

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levesia 100 mikrogram/20 mikrogram, filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

#### **Rosa tabletter (aktiva tabletter):**

En filmdragerad tablett innehåller 100 mikrogram levonorgestrel och 20 mikrogram etinylestradiol.

Hjälpämnen med känd effekt:

En tablett innehåller 89,38 mg laktos.

Allurarött AC aluminiumlack (E129) och sojalecitin finns i filmdrageringen.

#### **Vita tabletter (placebotabletter):**

Tabletten innehåller inga aktiva substanser.

Hjälpämne med känd effekt:

En tablett innehåller 89,50 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

De aktiva tabletterna är rosa och rundade med en diameter på cirka 5,7 mm.

Placebotabletterna är vita och rundade med en diameter på cirka 5,7 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Oral antikonception

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

#### 4.2 Dosering och administreringssätt

Administreringssätt: För oralt bruk.

#### **Hur Levesia ska användas**

Tabletterna ska tas varje dag vid ungefär samma tidpunkt, tillsammans med lite vätska efter behov och i den ordning som anges på tablettkarta. Tabletterna tas kontinuerligt. En tablett tas dagligen i 28 på varandra följande dagar. En ny tablettkarta påbörjas dagen efter det att den sista tabletten tagits från föregående karta. En bortfallsblödning startar vanligen på dag 2–3 efter att placebotabletterna påbörjats och har i vissa fall inte upphört innan nästa tablettkarta påbörjas.

#### **Start av behandling med Levesia**

- Om hormonellt preventivmedel inte har använts under den senaste månaden:  
Första tabletten tas dag 1 i kvinnans naturliga menstruationscykel (d.v.s. den första blödningsdagen).

Det är också möjligt att börja dag 2–5, men då rekommenderas att en barriärmetod används som tillägg till Levesia under de första 7 dagarnas tablettintag i den första menstruationscykeln.

- Vid byte från annat kombinerat hormonellt preventivmedel (kombinerade p-piller, vaginalring eller transdermalt plåster)  
Kvinnan bör helst ta den första tabletten av Levesia dagen efter intaget av den sista tabletten som innehåller de aktiva substanserna av den tidigare behandlingen med p-piller av kombinationstyp och allra senast dagen efter tablettuppehållet eller efter intaget av sista placebotabletten på föregående p-pillerkarta. Om en vaginalring eller ett transdermalt plåster har använts bör kvinnan helst börja använda Levesia samma dag som ringen eller plåstret tas bort och allra senast när nästa ring eller plåster skulle ha applicerats.
- Vid byte från metod med enbart gestagen (minipiller, injektion, implantat) eller från en hormonspiral  
Kvinnan kan byta från minipiller på valfri dag, från implantat eller hormonspiral den dag det/den avlägsnas och från ett injicerbart preventivmedel vid den tidpunkt då nästa injektion skulle ha givits. I alla dessa fall rekommenderas att kvinnan använder en extra barriärmetod under de första 7 dagarna av behandlingen.
- Efter abort i första trimestern  
Kvinnan kan påbörja behandlingen omedelbart, d.v.s. samma dag eller dagen efter aborten. Inga ytterligare preventivmetoder är nödvändiga.
- Efter förlossning eller abort i andra trimestern  
För ammande kvinnor, se avsnitt 4.6.

På grund av en ökad risk av tromboemboliska händelser under postpartumperioden får behandlingen påbörjas tidigast 28 dagar efter förlossning (gäller kvinnor som inte ammar) eller efter abort i andra trimestern. En icke-hormonell preventivmetod ska användas under de första 7 dagarna av behandlingen. Har samlag redan ägt rum ska graviditet uteslutas innan p-pilleranvändningen påbörjas eller så måste kvinnan invänta sin första menstruation.

#### Behandlingens längd

Levesia kan användas så länge som ett hormonellt preventivmedel önskas och nyttan av ett hormonellt preventivmedel är större än hälsoriskerna (se avsnitt 4.4 för information om regelbundna medicinska undersökningar).

#### **Om tabletter har glömts**

Levesia innehåller mycket låga doser av de båda hormonerna, därför äventyras den preventiva effekten lätt om en tablett glöms.

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 den vanliga tidpunkten.

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. Upppehållet i intaget av aktiva tabletter får aldrig överskrida 7 dagar.
2. 7 dagars oavbrutet tablettintag krävs för att uppnå tillräcklig hämning av hypotalamus-pituitär-ovarial-axeln.

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

#### Vecka 1

Den senast glömda tabletten ska tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas samtidigt. Därefter tas tabletterna vid den vanliga tidpunkten. 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 beaktas. Ju fler tabletter som glömts och ju närmare fasen med placebotabletter detta skett, desto större är risken för graviditet.

### Vecka 2

Den senast glömda tabletten ska tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas samtidigt. Därefter tas tabletterna vid den vanliga tidpunkten. 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 skydd användas i 7 dagar.

