

12. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Leverette 21, filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

31520

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Leverette 21

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En tablet indeholder 150 mikrogram levonorgestrel og 30 mikrogram ethinylestradiol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 84 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Gul, rund tablet med en diameter på 6 mm og en tykkelse på under 4 mm cirka.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Oral prævention.

I forbindelse med beslutningen om at ordinere Leverette 21 skal der tages hensyn til den enkelte kvindes aktuelle risikofaktorer, især risikofaktorer for venøs tromboemboli (VTE), samt til hvordan risikoen for VTE med Leverette 21 er sammenlignet med andre hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen (se pkt. 4.3 og 4.4).

**4.2 Dosering og administration**

**Indgivelsesmåde**

Oral anvendelse.

**Dosering**

Sådan skal Leverette 21 tages

Tabletterne skal tages på cirka samme tidspunkt hver dag, om nødvendigt med væske.

Der skal tages én tablet dagligt i 21 dage i træk. Der startes på det næste blisterkort efter en 7-dages tabletpause; i pausen vil der indtræde en blødning.

Blødningen starter som regel 2-3 dage efter den sidste tablet og er ikke nødvendigvis ophørt, før den næste blisterkort påbegyndes.

Sådan opstartes Leverette 21

*• Ingen forudgående brug af hormonelt præventionsmiddel [inden for den sidste måned]:*

Tabletindtagelsen påbegyndes på dag 1 i kvindens naturlige cyklus (den første menstruationsdag).

Det er tilladt at påbegynde indtagelsen på dag 2-5, men i første cyklus tilrådes det i så fald at benytte barrieremetode samtidigt i de første 7 dage af tabletindtagelsen.

*• Skift fra et andet hormonelt præventionsmiddel af kombinationstypen (p-piller af kombinationstypen, p-ring, p-plaster):* Kvinden bør begynde at tage Leverette 21 dagen efter den sidste aktive tablet af hendes forudgående præventionsmiddel af kombinationstypen (eller efter fjernelse af p-ringen eller p-plasteret), og hun skal senest starte dagen efter den sædvanlige tabletfri (ringfri, plasterfri) pause eller den sidste placebotablet af hendes forudgående hormonelle præventionsmiddel.

*• Skift fra rene gestagenpræparater (minipiller, p-sprøjte, p-stav, gestagenspiral)*

Hvis kvinden skifter fra minipiller, kan hun skifte på en hvilken som helst dag. Skift fra p-stav eller spiral skal ske på dagen for fjernelsen, og skift fra p-sprøjte skal ske på det tidspunkt, hvor kvinden skulle have haft næste indsprøjtning. I alle tilfælde skal kvinden anvende supplerende barrieremetode i de først 7 dage, hvor hun tager Leverette 21.

*• Efter abort i første trimester*

Der kan startes på Leverette 21 med det samme. I så fald er det ikke nødvendigt med yderligere kontraception.

*• Efter fødsel eller abort i andet trimester*

Tabletindtagelsen påbegyndes 21 til 28 dage efter fødsel eller abort i andet trimester. Hvis tabletindtagelsen påbegyndes senere, skal der anvendes supplerende barrieremetode i de første 7 dage. Hvis samleje allerede har fundet sted, skal graviditet udelukkes, før Leverette 21 påbegyndes, eller kvinden skal vente til sin første menstruationsblødning.

For oplysninger om amning, se i pkt. 4.6.

Glemte tabletter

Hvis kvinden **glemmer én tablet i mindre 12 timer** efter det sædvanlige tidspunkt, er den svangerskabsforebyggende virkning ikke nedsat. De efterfølgende tabletter tages på det sædvanlige tidspunkt.

Hvis kvinden glemmer en tablet **i mere end 12 timer** fra det sædvanlige tidspunkt, kan den svangerskabsforebyggende virkning være nedsat. Der er følgende to grundregler vedrørende glemte tabletter:

1. Tabletindtagelsen må aldrig afbrydes i mere end 7 dage.

2. Tabletterne skal tages uafbrudt i mindst 7 dage for at opnå tilstrækkelig suppression af hypothalamus-hypofyse-ovarie-aksen.

Derfor bør følgende praksis følges i tilfælde af glemte tabletter.

• Uge 1

Den sidste glemte tablet bør tages så hurtigt som muligt, også selvom det betyder, at der tages 2 tabletter samme dag. De efterfølgende tabletter tages på det sædvanlige tidspunkt. Derudover bør der benyttes en barrieremetode, f.eks. kondom, i de næste 7 dage. Hvis samleje har fundet sted i de 7 dage op til forglemmelsen, skal muligheden for graviditet tages i betragtning. Jo flere tabletter, kvinden glemmer, og jo tættere det sker på tabletpausen, jo højere er risikoen for graviditet.

• Uge 2

Den sidste glemte tablet bør tages så hurtigt som muligt, også selvom det betyder, at der tages 2 tabletter samme dag. De efterfølgende tabletter tages på det sædvanlige tidspunkt. Hvis kvinden har taget tabletterne korrekt i de 7 dage op til forglemmelsen, er det ikke nødvendigt at tage yderligere svangerskabsforebyggende forholdsregler. Hvis det modsatte er tilfældet, eller hvis kvinden har glemt mere end én tablet, bør hun rådes til at tage yderligere svangerskabsforebyggende forholdsregler i de næste 7 dage.

