

16. november 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Leverette 28, filmovertrukne tabletter**

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

31520

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Leverette 28

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

**21 gule filmovertrukne tabletter (aktive tabletter):**

150 mikrogram levonorgestrel og 30 mikrogramethinylestradiol.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: Hver tablet indeholder 84,32 mg lactosemonohydrat.

**7 hvide placebotabletter (inaktive tabletter):**

Tabletten indeholder ingen aktive stoffer.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: Hver tablet indeholder 89,50 mg lactose,

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukken tablet.

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

Placebotablet: Hvid, rund, med en diameter på 6 mm og en tykkelse på 3-4 mm cirka.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Svangerskabsforebyggelse.

I forbindelse med beslutningen om at ordinere Leverette 28 skal der tages hensyn til den enkelte kvindes aktuelle risikofaktorer, især risikofaktorer for venøs tromboemboli (VTE), samt til hvordan risikoen for VTE med Leverette 28 er sammenlignet med andre hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen (se pkt. 4.3 og 4.4).

**4.2 Dosering og administration**

Administration

Oral anvendelse.

Dosering

Sådan tages Leverette 28

Tabletterne skal tages i den rækkefølge, som er angivet på blisterkortet, hver dag på ca. samme tidspunkt. Der tages én tablet dagligt i 28 fortløbende dage. Hvert efterfølgende blisterkort påbegyndes efter 7 dage med indtagelse af placebotabletter. I denne placeboperiode vil der normalt indtræde en blødning. Blødningen starter sædvanligvis på anden- eller tredjedagen efter den sidste aktive tablet og er muligvis ikke ophørt, før næste blisterkort påbegyndes.

Sådan påbegyndes indtagelse af Leverette 28

* Ingen forudgående indtagelse af hormonelle kontraceptiva (inden for den sidste måned)

Tabletindtagelsen skal påbegyndes på dag 1 i kvindens naturlige cyklus (den første dag, hvor kvinden har en menstruationsblødning).

* Ved skift fra kombinerede hormonale kontraceptiva (p-piller af kombinationstypen, vaginalring eller transdermalt plaster):

Kvinden bør påbegynde Leverette 28 dagen efter den sidste aktive tablet (den sidste tablet, der indeholder det aktive stof) af hendes tidligere p-piller af kombinationstypen, men senest dagen efter den sædvanlige tabletfrie periode eller placeboperiode med hendes tidligere p-piller af kombinationstypen. Når kvinden har anvendt vaginalring eller transdermalt plaster, skal hun helst begynde på Leverette 28 på den dag, hvor vaginalringen eller plasteret bliver fjernet, og senest på dagen, hvor næste opsætning/påsættelse skulle have fundet sted.

* Ved skift fra gestagenpræparater (minipiller, injektion, implantat) eller et intrauterint indlæg, der frigiver gestagen (spiral).

Kvinden kan skifte fra minipiller på hvilken dag, det skal være (ved skift fra implantat eller intrauterint indlæg på den dag, det fjernes; ved skift fra injektion, når næste injektion skulle være givet), men bør i alle tilfælde rådes til at benytte en barrieremetode i de første 7 dage af tabletindtagelsen.

* Efter abort i første trimester

Kvinden kan påbegynde tabletindtagelsen straks. Gør hun det, er det ikke nødvendigt at tage yderligere svangerskabsforebyggende forholdsregler.

* Efter fødsel eller abort i andet trimester

Kvinden bør tilrådes at starte på dag 21 28 efter fødsel eller abort i 2. trimester. Starter hun senere, bør hun tilrådes at benytte en barrieremetode samtidig i de første 7 dage af tabletindtagelsen. Har hun imidlertid allerede haft samleje, bør graviditet udelukkes, før hun påbegynder tabletindtagelsen, eller hun skal afvente sin første menstruation.

For ammende kvinder, se pkt. 4.6.

Glemte tabletter

Glemte tabletter fra sidste række på blisterkortet er placebotabletter, og der kan derfor ses bort fra disse. De skal dog kasseres for at undgå utilsigtet forlængelse af placeboperioden.

Følgende råd gælder kun glemte aktive tabletter (række 1-3 på blisterkortet):

Hvis brugeren har glemt tabletindtagelse i **mindre end 12 timer,** nedsættes den kontraceptive beskyttelse ikke. Kvinden skal tage tabletten, så snart hun husker det, og de resterende tabletter tages som normalt.

