling/applisering skulle ha inletts.

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

Det går att byta när som helst från minipiller (från ett implantat eller spiral på dagen för dess avlägsnande, från ett injicerbart preventivmedel vid tidpunkten för nästa injektion), men kvinnan bör rådask att i dessa fall använda barriärmetod de första 7 dagarna av tablettintag.

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

Intaget kan påbörjas med det samma. I detta fall behövs inget ytterligare skydd.

- *Efter förlossning eller abort i andra trimestern:*

Kvinnan bör rådask 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.

För ammande kvinnor, se avsnitt 4.6.

Om man har glömt att ta tabletter

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

Följande råd gäller enbart glömda hormontabletter (rad 1-3 på blisterkarta):

Om det har gått **mindre än 12 timmar** sedan tabletten skulle ha tagits är det preventiva skyddet inte nedsatt. Tabletten bör tas så snart som möjligt och nästa tablett tas sedan vid ordinarie tidpunkt.

Om det har gått **mer än 12 timmar** sedan tabletten skulle ha tagits, kan den preventiva säkerheten vara nedsatt.

Följande två grundregler gäller vid glömd tablett:

1. Tablettuppehållet får aldrig överskrida 7 dagar
2. 7 dagars oavbrutet tablettintag krävs för att uppnå tillräcklig hämning av ägglossningen.

I enlighet med detta kan följande råd användas i allmän praxis:

- Vecka 1 på tablettkarta

Den senast glömda tabletten skall tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tillfälle. Därefter fortsätter hon att ta tabletterna på ordinarie tidpunkt... En barriärmetod som t.ex. kondom bör användas de närmaste 7 dagarna. Har samlag ägt rum under de föregående 7 dagarna, bör möjligheten av en graviditet övervägas. Ju fler glömda tabletter och ju närmare fasen med hormonfria tabletter 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 kontraseptivt skydd användas i 7 dagar.

- Vecka 3 på tablettkartan

Risken för minskad tillförlitlighet är överhängande med tanke på det kommande intervallet med placebotabletter. Men genom att justera tablettintags-schemat kan fortfarande minskning av det preventiva skyddet förhindras. Följer man något av de två alternativen nedan behövs därför inget extra kontraseptivt 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 kontraseptivt skydd bör användas även under de kommande 7 dagarna.

1. Användaren skall ta den glömda tabletten så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas på samma tidpunkt. Hon fortsätter sedan att ta tabletterna vid vanlig tidpunkt. De 7 placebotabletterna från den sista raden (placebotabletter) måste kasseras. Nästa tablettkarta måste påbörjas så snart den pågående tablettkartan har tagit slut utan att det blir något uppehåll mellan tablettkartorna. Kvinnan kommer troligtvis inte få någon bortfallsblödning förrän den andra förpackningens hormontabletter är slut, men stänkeblödningar eller genombrottsblödning kan uppträda under de dagar då tabletter tas.
2. Det är också möjligt att avbryta tablettintaget från den pågående tablettkartan. Kvinnan ska därefter ta tabletterna från sista tabletraden (placebotabletter) i upp till 7 dagar, inklusive de dagar hon glömt tabletter, och därefter fortsätta med nästa blisterkarta.

Om kvinnan glömmet flera tabletter och därefter har ingen bortfallsblödning under det första normala tablettfria intervallet bör möjligheten av en graviditet övervägas.

Råd vid gastrointestinala sjukdomstillstånd

Vid svåra gastrointestinala störningar (t.ex. kräkning eller diarré), kan absorptionen vara ofullständig och ytterligare preventiva åtgärder bör vidtas.

Om kräkning inträffar inom 3 till 4 timmar efter att en aktiv tablett har tagits, bör en ny (ersättande) tablett tas så snart som möjligt. Den nya tabletten ska tas inom 12 timmar från den vanliga tidpunkten av tablettintaget om möjligt. Om mer än 12 timmar förflutit, ska kvinnan tillämpa de råd vid glömda tabletter som ges i avsnitt 4.2 "Om man har glömt att ta tabletter". Om kvinnan inte vill ändra sitt normala tablettintags-schema, måste hon ta de extra tabletterna från en annan förpackning.