• Uge 3

Risikoen for nedsat virkning er stor på grund af den kommende tabletpause. Det er dog stadig muligt at forhindre nedsat svangerskabsforebyggende virkning ved at justere tabletindtagelsen. Hvis kvinden følger én af følgende fremgangsmåder, behøver hun derfor ikke at tage yderligere svangerskabsforebyggende forholdsregler, forudsat at hun har taget alle tabletter korrekt i de 7 dage op til den første glemte tablet. I modsat fald bør kvinden rådes til at følge den første af de to fremgangsmåder og samtidig anvende en anden svangerskabsforebyggende metode i de næste 7 dage:

1. Kvinden bør tage den sidste glemte tablet, så snart hun kommer i tanker om det, også selvom det betyder, at hun skal tage to tabletter samtidigt. Herefter fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Hun skal starte på det næste blisterkort, så snart hun er færdig med det aktuelle blisterkort, dvs. uden at holde pause mellem blisterkortene. Kvinden får sandsynligvis ikke blødning før i slutningen af det andet blisterkort, men hun kan få pletblødning eller gennembrudsblødning på de dage, hun tager tabletter.

2. En anden mulighed er at undlade at tage flere tabletter fra det aktuelle blisterkort. Kvinden skal i så tilfælde holde en tabletpause på 7 dage, inklusive de dage, hvor hun glemte at tage en tablet, og herefter fortsætte til næste blisterkort.

Hvis kvinden har glemt at tage flere tabletter og efterfølgende ikke får menstruation i den første normale tabletfrie periode, bør muligheden for graviditet tages i betragtning.

Forholdsregler i tilfælde af gastrointestinale forstyrrelser

I tilfælde af svære gastrointestinale forstyrrelser (opkastning eller diarré) kan absorptionen af de aktive stoffer være ufuldstændig, og der bør tages yderligere svangerskabsforebyggende forholdsregler.

Hvis kvinden får opkastning eller svær diarré inden for 3-4 timer, efter hun har taget en tablet, bør hun tage en ny tablet så hurtigt som muligt. Den nye tablet skal om muligt tages senest 12 timer efter det sædvanlige tidspunkt for tabletindtagelsen. Hvis der går mere end 12 timer, bør kvinden følge reglerne vedrørende glemte tabletter. Hvis kvinden ikke ønsker at ændre sin normale tabletindtagelse, skal hun tage de ekstra tabletter fra et andet blisterkort.

Fremskyndelse eller udskydelse af menstruationen

Hvis kvinden ønsker at udskyde menstruationen, skal hun fortsætte direkte til næste blisterkort uden at holde en tabletpause. Menstruationen kan udskydes så længe som ønsket, dog ikke længere end til slutningen af det andet blisterkort. Kvinden kan i denne periode få gennembrudsblødning eller pletblødning. Efter den næste sædvanlige 7-dages tabletpause fortsætter kvinden med at tage Leverette 21 tabletterne som sædvanligt.

Hvis kvinden ønsker at ændre startdagen for sin menstruation til en anden ugedag, kan hun rådes til at afkorte den næste tabletpause med så mange dage, som hun ønsker. Jo kortere tabletpausen er, jo større er risikoen for, at hun ikke får nogen menstruationen og vil få gennembrudsblødning eller pletblødning i løbet af det næste blisterkort (ligesom ved udskydelse af menstruationen).

**4.3 Kontraindikationer**

Hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen bør ikke anvendes i følgende situationer. Hvis en af situationerne opstår for første gang, mens kvinden bruger hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, bør præparatet straks seponeres.

* Tilstedeværelse af eller risiko for venøs tromboemboli (VTE)
* Venøs tromboemboli – nuværende VTE (behandlet med antikoagulantia) eller VTE i anamnesen (f.eks. dyb venetrombose [DVT] eller lungeemboli [PE])
* Kendt arvelig eller erhvervet disposition for venøs tromboemboli, f.eks. APC-resistens (herunder faktor V Leiden), antitrombin III-mangel, protein C-mangel, protein S-mangel
* Større operation med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4)
* En høj risiko for venøs tromboemboli pga. tilstedeværelse af flere risikofaktorer (se pkt. 4.4)
* Tilstedeværelse af eller risiko for arteriel tromboemboli (ATE)
* Arteriel tromboemboli – nuværende arteriel tromboemboli, tidligere arteriel tromboemboli (f.eks. myokardieinfarkt) eller prodromale tilstande (f.eks. angina pectoris)
* Cerebrovaskulær sygdom – aktuel apopleksi, tidligere apopleksi eller prodromalsymptomer (f.eks. transitorisk iskæmisk attak, TIA)
* Kendt arvelig eller erhvervet disposition for arteriel tromboemboli, såsom hyperhomocysteinæmi og antifosfolipid-antistoffer (anticardiolipin-antistoffer, lupus antikoagulans)
* Migræne med fokale neurologiske symptomer i anamnesen
* En høj risiko for arteriel tromboemboli pga. tilstedeværelse af flere risikofaktorer (se pkt. 4.4) eller pga. tilstedeværelse af én alvorlig risikofaktor, såsom:
* diabetes mellitus med vaskulære symptomer
* svær hypertension
* svær dyslipoproteinæmi
* Nuværende eller tidligere svær leversygdom, forudsat at leverfunktionsværdierne ikke er normaliseret.
* Nuværende eller tidligere levertumorer (benigne eller maligne).
* Kendte eller formodede kønshormonfølsomme maligniteter (f.eks. i genitalia eller mammae).
* Udiagnosticeret vaginalblødning.
* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Leverette 21 er kontraindiceret til samtidig brug sammen med lægemidler, der indeholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir, lægemidler der indeholder glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**Advarsler**

Hvis en eller flere af nedenstående tilstande eller risikofaktorer er til stede, bør det drøftes med kvinden, hvorvidt det er hensigtsmæssigt at anvende Leverette 21.