Hvis hun har glemt tabletindtagelse i **mere end 12 timer,** kan den kontraceptive beskyttelse være nedsat. Håndtering af glemte tabletter kan styres ved hjælp af følgende to grundlæggende regler:

1. Tabletindtagelsen må aldrig afbrydes i mere end 7 dage.
2. Det kræver 7 dages uafbrudt tabletindtagelse at opnå tilstrækkelig suppression af hypothalamus-hypofyse-ovarie-aksen.

Således kan følgende råd gives i daglig praksis:

* Uge 1

Brugeren skal tage den sidste glemte tablet, så snart hun husker det, selv hvis det betyder, at hun skal tage 2 tabletter samtidigt. Herefter fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Samtidig bør der benyttes en barrieremetode, f.eks. et kondom, i de næste 7 dage. Hvis samleje har fundet sted i de forudgående 7 dage, bør muligheden for graviditet overvejes. Jo flere tabletter, der glemmes, og jo tættere dette sker på den månedlige placeboperiode, desto større er risikoen for graviditet.

* Uge 2

Brugeren skal tage den senest glemte tablet, så snart hun husker det, selv hvis det betyder, at hun skal tage 2 tabletter samtidigt. Herefter fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Under forudsætning af at tabletterne er taget korrekt i de 7 dage, der er gået forud for den glemte tablet, er det ikke nødvendigt at tage yderligere svangerskabsforebyggende forholdsregler. Hvis mere end 1 tablet er glemt, skal kvinden dog rådes til samtidig at anvende en anden svangerskabsforebyggende metode i 7 dage.

* Uge 3

Risikoen for nedsat sikkerhed er overhængende på grund af den kommende placeboperiode. Dog kan nedsat kontraceptiv beskyttelse forebygges ved at justere tabletindtagelsen. Ved at følge én af følgende to muligheder er det derfor ikke nødvendigt at tage yderligere svangerskabsforebyggende forholdsregler, forudsat at alle tabletter er taget korrekt i de 7 dage, der er gået forud for den glemte tablet. Hvis dette ikke er tilfældet, skal kvinden rådes til at følge den første af de to muligheder og samtidig anvende en anden svangerskabsforebyggende metode i de næste 7 dage.

1. Brugeren skal tage den sidste glemte tablet, så snart hun husker det, selv hvis det betyder, at hun skal tage 2 tabletter samtidigt. Herefter fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. De 7 placebotabletter fra den sidste række (placebotabletter) skal kasseres.

Hun begynder på det næste blisterkort straks efter at have taget den sidste tablet i det nuværende blisterkort, dvs. der er ingen pause mellem blisterkortene. Brugeren får sandsynligvis ikke blødning førend i slutningen af det andet blisterkort, men hun kan opleve at få pletblødning eller gennembrudsblødning på de dage, hun tager aktive tabletter.

1. Kvinden kan også rådes til ikke at tage flere aktive tabletter fra det nuværende blisterkort. I så fald skal hun tage tabletterne fra sidste række (placebotabletter) i op til 7 dage, inklusive de dage, hvor hun glemte at tage tabletter, og herefter fortsætte med det næste blisterkort.

Hvis kvinden har glemt tabletter og herefter ikke får nogen blødning i den første normale placeboperiode, bør muligheden for graviditet overvejes.

Forholdsregler i tilfælde af gastrointestinale lidelser

I tilfælde af alvorlige gastrointestinale lidelser (f.eks. opkastning eller diarré) kan absorptionen være ufuldstændig, og der bør tages yderligere forholdsregler med hensyn til prævention.

Hvis opkastning forekommer inden for 3 4 timer efter indtagelse af en tablet, bør en ny p-pille indtages så hurtigt som muligt. Den nye tablet skal om muligt tages inden for 12 timer efter det sædvanlige tidspunkt for tabletindtagelsen. Hvis der er gået mere end 12 timer, gælder forholdsreglerne angående glemte tabletter, som beskrevet under pkt. 4.2, ”Glemte tabletter”. Hvis kvinden ikke ønsker at ændre sin normale tabletindtagelse, er hun nødt til at tage den/de ekstra tabletter fra et andet blisterkort.

Sådan udskydes menstruationen

For at udskyde menstruationen bør kvinden fortsætte med et nyt blisterkort med Leverette 28 uden at tage placebotabletterne fra det nuværende blisterkort. Udskydelse af menstruationen kan fortsætte så længe som ønsket indtil slutningen af det andet blisterkort. Under udskydelsen kan kvinden opleve gennembrudsblødning eller pletblødning. Regelmæssig indtagelse af Leverette 28 genoptages efter placeboperioden.