### Vecka 3

Risken för minskad tillförlitlighet av behandlingen är större med tanke på den kommande 7 dagar långa perioden med placebotabletter. Genom att justera schemat för tablettintaget, går det emellertid att förhindra att den preventiva effekten minskar. Följer man något av de två alternativen nedan behövs därför inget extra preventivt 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 skydd bör användas även under de kommande 7 dagarna.

1. Den senast glömda tabletten bör tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tidpunkt. Därefter tas tabletterna vid den vanliga tidpunkten tills alla aktiva tabletter är slut. De 7 placebotabletterna måste kasseras. Nästa tablettkarta måste påbörjas på en gång. Kvinnan kommer troligtvis inte få någon bortfallsblödning förrän de aktiva tabletterna på den andra tablettkarta är slut, men stänksblödningar eller genombrottsblödning kan uppträda under de dagar då aktiva tabletter tas.
2. Kvinnan kan också rådas att sluta ta aktiva tabletter den aktuella tablettkarta. Därefter ska hon ta placebotabletter i högst 7 dagar, inklusive de dagar hon glömt tabletter, och därefter fortsätta med nästa förpackning.

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

### **Råd vid gastrointestinala sjukdomstillstånd**

Vid svåra gastrointestinala störningar kan absorptionen vara ofullständig och extra preventivt skydd bör användas.

Vid kräkningar eller kraftig diarré inom 3–4 timmar efter intaget av aktiva tabletter gäller samma råd som vid glömda tabletter som ges i avsnitt 4.2 "Om tabletter har glömts" (se även avsnitt 4.4). Om kvinnan inte vill ändra sitt normala schema för intag av tabletter, måste de extra tabletterna tas från en annan tablettkarta. Vid långvariga eller återkommande gastrointestinala störningar ska en icke-hormonell preventivmetod användas och läkare informeras.

### **Att flytta eller förskjuta menstruationen**

För att förskjuta menstruationen ska kvinnan hoppa över placebotabletterna på den aktuella tablettkarta och fortsätta med en annan Levesia-tablettkarta. Förskjutningen kan pågå så länge kvinnan önskar fram till att de aktiva tabletterna på den andra tablettkarta är slut. Under förskjutningen kan genombrottsblödning eller stänksblödningar uppträda. Normalt intag av Levesia återupptas efter fasen med placebotabletter.

För att flytta menstruationsblödningens startdag till en annan veckodag kan nästa placebotablettperiod förkortas med önskat antal dagar. Ju kortare placeboperiod, desto större risk att bortfallsblödningen uteblir och att kvinnan får genombrottsblödning och stänksblödningar under intag av tabletter från den efterföljande karta (på samma sätt som vid förskjutning av menstruationen).

### 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.

- o Graviditet eller misstänkt graviditet
- o 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)
- o 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
    - rökning (se avsnitt 4.4)
- o Pågående eller tidigare pankreatit om den förknippas med hypertriglyceridemi.
- o Pågående eller tidigare allvarlig leversjukdom, så länge leverfunktionsvärdena inte återgått till de normala (inklusive Dubin-Johnson syndrom och Roters syndrom.)
- o Pågående eller tidigare levertumör (godartad eller malign).
- o Känt eller misstänkt malignt könshormonsberoende tillstånd (t.ex. i genitalier eller bröst).
- o Odiagnostiserad vaginalblödning.
- o Amenorré utan känd orsak
- o Överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- o Levesia innehåller sojaolja. Om du är allergisk mot jordnötter eller soja ska du inte använda detta läkemedel.

Levesia är kontraindicerat vid samtidig användning av läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, 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 Levesia diskuteras med kvinnan.

Om något av dessa tillstånd eller riskfaktorer förvärras eller uppträder för första gången, ska kvinnan rådask att ta kontakt med sin läkare. Läkaren ska då besluta om användningen ska avbrytas.

Levesia innehåller azofärgämnet allurarött AC aluminiumlack (E129) och indigokarmin aluminiumlack (E132) som kan orsaka allergiska reaktioner.

### Cirkulationsrubbningar

Förekomst av en allvarlig eller flera riskfaktorer för venös eller arteriell sjukdom kan också vara en kontraindikation. Eventuell antikoagulationsbehandling ska också beaktas. Användare av kombinerade p-piller ska specifikt rådask att kontakta läkare vid eventuella symtom på trombos. Vid bekräftad eller misstänkt trombos ska användningen av kombinerade p-piller avslutas. En adekvat alternativ preventivmetod ska sättas in på grund av teratogeniciteten av antikoagulationsbehandling (kumariner).

Den ökade risken för tromboembolism i puerperiet måste beaktas (se avsnitt 4.6).

### **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, norgestimat eller noretisteron förknippas med den lägsta risken för VTE. Beslutet att använda Levesia ska tas först efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon känner till risken för VTE med Levesia, 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 6<sup>1</sup> att utveckla en VTE under ett år.