Kvinden bør informeres om, at hun bør kontakte lægen, hvis en af disse tilstande eller risikofaktorer bliver værre eller indtræder for første gang, med henblik på at træffe beslutning om, hvorvidt Leverette 21 bør seponeres.

**Risiko for venøs tromboemboli (VTE)**

Anvendelse af et kombineret hormonelt præventionsmiddel øger risikoen for venøs tromboemboli (VTE) sammenlignet med ingen anvendelse. **Præparater, der indeholder levonorgestrel, såsom Leverette 21, norgestimat eller norethisteron, er forbundet med den laveste risiko for VTE. Der bør først træffes beslutning vedrørende brug af Leverette 21 efter en samtale med kvinden, hvor det tilsikres, at hun forstår risikoen for VTE med Leverette 21, hvordan hendes aktuelle risikofaktorer påvirker denne risiko, og at risikoen for VTE er størst i det første år, hvor præparatet anvendes. Der er også nogen evidens for, at risikoen øges, når behandling med et kombineret hormonelt præventionsmiddel genstartes efter en pause på 4 uger eller mere.**

Blandt kvinder, der ikke bruger et hormonelt præventionsmiddel af kombinationstypen, og som ikke er gravide, vil ca. 2 ud af 10.000 udvikle en VTE i løbet af ét år.

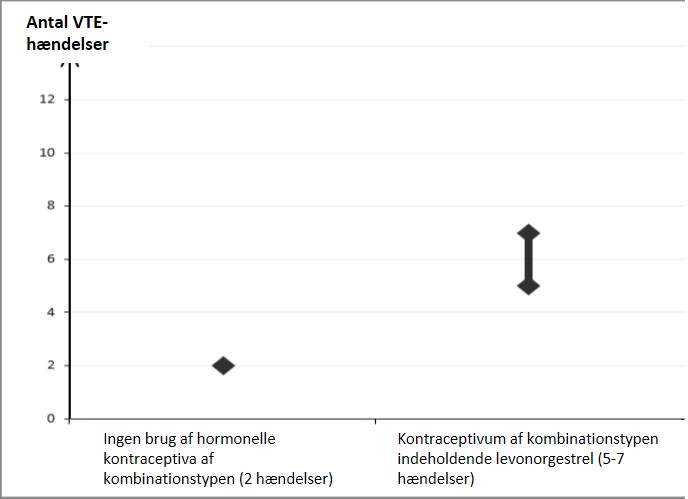
Risikoen kan imidlertidig være meget større hos den enkelte kvinde, afhængigt af hendes underliggende risikofaktorer (se nedenfor).

Det vurderes, at ud af 10.000 kvinder, der bruger et kombineret hormonelt præventionsmiddel, som indeholder levonorgestrel, vil ca. 6[[1]](#footnote-1) kvinder udvikle en VTE i løbet af ét år.

Antal VTE’er pr. år er lavere end det forventede antal hos kvinder under graviditet eller post partum-perioden.

VTE kan være dødelig i 1-2 % af tilfældene.

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



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

**Risikofaktorer for VTE**

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

Leverette 21 er kontraindiceret hvis en kvinde har flere risikofaktorer, som giver hende en høj risiko for venetrombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinde har mere end én risikofaktor, er det muligt, at stigningen i risiko er højere end summen af de individuelle faktorer – i så tilfælde bør hendes samlede risiko for VTE tages i betragtning. Et kombineret hormonelt præventionsmiddel bør ikke ordineres, hvis balancen mellem fordele og risici anses for at være negativ (se pkt. 4.3).

**Tabel: Risikofaktorer for VTE**

|  |  |
| --- | --- |
| **Risikofaktor** | **Kommentar** |
| Adipositas (BMI over 30 kg/m2) | Risikoen stiger væsentligt med øget BMI.  Især vigtigt at tage hensyn til, hvis der også er andre risikofaktorer til stede. |
| Langvarig immobilisering, større operation, operation i ben eller bækken, neurokirurgi eller større traume  Bemærk: Midlertidig immobilisering, herunder flyrejse > 4 timer, kan også udgøre en risikofaktor for VTE, især hos kvinder med andre risikofaktorer. | I disse situationer tilrådes det at seponere p-pillerne (i tilfælde med elektiv kirurgi mindst fire uger før) og ikke anvendelsen før to uger efter fuldstændig remobilisering. Der bør anvendes en anden præventionsmetode for at undgå uønsket graviditet.  Antitrombotisk behandling bør overvejes, hvis Leverette 21 ikke er blevet seponeret på forhånd. |
| Positiv familieanamnese (venøs tromboemboli hos en søskende eller forælder, især i en relativt ung alder, f.eks. før 50 år). | Ved mistanke om arvelig disposition bør kvinden henvises til en specialist med henblik på rådgivning, inden der træffes beslutning om anvendelse af et kombineret hormonelt præventionsmiddel. |
| Andre helbredstilstande forbundet med VTE | Cancer, systemisk lupus erythematosus, hæmolytisk uræmisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsygdom (Crohns sygdom eller ulcerøs colitis) og seglcellesygdom. |
| Stigende alder | Især over 35 år. |

Der er ikke konsensus om, hvorvidt åreknuder og overfladisk tromboflebitis har indflydelse på forekomsten eller progressionen af venetrombose.

Den øgede risiko for tromboemboli i forbindelse med graviditet, og især i puerperiet på 6 uger skal tages i betragtning (se pkt. 4.6).