For at ændre menstruationen til en anden ugedag, end den, kvinden er vant til med den nuværende tabletindtagelse, kan hun rådes til at forkorte den kommende placeboperiode med så mange dage, som ønskes. Jo kortere perioden er, jo større er risikoen for, at hun ikke får nogen blødning og vil få gennembrudsblødning eller pletblødning ved indtagelse af det næste blisterkort (hvilket også er tilfældet ved udskydelse af menstruationen).

Yderligere oplysninger om særlige populationer:

*Børn og unge*

Leverette 28 er kun indiceret efter menarchen.

*Geriatriske patienter*

Ikke relevant. Leverette 28 er ikke indiceret efter menopausen.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Leverette 28 er kontraindiceret til kvinder med alvorlig leversygdom (se pkt. 4.3).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Der er ikke gennemført specifikke studier hos patienter med nedsat nyrefunktion. De tilgængelige data giver ikke anledning til behandlingsændringer i denne patientgruppe.

**4.3 Kontraindikationer**

Hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen bør ikke anvendes under følgende forhold. Hvis et sådant forhold skulle opstå for første gang under brug af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, skal præparatet straks seponeres.

* + - Tilstedeværelse af eller risiko for venøs tromboemboli (VTE)
* Venøs tromboemboli – nuværende VTE (behandlet med antikoagulantia) eller tidligere (f.eks. dyb venetrombose [DVT] eller lungeemboli [PE])
* Kendt arvelig eller erhvervet disposition for venøs tromboemboli, f.eks. APC-resistens (herunder faktor V Leiden), antitrombin III-mangel, protein C-mangel, protein S-mangel
* Større operation med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4)
* En høj risiko for venøs tromboemboli pga. tilstedeværelse af flere risikofaktorer (se pkt. 4.4)
* Tilstedeværelse af eller risiko for arteriel tromboemboli (ATE)
* Arteriel tromboemboli – nuværende arteriel tromboemboli, tidligere arteriel tromboemboli (f.eks. myokardieinfarkt) eller prodromalsymptomer (f.eks. angina pectoris)
* Cerebrovaskulær sygdom – nuværende apopleksi, tidligere apopleksi eller prodromalsymptomer (f.eks. transitorisk iskæmisk attak, TIA)
* Kendt arvelig eller erhvervet disposition for arteriel tromboemboli, f.eks. hyperhomocysteinæmi og antifosfolipid-antistoffer (anticardiolipin-antistoffer, 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 mistænkte maligne tilstande, der er påvirket af kønshormonerne (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 28 er kontraindiceret ved samtidig brug af lægemidler, der indeholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, glecaprevir/pibrentasvir eller  
  sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se pkt.  4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**Advarsler**

Hvis nogle af nedenstående tilstande eller risikofaktorer er til stede, skal Leverette 28s egnethed drøftes med kvinden.

* I tilfælde af forværring eller første forekomst af en hvilken som helst af disse tilstande eller risikofaktorer skal kvinden informeres om at kontakte egen læge for at beslutte, om Leverette 28 bør seponeres.
* I tilfælde af mistænkt eller påvist venøs eller arteriel tromboemboli bør brugen af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen afbrydes. I tilfælde af påbegyndt antikoagulansbehandling bør der iværksættes anden passende prævention på grund af teratogeniciteten af antikoagulansbehandling (coumariner).
* Kredsløbsforstyrrelser

**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 28, norgestimat eller norethisteron, er forbundet med den laveste risiko for VTE. Beslutningen om at anvende Leverette 28 bør kun træffes efter en samtale med kvinden, så det sikres, at hun forstår risikoen for VTE med Leverette 28, hvordan hendes aktuelle risikofaktorer påvirker denne risiko, og at hendes risiko for VTE er størst i det første år, hvor produktet anvendes. Der er også nogen evidens for, at risikoen øges, når behandling med et kombineret hormonelt præventionsmiddel genstartes efter en pause på 4 uger eller mere.**