Antalet VTE-händelser per år är färre än det antal händelser som förväntas hos kvinnor under graviditet eller under postpartumperioden.

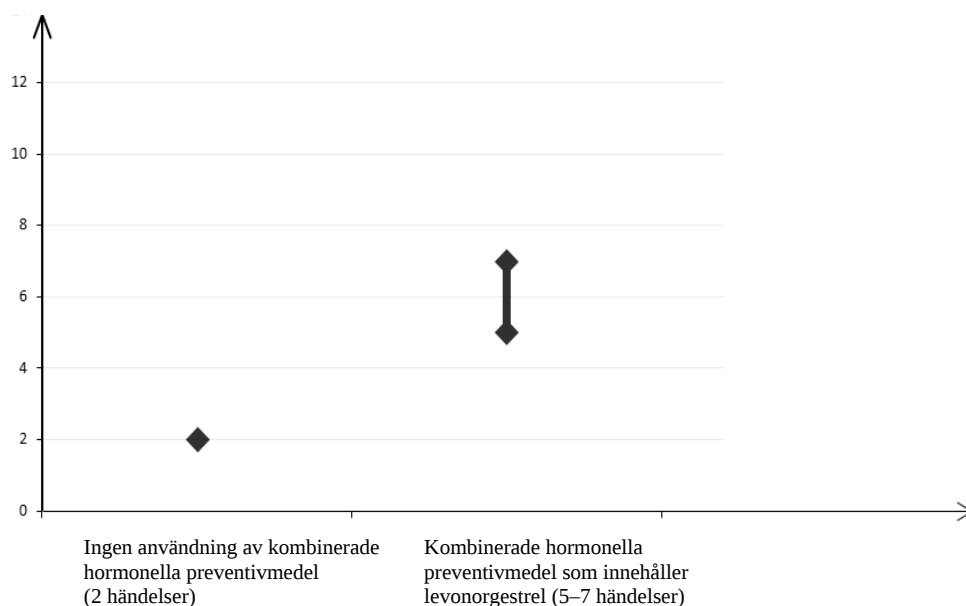
VTE kan vara dödligt i 1–2 % av fallen.

---

<sup>1</sup> 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 2,3–3,6.

## Antal VTE-händelser per 10 000 kvinnor under ett år

Antal VTE-händelser



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.

### Risikfaktorer 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).

Levesia är kontraindicerat om en kvinna har flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för venösa tromboser (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).

### Risikfaktorer för VTE

| Risikfaktor                                                                                                                                                                                                                               | Kommentar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fetma (BMI över 30 kg/m <sup>2</sup> )                                                                                                                                                                                                    | Risken ökar betydligt när BMI ökar.<br><br>Detta är särskilt viktigt att beakta om det också finns andra riskfaktorer.                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp, alla operationer i ben eller bäcken, neurokirurgi eller omfattande skada<br><br>Anm.: tillfällig immobilisering inklusive flygresor > 4 timmar kan också vara en riskfaktor för VTE, | 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.<br><br>Antitrombotisk behandling bör övervägas om Levesia inte har satts ut i förväg. |

|                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| särskilt hos kvinnor med andra riskfaktorer                                                                                 |                                                                                                                                                                                                     |
| Positiv familjeanamnes (venös tromboembolism hos ett syskon eller en förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder). | Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel. |
| Andra medicinska tillstånd som förknippas med VTE                                                                           | Cancer, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecellsjukdom.                                 |
| Stigande ålder                                                                                                              | Framför allt hos kvinnor över 35 år.                                                                                                                                                                |

Det råder inte enighet om den eventuella betydelsen av varicer och ytlig tromboflebit har för uppkomst eller progression av venös trombos.

Den ökade risken för tromboembolism vid graviditet, och framför allt 6-veckorsperioden i puerperiet, måste beaktas (för information om ”Graviditet och amning” se avsnitt 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 omfatta:

- unilateral svullnad av ben och/eller fot eller längs en ven i benet
- smärta eller ömhet i benet som bara känns vid stående eller gående
- ökade värme i det drabbade benet med rödfärgning eller missfärgning av benet.

Symtom på lungemboli kan omfatta:

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

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

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

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

### **Risk för arteriell tromboembolism (ATE)**

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

### Risikfaktorer för ATE

Risken för arteriella tromboemboliska komplikationer eller för en cerebrovaskulär händelse hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel ökar hos kvinnor med riskfaktorer (se tabell). Levesia 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).