**Symptomer på VTE (dyb venetrombose og lungeemboli)**

Kvinden skal informeres om at søge akut lægehjælp i tilfælde af symptomer og fortælle sundhedspersonalet, at hun tager et kombineret hormonelt præventionsmiddel.

Symptomerne på dyb venetrombose (DVT) kan omfatte:

* unilateral hævelse af benet og/eller foden eller langs en vene i benet.
* smerte eller ømhed i benet, som kvinden eventuelt kun kan mærke, når hun står eller går.
* øget varme i det pågældende ben; rød eller misfarvet hud på benet.

Symptomerne på lungeemboli (PE) kan omfatte:

* pludseligt opstået uforklarlig stakåndethed eller hurtig vejrtrækning.
* pludseligt opstået hoste, som kan være forbundet med hæmoptyse.
* stærk smerte i brystet.
* svær ørhed eller svimmelhed.
* hurtige eller uregelmæssige hjerteslag.

Nogle af disse symptomer (f.eks. ”åndenød” og ”hoste”) er uspecifikke og kan misfortolkes som mere almindelig eller mindre alvorlige hændelse (f.eks. en luftvejsinfektion).

Andre tegn på vaskulær okklusion kan omfatte: pludseligt opstået smerte, hævelse og blålig misfarvning af en ekstremitet.

Hvis okklusionen forekommer i øjnene, kan symptomerne gå fra smertefri synsforstyrrelser til senere synstab. Undertiden forekommer synstab næsten øjeblikkeligt.

**Risiko for arteriel tromboemboli (ATE)**

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

**Risikofaktorer for ATE**

Risikoen for arterielle tromboemboliske komplikationer eller en cerebrovaskulær hændelse hos kvinder, der bruger hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen stiger hos kvinder med risikofaktorer (se tabel). Leverette 21 er kontraindiceret hos kvinder med én alvorlig eller flere risikofaktorer for ATE, som giver hende en høj risiko for arteriel trombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinde har mere end én risikofaktor, er det muligt, at stigningen i risiko er højere end summen af de individuelle faktorer – i så tilfælde bør hendes samlede risiko tages i betragtning. Et kombineret hormonelt præventionsmiddel bør ikke ordineres, hvis balancen mellem fordele og risici anses for at være negativ (se pkt. 4.3).

**Tabel: Risikofaktorer for ATE**

|  |  |
| --- | --- |
| **Risikofaktor** | **Kommentar** |
| Stigende alder | Især over 35 år |
| Rygning | Kvinden bør rådes til ikke at ryge, hvis hun ønsker at bruge et kombineret hormonelt præventionsmiddel. Kvinder over 35 år, der fortsætter med at ryge, bør på det kraftigste tilrådes at bruge en anden præventionsmetode. |
| Hypertension |  |
| Fedme (BMI over 30 kg/m2) | Risikoen stiger væsentligt med stigningen i BMI.  Især vigtigt hos kvinder med yderligere risikofaktorer. |
| Positiv familieanamnese (arteriel tromboemboli hos en søskende eller forældre, især i en relativt tidlig alder, eksempelvis under 50 år) | Ved mistanke om arvelig disposition bør kvinden henvises til en specialist med henblik på rådgivning, inden der træffes beslutning om brug af et kombineret hormonelt præventionsmiddel. |
| Migræne | En øget anfaldsfrekvens eller sværere migræneanfald (som kan være prodromalsymptomer på en cerebrovaskulær hændelse) i forbindelse med brug af et kombineret hormonelt præventionsmiddel kan være grund til øjeblikkelig seponering. |
| Andre helbredstilstande, der er forbundet med uønskede vaskulære hændelser | Diabetes mellitus, hyperhomocysteinæmi, hjerteklapsygdom og atrieflimren, dyslipoproteinæmi og systemisk lupus erythematosus. |

**Symptomer på ATE**

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

Symptomerne på en cerebrovaskulær hændelse kan omfatte:

* pludseligt opstået følelsesløshed eller svaghed i ansigtet, armen eller benet, især i den ene side af kroppen.
* pludseligt opstået gangbesvær, svimmelhed, tab af balance eller koordination.
* pludseligt opstået forvirring, tale- eller forståelsesbesvær.
* pludseligt opstået synsbesvær på ét eller begge øjne.
* pludseligt opstået svær eller langvarig hovedpine uden kendt årsag.
* bevidsthedstab eller besvimelse med eller uden krampeanfald.

Forbigående symptomer indikerer, at hændelsen er et transitorisk iskæmisk attak (TIA).

Symptomer på myokardieinfarkt (MI) kan omfatte:

* smerte, ubehag, tryk, tyngdefornemmelse, en knugende fornemmelse eller oppustethed i brystet, armen eller under brystbenet.
* ubehag, der stråler ud til ryggen, kæben, halsen, armen, maven.
* mæthedsfølelse, fordøjelsesbesvær eller kvælningsfornemmelse.
* øget svedtendens, kvalme, opkastning eller svimmelhed.
* ekstrem svaghed, angst eller stakåndethed.
* hurtigt eller uregelmæssigt hjerteslag.

**Tumorer**

Der er rapporteret en øget risiko for cervixcancer hos langtidsbrugere af kombinations-p-piller i visse epidemiologiske undersøgelser, men der er uenighed om, i hvor høj grad dette resultat kan tilskrives vildledende faktorer som seksuel adfærd og andre faktorer, så som humant papilloma-virus (HPV).