Att förskjuta menstruationen

För att förskjuta menstruationen bör kvinnan fortsätta med nästa blisterkarta Leverette utan att ta placebotabletterna från den ursprungliga tablettkartan. Förskjutningen kan pågå fram till att den andra förpackningens aktiva tabletter är slut. Under förskjutningen kan genombrottsblödning eller stänkeblödning uppträda. Normalt intag av Leverette återupptas sedan efter dagarna med placebo-tabletter.

För att ändra blödningsdag till en annan veckodag än den vanliga, kan perioden med intag av placebo-tabletter förkortas med önskat antal dagar. Ju kortare uppehåll, desto större risk att bortfallsblödningen

uteblir och att kvinnan får genombrottsblödning och stänklblödning under intag av tabletter från den efterföljande kartan (på samma sätt som vid förskjutning av menstruationen).

Ytterligare information om särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Leverette är endast indicerat efter menarke.

Äldre

Leverette är inte indicerat efter menopaus.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Leverette är kontraindicerad hos kvinnor med allvarlig leversjukdom (se avsnitt 4.3. och 5.2)

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

4.3 Kontraindikationer

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

- Förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE)
 - Venös tromboembolism – pågående VTE (på antikoagulantia) eller anamnes på (t.ex. djup ventrombos [DVT] eller lungemboli [PE])
 - Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för venös tromboembolism, t.ex. APC-resistens (inklusive Faktor V Leiden), antitrombin-III-brist, protein C-brist, protein S-brist
 - Större kirurgiskt ingrepp med långvarig immobilisering (se avsnitt 4.4)
 - Hög risk för venös tromboembolism på grund av förekomst av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4)
- Förekomst av eller risk för arteriell tromboembolism (ATE)
 - Arteriell tromboembolism – pågående arteriell tromboembolism, anamnes på arteriell tromboembolism (t.ex. myokardiell infarkt) eller prodromalsymtom (t.ex. angina pectoris)
 - Cerebrovaskulär sjukdom – pågående stroke, anamnes på stroke eller prodromalsymtom (t.ex. transitorisk ischemisk attack, TIA)
 - Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för arteriell tromboembolism, t.ex. hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulant)
 - Migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen
 - Hög risk för arteriell tromboembolism på grund av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4) eller på grund av förekomst av en allvarlig riskfaktor som:
 - diabetes mellitus med vaskulära symtom
 - allvarlig hypertoni
 - allvarlig dyslipoproteinemi
- Pågående eller tidigare allvarlig leversjukdom, så länge leverfunktionsvärdena inte återgått till de normala.
- Pågående eller tidigare levertumör (godartad eller malign).
- Känt eller misstänkt malignt könshormonsberoende tillstånd (t.ex. i genitalier eller bröst).
- Odiagnostiserad vaginalblödning.

- Överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen levonorgestrel eller etinylestradiol eller mot något hjälpämne som listas i avsnitt 6.1.
- Leverette är kontraindicerat för samtidig användning med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, och dasabuvir, läkemedel som innehåller glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

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

Vid misstänkt eller bekräftad VTE eller ATE ska användning av hormonella preventivmedel avbrytas. Om behandling med antikoagulantia påbörjas ska lämpligt alternativt preventivmedel användas p g a 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 (inklusive Leverette), norgestimater eller noretisteron förknippas med den lägsta risken för VTE. Beslutet att använda Leverette ska tas först efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon känner till risken för VTE med Leverette, 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).