### Risikfaktorer för ATE

| Risikfaktor                                                                                                                     | 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 <sup>2</sup> )                                                                                          | Risken ökar betydligt när BMI ökar.<br><br>Detta är särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer.                                                                                                                   |
| Positiv familjeanamnes (arteriell tromboembolism hos ett syskon eller en förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder). | Om man misstänker en arvetäris predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.                              |
| Migrän                                                                                                                          | En ökning av frekvens eller svårighetsgrad av migrän vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel (som kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) kan vara ett skäl för omedelbart utsättande.          |
| Andra medicinska tillstånd som förknippas med negativa vaskulära händelser                                                      | Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjärtklaffssjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk lupus erythematosus.                                                                                              |

### Symtom på ATE

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

Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan omfatta:

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

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

Symtom på en hjärtinfarkt kan vara:

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

#### Tumörer

En ökad risk för cervixcancer hos kvinnor som använt kombinerade p-piller under lång tid har rapporterats i vissa epidemiologiska studier, men fortsatt oenighet råder om i vilken omfattning detta kan vara resultatet av ett sexuellt beteende och andra faktorer såsom humant papillomvirus (HPV).

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

Det observerade mönstret för ökad risk kan bero på att bröstcancer diagnostiseras tidigare hos kvinnor som använder kombinerade p-piller, de biologiska effekterna av kombinerade p-piller eller en kombination av dessa. Bröstcancer som diagnostiseras hos dem som någon gång använt p-piller tenderar att vara mindre kliniskt avancerade jämfört med cancer hos dem som aldrig använt p-piller.

I sällsynta fall har godartade levertumörer och, ännu mer sällan, maligna levertumörer rapporterats hos användare av kombinerade p-piller. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intraabdominala blödningar. Levertumör bör övervägas som differentialdiagnos när svår smärta i övre buken, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning uppträder hos kvinnor som använder kombinerade p-piller.

#### Övriga tillstånd

Kvinnor med hypertriglyceridemi eller sådan i familjeanamnesen kan ha en förhöjd risk för pankreatit vid användning av kombinerade p-piller.

Även om små höjningar av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder kombinerade p-piller är kliniskt relevanta höjningar sällsynta. Endast i dessa sällsynta fall finns skäl för att omedelbart avbryta användningen av kombinerade p-piller. Om blodtrycket konstant är förhöjt eller en kliniskt signifikant blodtrycksökning inte svarar tillräckligt på blodtryckssänkande behandling hos kvinnor som redan har hypertoni, måste det kombinerade p-pillret sättas ut. När så anses lämpligt kan användningen av ett kombinerat p-piller återupptas om normala blodtrycksvärden uppnås med blodtryckssänkande behandling.

Följande tillstånd har rapporterats förekomma eller förvärras både i samband med graviditet och användning av kombinerade p-piller, men det finns inte övertygande bevis för ett samband med användning av kombinerade p-piller: gulsot och/eller kolestasrelaterad klåda, 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 störningar av leverfunktionen kan göra det nödvändigt att sätta ut behandlingen av kombinerade p-piller tills värdena för leverfunktion återgår till de normala. Recidiv av kolestatisk gulsot och/eller kolestasrelaterad klåda som tidigare uppträtt under en graviditet eller under tidigare användning av könshormoner gör det nödvändigt att avbryta användningen av kombinerade p-piller.

Även om kombinerade p-piller kan påverka den perifera insulinresistensen och glukostoleransen, finns det inga bevis för att det är nödvändigt att ändra doseringen hos diabetiker som använder kombinerade p-piller i låg dos (innehåller < 0,05 mg etinylestradiol). Kvinnor som har diabetes bör dock följas upp noggrant, speciellt under den första tiden med kombinerade p-piller.

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

Ibland kan kloasma förekomma, särskilt hos kvinnor som tidigare haft kloasma under tidigare graviditet. Kvinnor med benägenhet för kloasma bör undvika exponering för sol eller 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 rådås att kontakta läkare vid humörförändringar och depressiva symtom, också direkt efter inledd behandling.

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

### **Medicinsk undersökning/konsultation**

Innan användning av Levesia påbörjas eller återupptas ska en fullständig anamnes (även familjeanamnes) tas och graviditet uteslutas. Blodtrycket ska mätas och en läkarundersökning ska utföras enligt kontraindikationerna (se avsnitt 4.3) och varningarna (se avsnitt 4.4).

Det är viktigt att informera kvinnan om venösa och arteriella trombos, inklusive risken med Levesia jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel, symtomen på VTE och ATE, de kända riskfaktorerna och vad hon ska göra i händelse av en misstänkt trombos.

Kvinnan ska också uppmanas att noggrant läsa igenom bipacksedeln och följa anvisningarna. Frekvensen och typen av undersökningar ska baseras på fastställda riktlinjer och anpassas individuellt till varje kvinna.

Kvinnan ska informeras om att hormonella preventivmedel inte skyddar mot hiv-infektioner (AIDS) och andra sexuellt överförbara sjukdomar.

### **Minskad effekt**

Effekten av kombinerade p-piller kan försämrats t.ex. vid glömd tablett (se avsnitt 4.2), kräkningar eller diarré under intag av aktiva tabletter (se avsnitt 4.2) eller samtidigt intag av andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

### **Försämrade cykelkontroll**

I likhet med alla kombinerade p-piller kan oregelbundna blödningar (stänklödning eller genombrottsblödning) inträffa, särskilt under de första månadernas användning. Därför är utvärdering av eventuella oregelbundna blödningar endast meningsfull efter ett anpassningsintervall på cirka tre cykler.