En meta-analyse af 54 epidemiologiske studier har vist, at kvinder, at der er en let forøget relativ risiko (RR=1,24) for diagnosticering af bryst­cancer hos kvinder, der aktuelt tager kombinations-p-piller. Den forhøjede risiko forsvinder gradvist i løbet af 10 år efter ophør med p-piller af kombinationstypen. Da brystcancer forekommer sjældent hos kvinder under 40 år, er det forhøjede antal af bryst­cancer-diagnoser hos aktuelle og debuterende brugere af kombinations p-piller lille i forhold til den generelle risiko for brystcancer. Disse undersøgelser udviser ikke evidens for en årsagssammenhæng.

Det observerede mønster på en øget risiko kan skyldes en tidligere diagnosticering af brystcancer hos p-pillebrugerne, de biolo­gis­ke virkninger af p-piller eller en kombination af begge. De tilfælde af brystcancer, der er diagnosticeret hos faste brugere, har tendens til at være klinisk mindre avancerede end de cancertilfælde, der blev diagnosticeret hos ikke-brugere.

Der er i sjældne tilfælde indberettet benigne levertumorer, og endnu sjældnere maligne levertumorer hos brugere af p-piller af kombinationstypen. I enkeltstående tilfælde har disse tumorer medført livstruende intraabdominal blødning. Hvis der hos brugere af kombinations p-piller optræder stærke smerter i det øvre abdomen, forstørret lever eller tegn på intra-abdominal blødning bør levertumorer inddrages i differentialdiagnosen.

**Andre tilstande**

Kvinder med hypertriglyceridæmi eller familiær disposition herfor kan have en øget risiko for pancreatitis ved brug af p-piller af kombinationstypen.

Selvom der er set små stigninger i blodtrykket hos mange kvinder, som tager p-piller af kombinationstypen, er klinisk relevante stigninger sjældne. Kun i disse sjældne tilfælde er det nødvendigt at seponere p-piller af kombinationstypen. . Hvis konstant forhøjede blodtryksværdier eller et betydeligt forhøjet blodtryk under brug af kombinations-p-piller ved i forvejen eksisterende hypertension ikke responderer tilstrækkeligt på antihypertensiv behandling, bør kombinations-p-pillerne seponeres. Brugen af kombinations-p-piller kan genoptages, hvis der kan opnås normale blodtryksværdier ved antihypertensiv behandling.

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

Eksogene østrogener kan inducere eller forværre symptomer på hereditært og erhvervet

angioødem.

Akutte eller kroniske forstyrrelser i leverfunktionen kan nødvendiggøre seponering af p-piller af kombinationstypen, indtil leverfunktionsværdierne er normaliseret. P-piller af kombinationstypen skal seponeres i tilfælde af recidiv af kolestatisk gulsot og/eller kolestaserelateret pruritus, som indtrådte under tidligere graviditet eller brug af kønshormoner.

Selvom p-piller af kombinationstypen kan påvirke den perifere insulinresistens og glucosetoleransen, er der ingen evidens for, at det er nødvendigt at ændre det terapeutiske regime hos diabetikere, som bruger p-piller af kombinationstypen med en lav dosis (indeholdende < 0,05 mg ethinylestradiol). Diabetikere bør dog føges nøje, især i den første tid, hvor de tager p-piller af kombinationstypen.

En forværring af endogen depression, epilepsi, Crohns sygdom og af ulcerøs colitis er blevet indberettet under anvendelse af p-piller af kombinationstypen.

Chloasma kan i særdeleshed forekomme, især hos kvinder med chloasma gravidarum i anamnesen. Kvinder med tendens til chloasma bør undgå sollys og ultraviolet stråling, når de tager p-piller af kombinationstypen.

Nedtrykthed og depression er velkendte bivirkninger ved hormonelle præventionsmidler (se pkt. 4.8). Depression kan være en alvorlig tilstand og udgør en risikofaktor for selvmordsadfærd og selvmord. Kvinder bør rådes til at søge læge, hvis de oplever humørændringer og depressive symptomer, herunder kort tid efter behandlingsstart.

**Lægeundersøgelse/konsultation**

En komplet anamnese (herunder familieanamnese) skal indhentes, og graviditet skal udelukkes inden opstart eller genoptagelse af behandling med Leverette 21. Blodtrykket skal måles og en fysisk undersøgelse skal foretages på baggrund af kontraindikationerne (se pkt. 4.3) og advarslerne (se pkt. 4.4). Det er vigtigt at gøre kvinden opmærksom på oplysningerne om venøs og arteriel trombose, herunder risikoen ved Leverette 21 sammenlignet med andre hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, symptomerne på VTE og ATE, de kendte risikofaktorer, samt hvad der skal gøres, hvis der opstår mistanke om en trombose. Kvinden skal også informeres om at læse indlægssedlen omhyggeligt og at overholde den vejledning, der gives deri. Undersøgelsernes hyppighed og art skal baseres på etablerede retningslinjer i praksis og tilpasses den enkelte kvinde.

Kvinder bør oplyses om, at hormonelle præventionsmidler ikke beskytter mod hiv-infektioner (aids) og andre seksuelt overførte sygdomme.

**Nedsat virkning**

Den svangerskabsforebyggende virkning af Leverette 21 kan være nedsat

* i tilfælde af glemte tabletter (se pkt. 4.2).
* i tilfælde af gastrointestinale forstyrrelser (se pkt. 4.2).
* ved samtidig indtagelse af visse andre lægemidler (se pkt. 4.5).