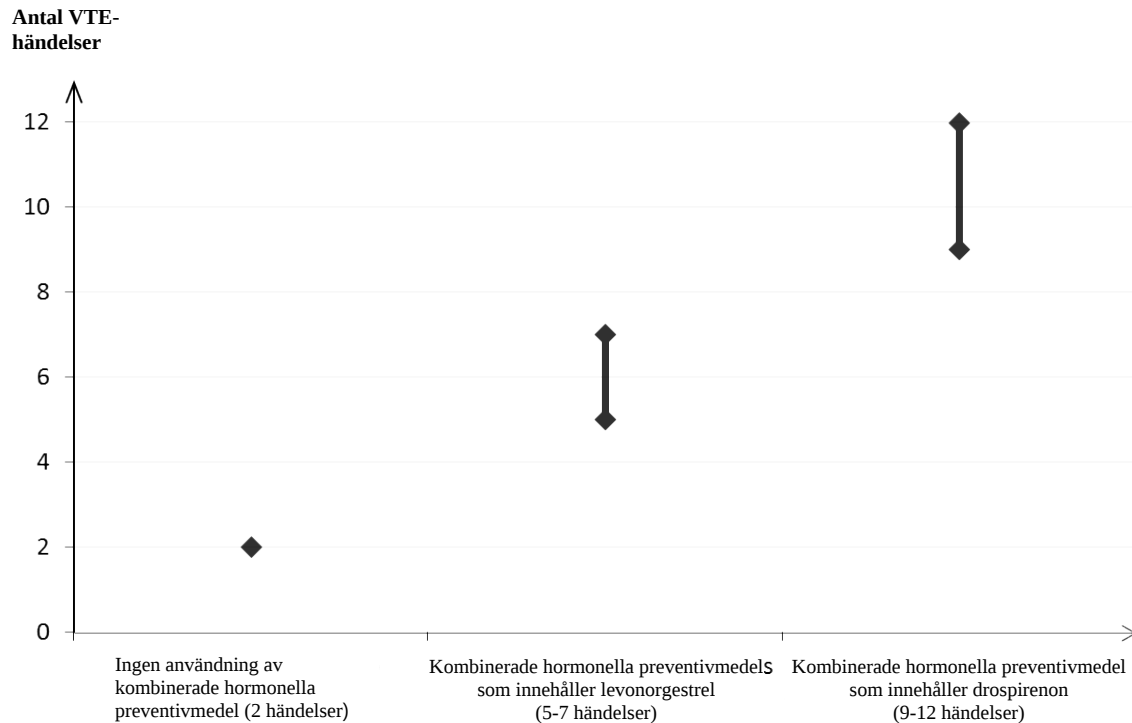
Av 10 000 kvinnor som använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel som innehåller levonorgestrel kommer cirka 6¹ att utveckla en VTE under ett år.

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.

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, 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).

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

Tabell: Riskfaktorer för VTE

Riskfaktor	Kommentar
------------	-----------

- plötslig hosta som kan förknippas med hemopty
- kraftig bröstsmärta
- kraftig ostadighetskänsla eller yrsel
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

En del av dessa symtom (t.ex. andfåddhet och hosta) är icke-specifika och kan feltolkas som mer vanliga eller mindre allvarliga händelser (t.ex. luftvägsinfektioner).

Andra tecken på vaskulär ocklusion kan omfatta: plötslig smärta, svullnad och lätt blå missfärgning av en extremitet.

Om ocklusionen uppkommer i ögonen kan symtomen variera från smärtfri dimsyn som kan utvecklas till synförlust. Ibland kan synförlust uppkomma nästa omedelbart.

Risk för arteriell tromboembolism (ATE)

Epidemiologiska studier har också visat ett samband mellan användning av kombinerade hormonella preventivmedel och en ökad risk för arteriell tromboembolism (myokardinfarkt) eller cerebrovaskulär händelse (t.ex. transitorisk ischemisk attack, stroke). Arteriella tromboemboliska händelser kan vara dödliga.