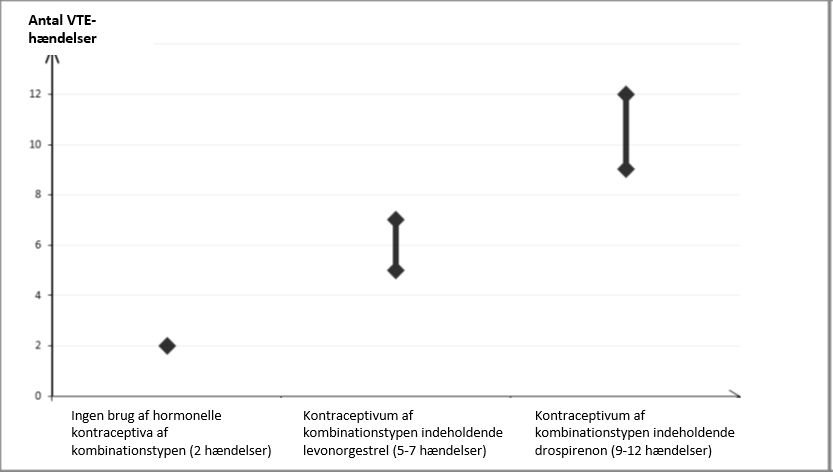
Blandt kvinder, der ikke bruger et kombineret hormonelt præventionsmiddel, og som ikke er gravide, vil ca. 2 ud af 10.000 udvikle en VTE i løbet af en periode på ét år. Risikoen kan imidlertid være meget større hos den enkelte kvinde, afhængigt af kvindens underliggende risikofaktorer (se nedenfor).

Det vurderes, at ud af 10.000 kvinder, der anvender et kombineret hormonelt præventionsmiddel, der indeholder levonorgestrel, vil ca. 61 kvinder udvikle en VTE i løbet af et år.

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

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

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



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

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

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 hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, kan stige væsentligt, hvis kvinden har yderligere risikofaktorer, især hvis der er flere risikofaktorer (se tabel).

Leverette 28 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 risikoen er højere end summen af de individuelle faktorer – i dette tilfælde skal hendes samlede risiko for VTE tages i betragtning. Et kombineret hormonelt præventionsmiddel bør ikke ordineres, hvis balancen mellem fordele og risici anses for at være negativ (se pkt. 4.3).

**Tabel: Risikofaktorer for VTE**

|  |  |
| --- | --- |
| **Risikofaktor** | **Kommentar** |
| Fedme (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, alle operationer 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 brugen af p-piller (i tilfælde med elektiv kirurgi mindst fire uger før) og ikke genoptage anvendelsen før to uger efter fuldstændig remobilisering. Der bør anvendes en anden præventionsmetode for at undgå uønsket graviditet.  Antitrombotisk behandling skal overvejes, hvis Leverette 28 ikke er blevet seponeret på forhånd. |
| Positiv familieanamnese (venøs tromboemboli hos en søskende eller en forælder, især i en relativt ung alder, f.eks. før 50 år). | Hvis der er formodning om en arvelig disposition, bør kvinden henvises til en specialist med henblik på rådgivning, inden der træffes beslutning om anvendelse af et kombineret hormonelt præventionsmiddel. |
| Andre helbredstilstande forbundet med VTE | Cancer, systemisk lupus erythematosus, hæmolytisk uræmisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsygdom (Crohns sygdom eller ulcerøs colitis) og seglcellesygdom. |
| Stigende alder | Især over 35 år. |

Der er ingen konsensus om den mulige rolle af varikøse vener og superficiel trombophlebitis på forekomsten eller progressionen af venetrombose.

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

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

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

Symptomer på dyb venetrombose (DVT) kan omfatte:

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

Symptomer på lungeemboli (PE) kan omfatte:

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

Nogle af disse symptomer (f.eks. "åndenød" og "hoste") er uspecifikke og kan misfortolkes som mere almindelige eller mindre alvorlige hændelser (f.eks. luftvejsinfektioner).

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

Hvis okklusionen forekommer i øjnene, kan symptomerne gå fra smertefri synsforstyrrelser til senere synstab. Synstab kan nogle gange forekomme næsten øjeblikkeligt.

**Risiko for arteriel tromboemboli (ATE)**

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

**Risikofaktorer for ATE**

Risikoen for arterielle tromboemboliske komplikationer eller for en cerebrovaskulær hændelse hos kvinder, der bruger hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, stiger hos kvinder med risikofaktorer (se tabel). Leverette 28 er kontraindiceret, hvis en kvinde har én alvorlig eller flere risikofaktorer for ATE, som giver hende en høj risiko for arteriel trombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinde har mere end én risikofaktor, er det muligt, at stigningen i risiko er højere end summen af de individuelle faktorer – i dette tilfælde skal hendes samlede risiko tages i betragtning. Et kombineret hormonelt præventionsmiddel bør ikke ordineres, hvis balancen mellem fordele og risici anses for at være negativ (se pkt. 4.3).