**Nedsat cykluskontrol**

Uregelmæssig blødning (pletblødning eller gennembrudsblødning) kan forekomme i forbindelse med brug af p-piller af kombinationstypen, især i de første måneder. Det er derfor ikke relevant at vurdere eventuel uregelmæssig blødning, før kvinden har gennemgået en tilpasningsperiode på ca. 3 cyklusser.

Hvis blødningsforstyrrelser varer ved eller indtræder efter tidligere regelmæssige cyklusser, bør ikke-hormonelle årsager overvejes, og der bør tages relevante diagnostiske forholdsregler for at udelukke malignitet eller graviditet. Det kan omfatte udskrabning.

Nogle kvinder får ikke menstruationsblødning i tabletpausen. Hvis p-pillerne af kombinationstypen er taget i henhold til anvisningerne i pkt. 4.2, er det usandsynligt, at kvinden er gravid. Hvis p-pillerne af kombinationstypen imidlertid ikke taget i henhold til anvisningerne forud for den første udeblevne menstruationsblødning, eller hvis to menstruationsblødninger udebliver, skal graviditet udelukkes, før der fortsætte med p-pillerne.

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Bemærk: Ordinationsoplysningerne for alle samtidigt indgivne lægemidler skal altid kontrolleres for at identificere potentielle interaktioner.

**Andre lægemidlers indvirkning på Leverette 21**

Der kan forekomme interaktioner med lægemidler, der inducerer mikrosomale enzymer, hvilket kan medføre øget clearance af kønshormoner og nedsætte den kontraceptive virkning og/eller medføre gennembrudsblødning og/eller kontraceptivt svigt.

Behandling

Enzyminduktion kan allerede ses efter nogle få dages behandling. Maksimal enzyminduktion ses generelt inden for få uger. Enzyminduktionen kan vare ved i cirka 4 uger efter ophør af behandling med lægemidlet.

*Korttidsbehandling*

Kvinder i behandling med enzyminducerende lægemidler bør midlertidigt anvende en barrieremetode eller en anden form for prævention som supplement til p-pillerne af kombinationstypen. Barrieremetoden skal anvendes, så længe det samtidigt indgivne lægemiddel anvendes, og i 28 dage efter seponering.

Hvis kvinden stadig er i behandling med lægemidlet ved afslutningen af blisterkortet, skal hun fortsætte til det næste blisterkort med det samme uden at holde den sædvanlige tabletfrie pause.

*Langtidsbehandling*

Kvinder, der er i langtidsbehandling med enzyminducerende aktive stoffer, bør anvende en anden pålidelig, ikke-hormonel præventionsmetode.

Følgende interaktioner er beskrevet i litteraturen.

*Stoffer, der øger clearance af p-piller af kombinationstypen (nedsat virkning af p-piller af kombinationstypen ved enzyminduktion), f.eks.*

Barbiturater, bosentan, carbamazepin, phenytoin, primidon, rifampicin og hiv-lægemidlerne ritonavir, nevirapin og efavirenz og muligvis også felbamat, griseofulvin, oxcarbazepin, topiramat og præparater, der indeholder naturlægemidlet perikon (*Hypericum perforatum*).

*Stoffer med variabel virkning på clearance af p-piller af kombinationstypen*

Mange HIV/HCV-proteasehæmmere og ikke-nucleoside reverse transkriptasehæmmere (NNRTI) kan, når de gives sammen med p-piller, øge eller nedsætte plasmakoncentrationerne af østrogen eller progestin. Disse ændringer kan være klinisk relevante i nogle tilfælde.

Derfor bør produktresuméet for samtidigt indgivne hiv-/hcv-lægemidler gennemgås for at identificere potentielle interaktioner og eventuelt tilknyttede anbefalinger. I tvivlstilfælde skal kvinder, der får behandling med proteasehæmmere eller non-nukleosid revers transkriptasehæmmere, anvende supplerende barrieremetode.

*Stoffer, der nedsætter clearance af p-piller af kombinationstypen (enzymhæmmere)*

Den kliniske relevans af potentielle interaktioner med enzymhæmmere er ikke klarlagt.

Samtidig administration af stærke CYP3A4-hæmmere kan øge plasmakoncentrationerne af østrogen eller progestin eller begge.

Etoricoxib i doser på 60 til 120 mg/dag har vist sig at øge plasmakoncentrationerne af ethinylestradiol hhv. 1,4 til 1,6 gange ved samtidig administration af et hormonelt præventionsmiddel af kombinationstypen, der indeholder 0,035 mg ethinylestradiol.

**Indvirkningen af Leverette 21 på andre lægemidler**

P-piller kan påvirke metabolismen af visse andre aktive stoffer. Som følge heraf kan plasma- og vævskoncentrationen enten stige (f.eks. ciclosporin) eller falde (f.eks. lamotrigin).

Kliniske data tyder på, at ethinylestradiol hæmmer clearance af CYP1A2-substrater, hvilket medfører en svag (f.eks. theophyllin) eller en moderat (f.eks. tizanidin) stigning i deres plasmakoncentration.

**Farmakodynamiske interaktioner**

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

(se pkt. 4.3).

Derfor bør brugere af Leverette 21 skifte til en anden præventionsmetode (f.eks. præventionsmidler der kun indeholder gestagen, eller ikke-hormonel metoder), inden de starter med disse lægemiddelregimer. Brugen af Leverette 21 kan genoptages 2 uger efter seponering af disse lægemiddelregimer.