Riskfaktorer för ATE

Risken för arteriella tromboemboliska komplikationer eller för en cerebrovaskulär händelse hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel ökar hos kvinnor med riskfaktorer (se tabell). Leverette är kontraindicerat om kvinnan har en allvarlig eller flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för ATE (se avsnitt 4.3). Om kvinnan har mer än en riskfaktor är det möjligt att riskökningen är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk beaktas. Om förhållandet nytta-risk anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för ATE

Riskfaktor	Kommentar
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år
Rökning	Kvinnor över 35 år bör starkt rekommenderas att sluta röka om de vill använda ett kombinerat hormonellt preventivmedel. Kvinnor över 35 år som fortsätter att röka ska starkt rekommenderas att använda en annan preventivmetod.
Hypertoni	
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer.
Positiv familjeanamnes (arteriell tromboembolism hos ett syskon eller förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Migrän	En ökning av frekvens eller svårighetsgrad av migrän vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel (som kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) kan vara ett skäl för omedelbart utsättande.

Andra medicinska tillstånd som förknippas med negativa vaskulära händelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjärtklaffssjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk lupus erythematosus.
--	---

Symtom på ATE

Vid symtom ska kvinnan rådask att omedelbart söka läkare och informera hälso- och sjukvårdspersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan omfatta:

- plötslig domning eller svaghet i ansikte, armar eller ben, speciellt på en sida av kroppen
- plötsliga problem med att gå, yrsel, förlorad balans eller koordination
- plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå
- plötsliga synproblem i ett eller båda ögonen
- plötslig, svår eller långvarig huvudvärk utan känd orsak
- medvetlöshet eller svimning med eller utan anfall.

Tillfälliga symtom som tyder på att händelsen är en transitorisk ischemisk attack (TIA).

Symtom på en hjärtinfarkt kan vara:

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

Tumörer

Vissa epidemiologiska studier har indikerat att långtidsanvändning (> 5 år) av kombinations p-piller kan bidra till ökad risk för cervixcancer. Det råder dock fortfarande oenighet om i vilken utsträckning dessa resultat kan tillskrivas de samvarierande effekterna av t.ex. sexualvanor och humant papillomavirus (HPV).

En metaanalys av 54 epidemiologiska studier visade att kvinnor som använder kombinations p-piller löper en något ökad relativ risk (RR = 1,24) att få bröstcancer. Den förhöjda risken avtar gradvis under de närmaste tio åren efter avslutad användning. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 år är ökningen av antalet fall av bröstcancer hos kvinnor som använder eller nyligen har använt kombinations p-piller litet i förhållande till den totala risken för bröstcancer. Dessa studier ger inte bevis för något orsakssamband.

Det observerade mönstret med en ökad risk kan bero på att bröstcancer diagnostiseras tidigare hos kombinations p-pilleranvändare, de biologiska effekterna av kombinations p-piller eller en kombination av bägge faktorerna. De bröstcancerfall som diagnostiseras hos kvinnor som använt p-piller tenderar att vara mindre kliniskt avancerade än cancerfall som diagnostiserats bland kvinnor som aldrig använt p-piller.

I sällsynta fall har benigna levertumörer och, ännu mer sällsynt, maligna levertumörer rapporterats hos användare av kombinations p-piller. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intraabdominala blödningar. Levertumör skall övervägas i differentialdiagnostiken när kraftiga smärtor i övre buken, leverförstoring eller tecken på intraabdominala blödningar uppträder hos kvinnor som använder p-piller av kombinationstyp.

Vid 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 där detta har förekommit inom familjen kan löpa ökad risk att få pankreatit vid användning av kombinations p-piller.

En liten ökning av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder kombinations p-piller, men kliniskt betydelsefulla ökningar är sällsynta. Endast i dessa sällsynta fall är en omedelbar utsättning av kombinations p-piller motiverad. Om hypertoni redan existerar före behandling med kombinations p-piller, och under behandlingen mäts ständigt höga blodtrycksnivåer eller ett signifikant förhöjt blodtryck inte svarar tillräckligt på blodtryckssänkande behandling, måste behandlingen med kombinations p-piller avbrytas. När det bedöms lämpligt kan p-pillret återinsättas om normala blodtrycksvärden har uppnåtts med blodtryckssänkande behandling.