**Tabel: Risikofaktorer for ATE**

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

**Symptomer på ATE**

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

Symptomer på en cerebrovaskulær hændelse kan omfatte:

* pludseligt opstået følelsesløshed eller 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 et eller begge øjne;
* pludseligt opstået svær eller langvarig hovedpine uden kendt årsag;
* bevidsthedstab eller besvimelse med eller uden krampeanfald.

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

Symptomer på myokardieinfarkt (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;
* sveden, kvalme, opkastning eller svimmelhed;
* ekstrem svækkelse, angst eller åndenød;
* hurtige eller uregelmæssige hjerteslag.

**Tumorer**

I nogle epidemiologiske studier er der registreret en øget risiko for cervixcancer hos langtidsbrugere af p-piller af kombinationstypen, men der er stadig uenighed om, i hvilken udstrækning dette fund kan skyldes medvirkende årsager i forbindelse med seksualadfærd og andre faktorer som f.eks. humant papilloma virus (HPV).

En meta-analyse af 54 epidemiologiske studier har vist, at kvinder som bruger p-piller af kombinationstypen, har en let øget relativ risiko (RR = 1,24) for at få diagnosticeret brystcancer. Denne øgede risiko forsvinder gradvist i løbet af 10 år efter ophør med p-pillerne. Eftersom brystcancer forekommer sjældent hos kvinder under 40 år, er stigningen i antallet af diagnosticerede brystcancertilfælde hos nuværende og tidligere brugere af kombinations-p-piller lille i forhold til den samlede risiko for brystcancer. Disse studier fremsætter ikke bevis for en årsagssammenhæng.

Den øgede risiko kan skyldes en tidligere diagnosticering af brystcancer hos brugerne af kombinations-p-piller, de biologiske virkninger af kombinations-p-piller eller en kombination af begge. De diagnosticerede tilfælde af brystcancer hos brugere har en tendens til at være mindre klinisk fremskredne end de diagnosticerede tilfælde af brystcancer hos kvinder, der aldrig har anvendt p-piller af kombinationstypen.

Der er i sjældne tilfælde indberettet benigne levertumorer, og endnu sjældnere maligne levertumorer hos brugere af kombinations-p-piller. I isolerede tilfælde har disse tumorer medført livstruende, intraabdominale hæmoragier. En levertumor bør overvejes ved den differentielle diagnosticering, når der optræder stærke smerter i det øvre abdomen, ved leverforstørrelse eller ved tegn på intraabdominal hæmoragi hos kvinder, som anvender kombinations-p-piller.

**Andre tilstande**

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

Selvom der er indberettet små stigninger i blodtrykket hos mange kvinder, som tager kombinations-p-piller, er klinisk betydende stigninger sjældne. Kun i disse sjældne tilfælde er en øjeblikkelig seponering af kombinations-p-pillerne nødvendig. Hvis vedvarende forhøjede blodtryksværdier eller en signifikant stigning i blodtrykket ikke responderer adækvat på antihypertensiv behandling under brug af kombinations-p-piller hos kvinder med allerede eksisterende hypertension, skal anvendelsen af kombinations-p-piller ophøre. Hvor det skønnes hensigtsmæssigt, kan behandlingen med kombinations-p-piller genoptages, når normotensive værdier er opnået med antihypertensiv terapi.

Det er blevet indberettet, at følgende tilstande kan opstå eller blive forværret under både graviditet og brug af kombinations-p-piller, men beviset for en forbindelse med brug af kombinations-p-piller er utilstrækkelig: gulsot og/eller pruritus i forbindelse med kolestase; galdesten; porfyri; systemisk lupus erythematosus; hæmolytisk uræmisk syndrom; Sydenhams 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 kombinations-p-pillerne, indtil leverfunktionsværdierne normaliseres. Tilbagevendende forekomst af kolestatisk gulsot og/eller kolestaserelateret pruritus, som indtrådte under tidligere graviditet eller under tidligere brug af kønshormoner, nødvendiggør seponering af kombinations-p-pillerne.

Selvom kombinations-p-piller kan have en indvirkning på den perifere insulinresistens og glucosetoleransen, er der intet, der tyder på, at det er nødvendigt at ændre det terapeutiske regime hos diabetikere, som bruger kombinations-p-piller med en lav dosis (indeholdende < 0,05 mg ethinylestradiol). Diabetikere bør dog overvåges nøje under brug af kombinations-p-pille, især i starten.