**Laboratorieprøver**

Kontraceptive steroider kan påvirke resultaterne af visse laboratorieprøver, herunder biokemiske parametre for lever-, thyroidea-, binyre- og nyrefunktionen, plasmaniveauet af (transport)proteiner (f.eks. kortikosteroidbindende globulin og lipid-/lipoproteinfraktioner), parametre for kulhydratmetabolismen og parametre for koagulation og fibrinolyse. Ændringerne forbliver generelt inden for laboratoriets normalområde.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Leverette 21 er ikke indiceret til brug under graviditet.

Hvis en kvinde bliver gravid, mens hun bruger Leverette 21, skal hun straks stoppe med at tage tabletterne.

Omfattende epidemiologiske undersøgelser har imidlertid hverken påvist øget risiko for misdannelser hos børn født af kvinder, der tog kombinations p-piller før graviditeten eller teratogen virkning ved utilsigtet indtagelse af kombinations p-piller tidligt i graviditeten.

Den øgede risiko for VTE i postpartumperioden skal tages i betragtning når behandling af Leverette 21 genoptages (pkt. 4.2 og 4.4).

Amning

P-piller kan påvirke amningen, idet de kan nedsætte mængden modermælk og ændre mælkens sammensætning. Derfor bør kvinder, der ammer, generelt frarådes at bruge p-piller af kombinationstypen, indtil barnet er blevet afvænnet. Der kan udskilles små mængder af kontraceptive steroider og/eller deres metabolitter i modermælken. Disse mængder kan påvirke barnet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Leverette 21 påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Der er set følgende bivirkninger ved brug af p-piller af kombinationstypen, der indeholder ethinylestradiol/levonorgestrel:

| Organsystem | Bivirkninger rapporteret i kliniske forsøg | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Almindelig  (≥ 1/100 til < 1/10) | Ikke almindelig  (≥ 1/1.000 til < 1/100) | Sjælden  (≥1/10.000 til < 1/1.000) | Ikke kendt  (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) |
| Øjne |  |  | Kontaktlinseintolerans |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme  Mavesmerter | Opkastning  Diarré |  |  |
| Immunsystemet |  |  | Overfølsomhed | Forværring af symptomer på hereditært og erhvervet angioødem |
| Undersøgelser | Vægtøgning |  | Vægttab |  |
| Metabolisme og ernæring |  | Væskeretention |  |  |
| Nervesystemet | Hovedpine | Migræne |  |  |
| Vaskulære sygdomme |  |  | Venøs tromboemboli (VTE)  Arteriel tromboemboli (ATE) |  |
| Psykiske forstyrrelser | Nedtrykthed  Humørforandringer | Nedsat libido | Øget libido |  |
| Det reproduktive system og mammae | Ømhed i brysterne  Brystsmerter | Brystforstørrelse | Brystudflåd  Vaginalt udflåd |  |
| Hud og subkutane væv |  | Udslæt  Urticaria | Erythema nodosum  Erythema multiforme |  |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der er set en øget risiko for arterielle og venøse trombotiske og tromboemboliske hændelser, herunder myokardieinfarkt, apopleksi, transitorisk iskæmisk attak, venetrombose og lungeemboli, hos kvinder, der bruger hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen. Dette er yderligere beskrevet i pkt. 4.4.

Bivirkninger med meget lav hyppighed eller med forsinkede symptomer, der vurderes at være relateret til gruppen af p-piller af kombinationstypen, er anført nedenfor (se også pkt. 4.3 og 4.4):

*Tumorer*

* Brystcancer bliver diagnosticeret en smule hyppigere hos brugere af p-piller af kombinationstypen. Da brystcancer er sjældent hos kvinder under 40 år, er det ekstra antal lavt i forhold til den samlede risiko for brystcancer. Det vides ikke, om der er en årsagssammenhæng med p-piller af kombinationstypen. For yderligere oplysninger, se pkt. 4.3 og 4.4.
* Levertumorer (benigne og maligne).

*Andre tilstande*

* Øget risiko for pancreatitis hos kvinder med hypertriglyceridæmi.
* Hypertension.
* Indtræden eller forværring af tilstande, hvor der ikke er entydig evidens for en sammenhæng med brug af p-piller af kombinationstypen: gulsot og/eller pruritus relateret til kolestase, galdesten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hæmolytisk uræmisk syndrom, Sydenhams chorea, herpes gestationis, otosklerose-relateret høretab.
* Leverfunktionsforstyrrelser.
* Ændringer i glucosetolerancen eller indvirkning på perifer insulinresistens.
* Crohns sygdom, ulcerøs colitis.
* Chloasma.

Interaktioner

Interaktioner mellem p-piller og andre lægemidler (enzymhæmmere) kan medføre gennembrudsblødning og/eller kontraceptivt svigt (se pkt. 4.5).

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er ikke rapporteret om alvorlige bivirkninger på grund af overdosering. Symptomerne på overdosering af p-piller af kombinationstypen kan omfatte: kvalme og opkastning; let vaginalblødning kan forekomme hos unge piger. Der findes ingen specifik antidot. Behandlingen bør være symptomatisk.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Progestogener og estrogener, faste kombinationer.

ATC-kode: G 03 AA 07.

Samlet Pearl-indeks (metodesvigt + patientsvigt): 0,59 (øvre tosidig 95 %-konfidensgrænse: 0,85).

Den kontraceptive virkning af p-piller af kombinationstypen er baseret på en interaktion mellem diverse faktorer. De vigtigste er ovulationshæmning og ændringer i livmoderslimhinden.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Ethinylestradiol

*Absorption*

Oralt administreret ethinylestradiol absorberes hurtigt og fuldstændigt.