Följande tillstånd har rapporterats uppträda eller försämrats både vid graviditet och vid användning av kombinations p-piller, men det finns inte tillräckliga bevis för att det skulle föreligga ett samband med kombinations p-piller: gulsot och/eller klåda relaterat till kolestas, gallstensbildning, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt-uremiskt syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis, och otosklerosrelaterad hörsselförlust.

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

Akuta eller kroniska störningar i leverfunktionen kan göra att det blir nödvändigt att avbryta användningen av kombinations p-piller tills markörer för leverfunktionen återgår till det normala. Om kolestatisk gulsot, som första gången uppträdde under graviditet eller vid tidigare användning av könshormoner, återkommer är det nödvändigt att sätta ut kombinations p-pillret.

Kombinations p-piller kan ha effekter på den perifera insulinresistensen och glukostoleransen, men det finns ingen dokumentation för att det skulle vara nödvändigt att förändra den terapeutiska regimen hos diabetiker som behandlas med lågdoserade p-piller (innehållande <50 mikrogram etinylestradiol). Diabetiker skall dock följas med noggrant vid behandling med p-piller av kombinationstyp.

Försämring av epilepsi, Crohns sjukdom och av ulcerös kolit har associerats med användning av kombinations p-piller.

Kloasma kan förekomma i enstaka fall, särskilt hos kvinnor som tidigare har haft kloasma vid graviditet. Kvinnor med tendens att få kloasma bör undvika att exponera sig för sol eller ultraviolett strålning under tiden de använder p-piller av kombinationstyp.

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

Läkarundersökning/konsultation

Innan insättning eller återsättning av Levette skall fullständig anamnes (också familjehistoria) tas och graviditet måste uteslutas. Blodtrycket bör mätas och en fysisk undersökning utföras, vägled av kontraindikationerna (se avsnitt 4.3) och varningar (se avsnitt 4.4). Det är viktigt att informera kvinnan om venösa och arteriella trombos, inklusive risken med kombinerade p-piller jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel, symtomen på VTE och ATE, de kända riskfaktorerna och vad hon ska göra i händelse av en misstänkt trombos. Kvinnan bör också uppmanas att noggrant läsa igenom

bipacksedeln och följa de råd som ges. Frekvensen och typen av undersökningar bör baseras på etablerad praxis och anpassas till den enskilda kvinnan.

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

Nedsatt 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).

Nedsatt cykelkontroll

Oregelbundna blödningar (stänklödning eller genombrottsblödning) kan förekomma vid användning av alla kombinations p-piller, särskilt under de första behandlingsmånaderna. På grund av detta är det meningsfullt att utvärdera oregelbundna blödningar först efter en anpassningsperiod, som bör omfatta ungefär tre menstruationscyklar.

Om oregelbundna blödningar kvarstår eller uppträder efter tidigare regelbundna cyklar, skall icke-hormonella orsaker övervägas och det är indikerat att vidta diagnostiska åtgärder för att utesluta malignitet eller graviditet. Dessa kan omfatta skrapning av livmodern.

Vissa kvinnor får ingen bortfallsblödning under tablettfria perioden. Om tabletterna tagits enligt beskrivningen i avsnitt 4.2 är det osannolikt att kvinnan är gravid. Om tabletterna ej tagits enligt anvisningarna i avsnitt 4.2 innan den första uteblivna blödningsperioden, eller om två blödningsperioder uteblir måste graviditet uteslutas innan behandling med kombinations p-piller fortsätter.

Hjälpämnen

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Obs: Information om samtidigt ordinerade läkemedel bör frågas efter, för att identifiera potentiella interaktioner.

- Andra läkemedels effekt på Levetette

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

Hantering

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

Korttidsbehandling

Kvinnor som behandlas med enzyminducerande läkemedel bör temporärt använda en barriärmetod eller annan preventivmetod förutom det kombinerade p-pillret. Barriärmetoden måste användas under hela tiden under pågående läkemedelsbehandling och i 28 dagar efter avslutad behandling. Om samtidigt intag av annat läkemedel fortsätter efter det att de aktiva tabletterna i blisterkartan med p-piller tagit slut, måste nästa p-pillerkarta påbörjas omedelbart och den normalt tablettfria perioden hoppas över.