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

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

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

**Lægeundersøgelse/konsultation**

En komplet anamnese (herunder familieanamnese) skal indhentes, og graviditet skal udelukkes inden opstart eller genoptagelse af behandling med Leverette 28. 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 28 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 om at overholde den vejledning, der gives deri. Undersøgelsernes hyppighed og art skal baseres på etablerede retningslinjer i praksis og tilpasses den enkelte kvinde.

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

**Nedsat virkning**

Leverette 28s kontraceptive virkning 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 anden medicin (se pkt. 4.5).

**Nedsat cykluskontrol**

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

Hvis blødningsuregelmæssighederne persisterer eller optræder efter tidligere regelmæssige cykler, bør ikke-hormonale årsager overvejes, og der bør tages adækvate, diagnostiske forholdsregler for at udelukke malignitet eller graviditet. Disse kan omfatte udskrabning.

Nogle kvinder får ikke menstruationsblødning i placeboperioden. Hvis kombinations-p-pillerne er indtaget i henhold til instruktionerne i pkt. 4.2, er det usandsynligt, at kvinden er gravid. Er kombinations-p-pillerne imidlertid ikke indtaget i henhold til instruktionerne forud for den første udeblevne menstruationsblødning, eller hvis to menstruationsblødninger udebliver, skal graviditet udelukkes, før der fortsættes med indtagelsen af kombinations-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: produktinformationen for alle samtidigt indgivne lægemidler skal altid kontrolleres for at identificere potentielle interaktioner.

*Farmakodynamiske interaktioner*

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

Derfor skal brugere af Leverette 28 skifte til en anden præventionsmetode (f.eks. kontraceptiva, der kun indeholder gestagen, eller ikke-hormonelle metoder), inden de begynder med disse lægemiddelregimer. Brugen af Leverette 28 kan genoptages 2 uger efter afslutning af disse lægemiddelregimer.

* Indvirkninger af andre lægemidler på Leverette 28

Der kan forekomme interaktioner med lægemidler, der inducerer mikrosomale leverenzymer, hvilket kan medføre øget clearance af kønshormoner og deraf følgende gennembrudsblødning og/eller kontraceptivt svigt.

Behandling

Enzyminduktion kan allerede ses efter nogle få dages behandling. Maksimal enzyminduktion ses normalt inden for få uger. Efter ophør af behandling med lægemidlet kan enzyminduktionen være opretholdt i omkring 4 uger.

*Korttidsbehandling*

Kvinder, der er i behandling med enzyminducerende lægemidler, bør midlertidigt benytte en barrieremetode eller anden præventionsmetode som supplement til p-pillerne. Barrieremetoden skal benyttes hele tiden, mens den samtidige behandling gennemføres, og i 28 dage efter dens ophør. Hvis lægemiddelbehandlingen strækker sig ud over afslutningen af de aktive tabletter i blisterkortet, skal kvinden kassere placebotabletterne og påbegynde det næste blisterkort med det samme.

*Langtidsbehandling*

Hos kvinder, der er i langtidsbehandling med leverenzyminducerende aktive stoffer, anbefales et andet pålideligt, ikke-hormonelt præventionsmiddel.

Følgende interaktioner er beskrevet i litteraturen.

*Stoffer, der øger clearance af p-piller (nedsat virkning af kombinations-p-piller 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 produkter, der indeholder naturlægemidlet perikon (*Hypericum perforatum*).

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

Mange kombinationer af hiv-proteasehæmmere og non-nukleosid revers transkriptasehæmmere, herunder kombinationer med hcv-hæmmere, kan øge eller reducere koncentrationerne af østrogen eller gestagener i plasma, når de administreres sammen med kombinations-p-piller. Nettoeffekten af disse ændringer kan i nogle tilfælde være klinisk relevant.

Derfor skal produktresuméet for samtidig indgivet hiv/hcv-medicin gennemgås for at identificere potentielle interaktioner og eventuelt relaterede anbefalinger. I tvivlstilfælde skal kvinder, der får behandling med proteasehæmmere eller non-nukleosid revers transkriptasehæmmere, anvende yderligere barriereprævention.

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

Den kliniske relevans af potentielle interaktioner med enzymhæmmere er endnu ukendt.

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

Etoricoxibdoser på 60‑120 mg/dag har vist sig at øge plasmakoncentrationerne af ethinylestradiol henholdsvis 1,4-1,6 gange, når de tages sammen med en et hormonelt kontraceptivum af kombinationstypen, der indeholder 0,035 mg ethinylestradiol.