Kvarstår de oregelbundna blödningarna eller om de uppträder efter tidigare regelbundna cykler, bör icke-hormonella orsaker övervägas och adekvata diagnostiska åtgärder vidtas för att utesluta malignitet eller graviditet. Abrasio kan också bli aktuellt.

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

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Obs. Produktresumén för läkemedel som tas samtidigt ska kontrolleras för att identifiera eventuella interaktioner.

### Andra läkemedels påverkan på Levesia

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 nedsatt preventiv effekt.

#### Hantering

Enzyminduktion kan ses redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion ses vanligen inom några veckor. Efter avslutad läkemedelsbehandling kan enzyminduktion kvarstå i cirka 4 veckor.

#### Korttidsbehandling

Kvinnor som behandlas med enzyminducerande läkemedel bör tillfälligt använda en barriärmetod som tillägg till kombinerade p-piller, eller välja en annan form av antikonception. Barriärmetod bör användas under hela den samtidiga behandlingen samt i ytterligare 28 dagar efter avslutad behandling. Om behandlingen pågår längre än de aktiva tabletterna i den aktuella tablettkartan med p-piller, måste placebotabletterna kasseras och nästa p-pillerkarta påbörjas omedelbart.

#### Långtidsbehandling

Till kvinnor som får långvarig behandling med enzyminducerande läkemedel rekommenderas andra icke-hormonella preventivmetoder.

Följande interaktioner har rapporterats i litteraturen.

*Läkemedel som ökar clearance av kombinerade p-piller (minskar effekten av kombinerade p-piller genom att inducera leverenzymer) t.ex.:*

Rifampicin, rifabutin, barbiturater, antiepileptika (såsom barbexaklon, karbamazepin, fenytoin, primidon, oxkarbazepin, topiramat och felbamat) griseofulvin, modafinil och vissa proteashämmare (tex. ritonavir), samt växtbaserade preparat som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) ska inte användas samtidigt som Levesia eftersom de kan minska den preventiva effekten av Levesia. Genombrottsblödningar och oavsiktliga graviditeter har rapporterats. Den enzyminducerande effekten kan kvarstå upp till 2 veckor efter avslutad behandling med johannesört.

*Läkemedel som har varierande effekt på clearance av kombinerade p-piller:*

Vid samtidig administrering med kombinerade p-piller kan många kombinationer av HIV/HCV-proteashämmare (ex. indinavir) och icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare öka eller minska plasmakoncentrationer av östrogen eller progestin. Den totala effekten av dessa förändringar kan i vissa fall vara kliniskt relevant.

Därför ska produktresumén för samtidiga HIV/HCV-läkemedel läsas för att identifiera potentiella interaktioner och eventuella rekommendationer om dem. Om tvekan råder, ska kvinnor som tar proteashämmare eller icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare använda en extra barriärmetod.

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

- Aktiva substanser som hämmar sulfateringen av etinylestradiol i mag-tarmväggen, t.ex. askorbinsyra eller paracetamol
- atorvastatin (ökar AUC av etinylestradiol med 20%)
- Samtidig administrering av kraftiga eller måttliga CYP3A4-hämmare såsom imidazol-antimykotika (tex. itraconazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolider (ex.. klaritromycin, erytromycin, troleandomycin), diltiazem och grapefruktjuice, kan öka plasmakoncentrationerna av östrogen eller progestin eller båda.

Etoricoxibdoser på 60–120 mg/dag har visats öka plasmakoncentrationerna av etinylestradiol 1,4–1,6-faldigt vid samtidigt intag med kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller 0,035 mg etinylestradiol.

#### *Minskad absorption*

Läkemedel som ökar magtarmkanalens motilitet tex. metoklopramid kan minska absorptionen av hormoner.

#### **Effekten av Levesia på andra läkemedel**

Troleandomycin kan öka risken för intrahepatisk kolestas när det ges samtidigt med kombinerade p-piller.

*Levonorgestrel/ etinylestradiol* kan påverka metabolismen av vissa andra aktiva substanser:

- Genom hämning av hepatiska mikrosomala enzymer som resulterar i högre serumkoncentrationer av aktiva substanser såsom diazepam (och vissa andra benzodiazepiner), ciklosporin, teofyllin, melatonin, tizanidin och glukokortikoider.
- Genom induktion av hepatisk glukuronidering som resulterar i lägre serumkoncentrationer av tex. klobibrat, morfin, lorazepam (och vissa andra benzodiazepiner) samt lamotrigin.