Långtidsbehandling

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

Följande interaktioner har rapporterats i litteraturen.

Ämnen 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-läkemedel ritonavir, nevirapin och efavirenz och troligen även felbamat, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramat och produkter som innehåller extrakt av Johannesört (*Hypericum perforatum*).

Ämnen med varierande effekt på kombinerade p-pillers clearance:

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

Därför bör förskrivarinformationen för samtidigt administrerade HIV/HCV-läkemedel konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner och eventuella tillhörande rekommendationer. I tveksamma fall bör tillägg av en barriärmetod användas av kvinnor som behandlas med proteashämmare eller icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas.

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

Den kliniska relevansen av potentiella interaktioner med enzymhämmare är okänd.

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

När doser med etoricoxib 60-120 mg/dag tas samtidigt med ett kombinationspreparat som innehåller 35 mikrogram etinylestradiol ökar plasmakoncentrationen av etinylestradiol 1,4- 1,6 gånger.

- Hur Leverette påverkar andra läkemedel

P-piller kan påverka metabolismen av vissa andra läkemedel. Således kan koncentrationerna i plasma och vävnader antingen öka (t.ex. ciklosporin) eller minska (t.ex. lamotrigin).

Kliniska data visar att etinylestradiol hämmar clearance av CYP1A2-substrat vilket ger en svag (t.ex. teofyllin) till måttlig (t.ex. tizanidin) ökning i plasmakoncentrationen för dessa.

- 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 CHCs (se avsnitt 4.3).

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

Laboratorietester

Användning av konceptiva steroider kan påverka resultaten av vissa laborietester, vilka inkluderar biokemiska parametrar för lever-, thyreoidea-, binjure- och njurfunktionen, plasmanivåer av bärarproteiner (t.ex. kortikosteroidbindande globulin, könshormonbindande globulin och lipid/lipoproteinfraktioner), parametrar för kolhydratmetabolismen och parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger vanligtvis inom normala laborietvärden.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Leverette är inte indikerat under graviditet.

Om graviditet inträffar under användning av Leverette skall behandlingen omedelbart avslutas. Omfattande epidemiologiska studier har dock inte visat en förhöjd risk för medfödda missbildningar hos barn födda av kvinnor som använt kombinations p-piller före graviditeten, eller på fosterskadande effekter när kombinations p-piller oavsiktligt använts tidigt 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. Risker för biverkningar för människa bedöms som liten grundat på erfarenhet av användning av kombinerade p-piller under graviditet. Tillgängliga data från användning av Leverette under graviditet är begränsade för att några slutsatser ska kunna göras avseende eventuellt negativa effekter av Leverette på graviditet eller på fostrets eller den nyföddas hälsa. Tillförlitliga epidemiologiska data från behandling av gravida kvinnor med Leverette saknas hittills.

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

Amning

Amningen kan påverkas av kombinations p-piller eftersom dessa kan reducera mängden och ändra sammansättningen av mjölken. Därför bör användning av kombinations p-piller vanligtvis inte rekommenderas förrän kvinnan slutat amma. Små mängder av de konceptiva 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 har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna med etinylestradiol/levonorgestrel är illamående, magsmärta, viktökning, huvudvärk, nedstämdhet, humörförändring, bröstsmärta och bröstömhet. Det uppträder hos >1% till ≤ 10% av användarna.

Allvarliga biverkningar är arteriell och venös tromboembolism.