Den maksimale serumkoncentration på ca. 100 pg/ml opnås i løbet af 1-1,5 time efter indtagelse af 30 mikrogram ethinylestradiol. I forbindelse med absorptionen og den hepatiske first pass-metabolisme bliver ethinylestradiol metaboliseret i udstrakt grad, hvilket resulterer i en gennemsnitlig oral biotilgængelighed på cirka 40-60 % (interindividuel variation).

*Fordeling*

Ethinylestradiol har en høj (cirka 98 %), men ikke-specifik binding til serumalbumin og inducerer en stigning i serumkoncentrationen af kønshormonbindende globulin (SHBG). Ethinylestradiols absolutte fordelingsvolumen er 5 l/kg.

*Biotransformation*

Ethinylestradiol gennemgår betydelig first pass-metabolisme i tarmen og leveren. Ethinylestradiol og dets oksidative metabolitter konjugeres primært med glucuronid eller sulfat. Den metaboliske clearancehastighed er cirka 2,3-7 ml/min/kg.

*In vitro* er ethinylestradiol en reversibel hæmmer af CYP2C19, CYP1A1 og CYP1A2 og en mekanismebaseret hæmmer af CYP3A4/5, CYP2C8 og CYP2J2.

*Elimination*

Serumniveauet af ethinylestradiol falder i to faser, der er kendetegnet ved en halveringstid på hhv. cirka 1-2 timer og 20 timer. Ethinylestradiol udskilles ikke i uomdannet form. Dets metabolitter udskilles via urin og galde i forholdet 4:6. Eliminationshalveringstiden er cirka 1 dag.

*Steady state*

Serumkoncentrationen af ethinylestradiol stiger cirka 40 % efter kontinuerlig brug af tabletter, der indeholder 150 mikrogram levonorgestrel og 30 mikrogram ethinylestradiol. Som følge af den varierende halveringstid i den terminale plasmaclearancefase og den daglige administration, opnås der steady state-forhold efter cirka 5 daglige administrationer.

Levonorgestrel

*Absorption*

Oralt administreret levonorgestrel absorberes hurtigt og fuldstændigt. Den maksimale serumkoncentration på cirka 3 ng/ml opnås cirka 1 time efter indtagelse af 150 mikrogram levonorgestrel. Levonorgestrel har en biotilgængelighed på næsten 100 % efter oral administration.

*Fordeling*

Levonorgestrel bindes til serumalbumin og til kønshormonbindende globulin (SHBG). Kun 1,5 % af den totale serumkoncentration af lægemidlet findes som frit steroid, ca. 65 % bindes specifikt til SHBG, og omkring 35 % bindes ikke-specifikt til albumin. Den ethinylestradiol-inducerede stigning i SHBG-koncentrationen påvirker den relative fordeling af levonorgestrel i forskellige proteinfraktioner. Induktionen af bindingsproteiner forårsager en stigning i den SHBG-bundne fraktion og et fald i den albuminbundne fraktion.

*Biotransformation*

Levonorgestrel metaboliseres fuldstændigt. Den vigtigste metaboliseringsvej er reduktion af Δ4-3-oxo-gruppen og hydroxylering på position 2α, 1β og 16β, efterfulgt af konjugering. Derudover er CYP3A4 involveret i den oksidative metabolisme af levonorgestrel, men *In vitro*-data tyder på, at denne metaboliseringsvej er mindre relevant end reduktion og konjugering. Den metaboliske clearancehastighed fra serum er cirka 1,0 ml/min./kg.

*Elimination*

Serumniveauet af levonorgestrel falder i to faser. Terminalfasen er kendetegnet ved en halveringstid på henholdsvis cirka 1 time og cirka 20 timer. Levonorgestrel metaboliseres, inden det udskilles. Dets metabolitter udskilles i urin og galde (fæces) i et forhold på cirka 1:1. Eliminationshalveringstiden for metabolitterne er cirka 1 dag.

*Steady state*

Ved kontinuerlig brug af Leverette 21 stiger serumniveauet af levonorgestrel til cirka det 4-dobbelte, og der opnås steady state-forhold i anden halvdel af behandlingscyklussen. Levonorgestrels farmakokinetik påvirkes af SHBG-niveauerne i serum, som stiger omkring 1,7 gange efter daglig indtagelse af p-piller af kombinationstypen, der indeholder estradiol. Dette medfører et fald i clearancehastigheden til omkring 0,7 ml/min/kg ved steady state.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data vedrørende ethinylestradiol og levonorgestrel fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktionstoksicitet viser ingen andre virkninger end dem, der kan forventes på baggrund af stoffernes hormonprofil. Det bør imidlertid tages i betragtning, at kønshormoner kan fremme væksten af visse hormonafhængige væv og tumorer.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Povidon

Crospovidon

Magnesiumstearat

Overtræk

Polyvinylalkohol, delvist hydrolyseret

Titandioxid (E171)

Macrogol

Talcum (E553b)

Jernoxid, gul (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterpakning med gennemtryksfolie af aluminium og PVC/PVDC-film.

Pakningsstørrelser: 1, 3, 6 og 13 blisterkort à 21 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Exeltis Healthcare S.L.

Avenida Miralcampo 7

Polígono Industrial Miralcampo

19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara

Spanien

**Repræsentant**

Exeltis Sverige AB

Strandvägen 7A

114 56 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

62326

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

26. juli 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

12. oktober 2023

1. Middelværdi 5-7 pr. 10.000 kvindeår baseret på en relativ risiko for hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, der indeholder levonorgestrel, versus ingen anvendelse på ca. 2,3-3,6 [↑](#footnote-ref-1)