In vitro äretinylestradiol en reversibel hämmare av CYP2C19, CYP1A1 och CYP1A2, samt en mekanismbaserad hämmare av CYP3A4/5, CYP2C8 och CYP2J2. I kliniska studier visade användning av p-piller innehållande etinylestradiol ingen ökning eller enbart en svag ökning av plasmakoncentrationen av CYP3A4 substrat (ex. midazolam), medan plasmakoncentrationen av CYP1A2 substrat kunde ses öka svagt (ex. teofyllin) eller moderat (ex. melatonin, tizanidin).

Behovet av insulin eller oralt antidiabetika kan förändras som ett resultat av effekten på glukostolerans.

#### **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 användare av Levesia byta till en alternativ preventivmetod (t.ex. minipiller eller icke-hormonella metoder) innan dessa behandlingar påbörjas. Levesia kan återinsättas 2 veckor efter att dessa behandlingar avslutats.

#### **Laboratorieprover**

Användning av kombinerade p-piller kan påverka resultaten av vissa laboratorieprover, inklusive biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåer för (bärrar-) proteiner, t.ex. kortikosteroidbindande globulin och lipid-lipoprotein-fraktioner, parametrar för kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys och serumkoncentrationen av folsyra kan minska. Påverkan och omfattningen är delvis beroende av doseringen av de använda hormonerna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Levesia ska inte användas under graviditet.

Om graviditet inträffar under användning av Levesia ska behandlingen omedelbart avslutas.

Data från ett begränsat antal exponerade graviditeter tyder inte på några negativa effekter av enbart levonorgestrel på fostret.

Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Oönskade hormonella effekter på utvecklingen av urinvägar och könsorgan kan inte helt uteslutas. De flesta av de epidemiologiska studier som för närvarande finns tillgängliga och som är relevanta för fostrets oavsiktliga exponering för progestogen-östrogenkombinationer visade dock inga teratogena eller fostertoxiska effekter.

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

#### Amning

Amningen kan påverkas av kombinerade p-piller eftersom dessa kan minska mängden och ändra sammansättningen av mjölken.

Små mängder av de kontraceptiva steroiderna och/eller deras metaboliter kan utsöndras i bröstmjölken under användning av kombinerade p-piller. Biverkningar såsom gulsot och bröstsvullnad har rapporterats hos barn som ammas.

Om möjligt, tills den ammande mamman helt har avvant sitt barn från bröstmjolk, bör en barriärmetod användas. Användning av kombinerade p-piller rekommenderas vanligtvis inte förrän kvinnan slutat amma.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Levesia har ingen eller försumbar påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

Intag av kombinerade p-piller har associerats med en ökad risk för följande:

- arteriell och venös tromboembolisk sjukdom (t.ex. venös trombos, lungemboli, cerebrovaskulära händelser [ischemisk och hemorragisk stroke, transitorisk ischemisk attack], hjärtinfarkt)
- godartade levertumörer (t.ex. fokal nodulär hyperplasi, leveradenom)
- cervikala intraepiteliala neoplasier och cervixkarcinom
- bröstcarcinom.

Ytterligare information finns i avsnitt 4.4.

De vanligaste biverkningarna ( $\geq 1/10$ ) i samband med användning av Levesia är huvudvärk (inklusive migrän), stänksblödningar och mellanblödningar.

Följande biverkningar har rapporterats vid användning av etinylestradiol/levonorgestrel:

| Organsystem                                                                        | Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ) | Vanliga ( $\geq 1/100$ , $< 10$ ) | Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ ) | Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ ) | Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------|
| Infektioner och infestationer                                                      |                                | vaginit, inkl. candidos           |                                                |                                               |                                    |
| Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. cystor och polyper) |                                |                                   |                                                |                                               | hepatocellulärt karcinom           |

|                                           |                          |                                                              |                                                         |                                                                                                                              |  |
|-------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Immunsystemsjukdomar</b>               |                          |                                                              |                                                         | allergiska reaktioner, angioödem*, svåra anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner med respiratoriska och cirkulatoriska symtom |  |
| <b>Metabolism och nutrition</b>           |                          |                                                              | Förändrad aptit (ökad eller minskad), glukos-intolerans |                                                                                                                              |  |
| <b>Psykiatriska sjukdomar</b>             |                          | Humör-förändringar, inkl. depression<br><br>förändrad libido |                                                         |                                                                                                                              |  |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b> | huvudvärk (inkl. migrän) | nervositet, svimnings-känsla, yrsel                          |                                                         |                                                                                                                              |  |
| <b>Ögon</b>                               |                          |                                                              |                                                         | Kontaktlins-intolerans                                                                                                       |  |

|                                            |  |                                   |                                                                                         |                                                              |  |
|--------------------------------------------|--|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--|
| <b>Vaskulära störningar</b>                |  |                                   |                                                                                         | Venös trombo-embolism (VTE), arteriell trombo-embolism (ATE) |  |
| <b>Magtarmkanalen</b>                      |  | illamående, kräkningar, buksmärta | magkramper, flatulens, diarré                                                           |                                                              |  |
| <b>Lever och gallvägar</b>                 |  |                                   |                                                                                         | kolestatisk gulsot                                           |  |
| <b>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</b> |  | akne                              | hudutslag, eventuellt persisterande kloasma (melasma), hirsutism, alopeci, nässelutslag | erythema nodosum, erythema multiforme                        |  |