Följande biverkningar har observerats vid användning av kombinations p-piller som innehåller etinylestradiol/levonorgestrel:

Organsystem	Biverkningsfrekvens			
	Vanliga (≥ 1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥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 nervsystemet	Huvudvärk	Migrän		
Ögon			Kontaktlinsintolerans	
Blodkärl			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		Viktminskning	

Beskrivning av utvalda biverkningar

En ökad risk för arteriella och venösa trombotiska och tromboemboliska händelser, t ex myokardiell infarkt, stroke, transitoriska ischemiska attacker, venös trombos och lungemboli har observerats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel, vilket diskuteras mer i detalj i avsnitt 4.4.

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

Tumörer

- Frekvensen diagnosticerad bröstcancer är något förhöjd hos kvinnor som använder orala antikonceptionsmedel. Eftersom bröstcancer är sällsynt hos kvinnor under 40 år är denna ökning

liten i förhållande till den totala risken för bröstcancer. Sambandet med kombinerade p-piller är okänt.

- Levertumörer (benigna och maligna)

Andra tillstånd

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

Interaktioner

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns inga rapporter om allvarliga, skadliga effekter vid överdos. Symtom som kan uppträda vid överdosering av kombinations p-piller 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. Behandlingen är symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Levonorgestrel och estrogen, ATC-kod: G03AA07

Allmänt Pearl-index (metodfel + felanvändning av patienten): 0,59 (övre tvåsidiga 95 % konfidensintervall: 0,85)

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Etinylestradiol

Absorption

Etinylestradiol absorberas snabbt och fullständigt efter oralt intag. 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 (metabolisk plasmaclearance 5 ml/min/kg). Metaboliterna av etinylestradiol utsöndras i urin (40%) och via feces (60%).

Etinylestradiol är in vitro en reversibel hämmare av CYP2C19, CYP1A1 och CYP1A2 samt även 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 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

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 oralt intag. 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 är bundet till serumalbumin och till könshormonbindande globulin (SHBG). Bara 1,1 % av den totala serumkoncentrationen förekommer 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 i hög grad. Metabolism sker huvudsakligen genom reduktion av $\Delta 4$ -3-oxo gruppen och hydroxylering vid position 2 α , 1 β och 16 β följt av konjugering.

CYP3A4 är inblandad i den oxidativa metabolismen av levonogestrel, men in vitro-data tyder på att denna metaboliska väg är mindre relevant än reduktion och konjugering.

Serumclearance är cirka 1,3-1,6 ml/min/kg.

Eliminering

Serumkoncentrationen av levonorgestrel avtar i två faser. Den terminala karakteriseras av en halveringstid på cirka 1 timme respektive cirka 20 timmar. Levonorgestrel metaboliseras före utsöndring. Metaboliterna utsöndras i urin och galla i förhållandet 1:1. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliter är cirka 1 dygn.

Steady-state tillstånd

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några andra effekter än de som kan förklaras med de kända hormonprofilerna av etinylestradiol och levonorgestrel. Man måste emellertid ha i åtanke att könshormoner kan stimulera tillväxten av vissa hormonberoende vävnader och tumörer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Filmdragerade hormontabletter (gula)

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Povidon K30
Krospovidon typ A
Magnesiumstearat

Dragering:

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyserad
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350
Talk (E553b)
Gul järnoxid (E172)

Filmdragerade placebotabletter (vita):

Tablettkärna:

Laktos
Povidon K30
Magnesiumstearat

Dragering:

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyserad
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350
Talk (E553b)

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 (tryckförpackning) av aluminium och PVC/PVD.

Förpackningsstorlekar:

1 x 28 filmdragerade tabletter (21 aktiva tabletter och 7 placebotabletter)

3 x 28 filmdragerade tabletter (21 aktiva tabletter och 7 placebotabletter)

6 x 28 filmdragerade tabletter (21 aktiva tabletter och 7 placebotabletter)

13 x 28 filmdragerade tabletter (21 aktiva tabletter och 7 placebotabletter)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Exeltis Healthcare S.L.

Av. Miralcampo 7-Poligono Ind. Miralcampo

19200, Azuqueca de Henares – Guadalajara

Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

53678

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2016-07-14/ 2018-08-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-04-16