* Leverette 28s virkning på andre lægemidler

P-piller kan påvirke metabolismen af visse andre aktive stoffer. Derfor kan plasma- og vævskoncentrationerne 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 stigning i plasmakoncentrationerne (f.eks. theophyllin) eller en moderat stigning i plasmakoncentrationerne (f.eks. tizanidin).

* Laboratorieprøver

Brugen af kontraceptive steroider kan have indvirkning på resultaterne af visse laboratorieprøver, herunder biokemiske parametre for lever-, thyroidea-, binyre- og nyrefunktionen, plasmaniveauerne af (transport)-proteiner, f.eks. kortikosteroid-bindende globulin og lipid/lipoprotein-fraktioner, parametrene for kulhydratmetabolismen og parametrene for koagulation og fibrinolyse. Ændringerne forbliver sædvanligvis inden for det normale laboratorieområde.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

*Graviditet*

Leverette 28 er ikke indiceret til brug under graviditet.

Hvis graviditet indtræder under brugen af Leverette 28, bør præparatet seponeres øjeblikkeligt.

Omfattende epidemiologiske undersøgelser har dog hverken vist øget risiko for fødselsdefekter hos børn født af kvinder, som anvendte kombinerede hormonelle kontraceptiva før graviditeten eller teratogen effekt ved utilsigtet anvendelse af p-piller tidligt i graviditeten.

Den øgede risiko for VTE i post partum-perioden skal tages i betragtning, når behandling med Leverette 28 genoptages (pkt. 4.2 og 4.4).

*Amning*

Amning kan påvirkes af p-piller, eftersom de kan nedsætte mængden og ændre sammensætningen af modermælken. Derfor bør anvendelse af p-piller generelt ikke anbefales, før den ammende kvinde har afvænnet barnet fuldstændigt. Små mængder af kontraceptive steroider og/eller deres metabolitter kan blive udskilt med mælken. Disse mængder kan påvirke barnet.

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

Ikke mærkning

Leverette 28 påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

***Resumé af sikkerhedsprofilen***

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger med Leverette 28 er kvalme, mavesmerter, vægtøgning, hovedpine, nedtrykthed, humørsvingninger, brystsmerter, brystømhed. Disse bivirkninger forekommer hos ≥ 1 % til ≤ 10 % af brugerne

Arteriel og venøs tromboemboli er alvorlige bivirkninger.

***Bivirkningstabel***

Der er set følgende bivirkninger ved brug af kombinations-p-piller indeholdende ethinylestradiol/levonorgestrel:

| **Organsystem** | **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 |  |  | Kontaktlinseintolerance |  |
| 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

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

Bivirkninger med meget lav hyppighed eller med forsinkede symptomer, der formodes at være forbundet med gruppen af kombinations-p-piller, er opført nedenfor (se også pkt. 4.3 og 4.4).

*Tumorer*

* Hyppigheden af diagnosticeret brystcancer er meget let forøget 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. Sammenhængen med brug af hormonale kontraceptiva af kombinationstypen er ukendt. 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
* Forekomst eller forværring af tilstande, hvor sammenhængen med hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen ikke er entydig: gulsot, og/eller pruritus relateret til kolestase; galdesten; porfyri; systemisk lupus erythematosus; hæmolytisk uræmisk syndrom; Sydenhams chorea; herpes gestationis; otosklerose-relateret nedsat hørelse
* Forstyrrelser af leverfunktionen
* Ændringer i glucosetolerancen eller indvirkning på perifer insulinresistens
* Crohns sygdom, colitis ulcerosa
* Chloasma

*Interaktioner*

Interaktioner mellem hormonale kontraceptiva og andre lægemidler kan medføre gennembrudsblødning og/eller manglende svangerskabsforebyggende effekt (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 har ikke været indberettet alvorlige, skadevoldende virkninger efter overdosering. Symptomer på overdosering af p-piller af kombinationstypen kan omfatte: kvalme og opkastning; let vaginalblødning kan forekomme hos unge piger. Der er ingen specifik antidot. Behandlingen bør være symptomatisk.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Progestogener og østrogener, 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 interaktionen mellem forskellige faktorer, hvoraf den vigtigste er hæmning af ovulationen og ændringer i cervikalslimhinden.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Ethinylestradiol

*Absorption*

Ved peroral indtagelse af ethinylestradiol absorberes det hurtigt og fuldstændigt. Maksimal serumkoncentration på ca. 100 pg/ml opnås inden for 1‑1,5 time efter indtagelse af 30 mikrogram ethinylestradiol. Under absorption og første leverpassage metaboliseres ethinylestradiol i udstrakt grad, hvilket medfører en gennemsnitlig oral biotilgængelighed på omkring 40-60 % (individuelle variationer).