|                                                                  |  |                                                                                                                                                                      |                                                                                         |                               |  |
|------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--|
| <b>Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst</b>                |  | ömma bröst, bröstsmärta, utsöndring från bröstet, dysmenorré, förändrat menstruationsflöde, förändringar i cervikala övergångs-zonen och cervikal flytning, amenorré | svullna bröst                                                                           |                               |  |
| <b>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe</b> |  | vätskeretention /ödem                                                                                                                                                |                                                                                         |                               |  |
| <b>Utredningar</b>                                               |  | viktförändring (ökning eller minskning)                                                                                                                              | förhöjt blodtryck, förändringar av lipidnivåerna i serum, inklusive hypertriglyceridemi | minskad folsyrahalt i serum** |  |

\*Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom på ärftligt och förvärvat ödem.

\*\*Folsyrahalten i serum kan minska vid användning av kombinerade p-piller. Om en kvinna blir gravid kort tid efter att hon slutat att använda ett kombinerat p-piller kan låga nivåer av folsyra i serum ha klinisk betydelse.

Dessutom har följande allvarliga biverkningar rapporterats hos kvinnor som tar kombinerade p-piller, dessa diskuteras i avsnitt 4.4:

- optikusneurit (kan leda till partiell eller komplett förlust av synen), retinalvenstrombos
- försämring av åderbräck
- pankreatit med samtidig allvarlig hypertriglyceridemi
- ischemisk kolit
- leverskada (t.ex. hepatit, leverdysfunktion)
- gallblåsesjukdom, t.ex. gallsten (kombinerade p-piller kan leda till debut av gallblåsesjukdom eller exacerbation av befintlig gallblåsesjukdom)
- hemolytiskt uremiskt syndrom
- herpes gestationis

- otoskleros
- exacerbation av systemisk lupus erythematosus
- exacerbation av porfyri
- exacerbation av chorea minor (Sydenhams korea)
- exacerbation av depression
- kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom och ulcerös kolit).

#### *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](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdoser**

Det finns inga rapporter om allvarliga biverkningar vid överdos. Utgående från allmän erfarenhet med kombinerade p-piller är symtom som kan uppträda: illamående, kräkningar samt lätt vaginalblödning hos unga flickor. Det finns ingen antidot och behandlingen är symtomatisk.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Gestagener och östrogener, fasta kombinationer

ATC-kod: G03AA07

Den preventiva effekten av kombinerade p-piller är baserad på interaktionen mellan olika faktorer. Den viktigaste är hämning av ägglossning och förändringar i endometriet.

Kliniska prövningar har genomförts med 1 477 kvinnor i åldern 17–49 år. Totalt Pearl Index beräknat från dessa studier var 0,84 baserat på 13 behandlingscykler per år.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### **Etinylestradiol**

##### Absorption

Etinylestradiol absorberas snabbt och fullständigt efter oralt intag. Maximala serumnivåer på ca 50 pg/ml uppnås inom 1–2 timmar efter intag av estradiol/levonorgestreltabletter. Under absorption och förstapassage-enzymmetabolism genomgår etinylestradiol en omfattande metabolism, vilket resulterar i en genomsnittlig biotillgänglighet på ca 45 % (interindividuell variation på ca 20–65 %).

##### Distribution

Etinylestradiol binds i hög grad ospecifikt till serumalbumin (cirka 98 %) och inducerar en ökning av serumkoncentrationen av könshormonbindande globulin. Den skenbara distributionsvolymen är ca 2,8–8,6 l/kg.

### Metabolism

Etinylestradiol genomgår presystemisk konjugering i både tunntarmens slemhinna och levern. Etinylestradiol metaboliseras primärt via aromatisk hydroxylering, men ett brett spektrum av hydroxylerade och metylerade metaboliter bildas. Dessa förekommer som både fria metaboliter och konjugat med glukuronider och sulfater i serum. Etinylestradiol genomgår enterohepatisk cirkulation.

### Eliminering

Serumkoncentrationen av etinylestradiol avtar i två faser karakteriserade av halveringstider på cirka 1 timme och 10–20 timmar.

Oförändrat läkemedel utsöndras inte. Metaboliterna av etinylestradiol utsöndras i urin och galla i förhållandet 4:6. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliter är cirka 1 dygn.

### Steady-state

Serumkoncentrationen av etinylestradiol ökar cirka tvåfaldigt efter kontinuerlig användning av estradiol/levonorgestreltabletter. På grund av den varierande halveringstiden i terminalfasen av serumclearance och daglig administrering nås steady-state-nivåer efter ca en vecka.

## **Levonorgestrel**

### Absorption

Levonorgestrel absorberas snabbt och fullständigt efter oralt intag. Efter en engångsdos uppnås maximala serumnivåer på ca 2,3 ng/ml inom 1,3 timmar efter oralt intag av en etinylestradiol/levonorgestreltablett. Levonorgestrel är nästintill fullständigt biotillgängligt efter oral administrering.

### Distribution

Levonorgestrel är bundet till serumalbumin och könshormonbindande globulin (SHBG). Endast 1,1 % av den totala serumkoncentrationen förekommer som fri steroid, ungefär 65 % är specifikt bundet till könshormonbindande globulin och ungefär 35 % är ospecifikt bundet till albumin. Den etinylestradiol-inducerade ökningen av könshormonbindande globulin påverkar den relativa distributionen av levonorgestrel i olika proteinfraktioner. Induktion av de bindande proteinerna leder till en ökning av den SHBG-bundna fraktionen och en minskning av den albuminbundna fraktionen. Den skenbara distributionsvolymen för levonorgestrel är ungefär 129 l efter en engångsdos.

### Metabolism

Levonorgestrel metaboliseras främst genom reduktion av  $\Delta^4$ -3-oxo-gruppen och hydroxylering vid position 2 $\alpha$ , 1 $\beta$  och 16 $\beta$ , följt av konjugering. Majoriteten av metaboliterna som cirkulerar i blodet är sulfater av 3 $\alpha$ , 5 $\beta$ -tetrahydro-levonorgestrel, medan elimineringen främst sker i form av glukuronider.

En del oförändrat levonorgestrel cirkulerar även som 17 $\beta$ -sulfat. Metabolt clearance kan skilja sig åt mellan olika individer och detta kan delvis förklara de stora skillnader i levonorgestrelkoncentrationen som observerats hos användarna.

### Eliminering

Serumkoncentrationen av levonorgestrel avtar i två faser och den terminala halveringstiden är cirka 25 timmar. Levonorgestrel och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen i urinen (40 % till 68 %) och cirka 16 % till 48 % utsöndras i feces

### Steady-state

Under kontinuerlig användning av etinylestradiol/levonorgestreltabletter ökar serumkoncentrationen av levonorgestrel 3-faldigt och når steady-state under den andra halvan av en behandlingscykel. Levonorgestrels farmakokinetik påverkas av SHBG-nivåerna i serum som ökar 1,5–1,6-faldigt vid användning av estradiol. Därför är clearancehastigheten från serum och distributionsvolymen något lägre vid steady-state (0,7 ml/min/kg och cirka 100 l).

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsprofilen för etinylestradiol och levonorgestrel är väl känd. På grund av de stora artskillnaderna har resultaten från experimentella djurstudier med östrogener endast ett begränsat prediktivt värde för administrering hos människa.

I experimentella djurstudier har etinylestradiol redan visat en embryoletal effekt vid relativt låga doser. Missbildning av urin- och könsorgan och feminisering av hanfoster har observerats. Levonorgestrel har visat en embryoletal effekt i experiment på djur och i höga doser en viriliserande effekt på honfoster.

Studier av reproduktionstoxicitet på råtta, mus och kanin visade inte på någon teratogen effekt.

Prekliniska studier (allmän toxicitet, genotoxicitet, karcinogen potential och reproduktionstoxicitet) har inte visat andra effekter än sådana som kan förklaras utgående från den kända hormonprofilen för etinylestradiol och levonorgestrel.

Det bör dock beaktas att könssteroider kan främja tillväxten av vissa hormonberoende vävnader och tumörer.

#### Miljöriskbedömning

Miljöriskbedömningsstudier har visat att levonorgestrel och etinylestradiol har reproduktionseffekter och kan utgöra en risk för vattenmiljön (se avsnitt 6.6).

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Aktiva tabletter (rosa tabletter)

Laktos

Povidon (E1201)

Magnesiumstearat (E470b)

Rosa dragering:

Polyvinylalkohol, partiellt hydrolyserad (E1203)

Talk (E553b)

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350

Allurarött AC aluminiumlack (E129)

Sojalecitin (E322)

Röd järnoxid (E172)

Indigokarmin aluminiumlack (E132)

#### Placebotabletter (vita tabletter)

Laktos

Povidon (E1201)

Magnesiumstearat (E470b)

Vit dragering:

Polyvinylalkohol, partiellt hydrolyserad (E1203)

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk (E553b)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Produkten finns tillgänglig i kartonger med 1 x 28 tabletter, 3 x 28 tabletter, 6 x 28 tabletter och 13 x 28 tabletter. Svagt genomskinliga blister av PVC-PVDC/Alu-film.

Ett blister innehåller 21 aktiva tabletter (rosa) och 7 placebotabletter (vita).

Inga kalenderblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Levonorgestrel och etinylestradiol kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3). 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**

53324

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2017-10-12

Datum för förnyat godkännande: 2022-06-28

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2023-09-11