*Fordeling*

Ethinylestradiol er højt (cirka 98 %), men non-specifikt bundet til serumalbumin og forårsager en stigning i serumkoncentrationen af SHBG. Ethinylestradiols absolutte fordelingsvolumen er 5 l/kg.

*Biotransformation*

Ethinylestradiol metaboliseres fuldstændigt (metabolisk plasmaclearance 5 ml/min/kg). De dannede metabolitter udskilles via urin (40 %) og via galde/fæces (60 %).

Ethinylestradiol er en reversibel CYP2C19-, CYP1A1- og CYP1A2-hæmmer *in vitro* og en mekanismebaseret CYP3A4/5-, CYP2C8- og CYP2J2-hæmmer.

*Elimination*

Ethinylestradiols serumniveauer aftager i 2 tempi med halveringstider på omkring henholdsvis 1-2 timer og 20 timer. Der udskilles ikke ethinylestradiol i uomdannet form. Dets metabolitter udskilles via urin og galde i forholdet 4:6. Eliminationshalveringstiden er cirka 1 dag.

*Steady state-forhold*

Serumkoncentrationen af ethinylestradiol stiger cirka 40 % efter kontinuerlig brug af tabletter indeholdende 150 mikrogram levonorgestrel og 30 mikrogram ethinylestradiol. Som følge af den variable halveringstid i den endelige elimineringsfase i serum og den daglige indtagelse opnås steady state-forhold efter cirka 5 daglige administrationer.

Levonorgestrel

*Absorption*

Ved peroral indtagelse af levonorgestrel bliver det hurtigt og fuldstændigt absorberet. Maksimal serumkoncentration på cirka 3‑4 ng/ml opnås ca. 1 time efter indtagelse af 150 mikrogram levonorgestrel. Levonorgestrel er næsten fuldstændig biotilgængeligt efter peroral administration.

*Fordeling*

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

*Biotransformation*

Levonorgestrel (LNG) metaboliseres i udstrakt grad. Metabolismen sker primært via reduktion af Δ4‑3‑oxo-gruppen og hydroxylering på position 2α, 1β og 16β, efterfulgt af konjugering. CYP3A4 er desuden involveret i den oxidative metabolisme af LNG, men *in vitro*-data tyder på, at dette er mindre relevant end reduktion og konjugering.

Clearanceraten fra serum er cirka 1,3‑1,6 ml/min/kg.

*Elimination*

Levonorgestrel-serumniveauet aftager i 2 tempi. Den sidste fase karakteriseres 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 forholdet 1:1 cirka. Eliminationshalveringstiden for metabolitterne er ca. 1 dag.

*Steady state*

Efter kontinuerlig brug af Leverette 28 stiger serumniveauerne af levonorgestrel omkring 4 gange og når steady state under anden halvdel af behandlingscyklussen. Levonorgestrels farmakokinetik påvirkes af SHBG-niveauerne i serum, som øges omkring 1,7 gange efter daglig indtagelse af p-piller af kombinationstypen indeholdende estradiol. Dette medfører et fald i clearanceraten til omkring 0,7 ml/min/kg ved steady state.

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 med i betragtning, at kønshormoner kan fremme væksten af visse hormonafhængige væv og tumorer.

**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 med i betragtning, at kønshormoner kan fremme væksten af visse hormonafhængige væv og tumorer.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

**Aktive filmovertrukne tabletter (gule):**

**Tabletkerne:**

Lactosemonohydrat

Povidon K30

Crospovidon type A

Magnesiumstearat

**Overtræk:**

Polyvinylalkohol, delvist hydrolyseret

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talcum (E553b)

Jernoxid, gul (E172)

**Filmovertrukne placebotabletter (hvide):**

**Tabletkerne:**

Lactose

Povidon K30

Magnesiumstearat

**Filmovertræk**:

Polyvinylalkohol, delvist hydrolyseret

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talcum (E553b)

**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**

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

Pakningsstørrelser:

1×21 + 7 filmovertrukne tabletter (21 aktive tabletter plus 7 placebotabletter)

3×21 + 7 filmovertrukne tabletter (21 aktive tabletter plus 7 placebotabletter)

6×21 + 7 filmovertrukne tabletter (21 aktive tabletter plus 7 placebotabletter)

13×21 + 7 filmovertrukne tabletter (21 aktive tabletter plus 7 placebotabletter)

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)**

61799

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

26. juli 2019 (Leverette 21)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

16. november 2023