

20. november 2023

PRODUKTRESUMÉ

for

Loette 28, filmovertrukne tabletter

0. D.SP.NR.
20044

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Loette 28

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hver aktiv tablet indeholder 100 mikrogram levonorgestrel og 20 mikrogram ethinylestradiol.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Aktive tabletter: Hver filmovertrukket tablet indeholder 39,8 mg lactosemonohydrat.

Inaktive tabletter: Hver filmovertrukket tablet indeholder 39,9 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Filmovertrukne tabletter

Aktive tabletter (21 tabletter)

Runde, lyserøde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med "W" præget på den ene side og "912" på den anden side.

Inaktive tabletter (7 tabletter)

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Svangerskabsforebyggelse.

4.2 Dosering og administration

Hvordan man tager Loette 28

Det er vigtigt, at tabletterne tages regelmæssigt i 28 på hinanden følgende dage for at opretholde den svangerskabsforebyggende virkning.

Tabletterne skal tages (hver dag på omtrent det samme tidspunkt med lidt vand efter behov) i den rækkefølge, der er angivet på pakningen. Der skal tages en tablet om dagen i 28 dage i træk. Den efterfølgende pakning påbegyndes dagen efter, at sidste pille i den foregående pakning blev taget. Mens de inaktive tabletter tages, kommer der en menstruationslignende blødning. Denne blødning starter normalt på 2. eller 3. dag, efter at indtagelsen af de inaktive tabletter er begyndt, og er ikke nødvendigvis afsluttet, før den næste pakning påbegyndes.

Hvordan man begynder med at tage Loette 28

Ingen forudgående brug af et hormonalt svangerskabsforebyggende middel (i den seneste måned)

Indtagelse af tabletter skal begynde på den første dag i kvindens normale cyklus (dvs. den første menstruationsdag). Det er tilladt at begynde på 2. – 7. dag, men i den første cyklus anbefales det, at der også anvendes anden prævention (som f.eks. kondom og et sæddræbende stof) i de første syv dage, hvor tabletterne tages.

Overgang fra en anden p-pille af kombinationstypen

Kvinden skal helst begynde at tage Loette 28 dagen efter, at hun har taget den sidste aktive tablet af den tidligere anvendte p-pille af kombinationstypen, men senest dagen efter den normale tabletfri pause eller periode med inaktive tabletter af den tidligere anvendte p-pille af kombinationstypen.

Overgang fra en metode udelukkende med gestagen (en minipille udelukkende med gestagen, indsprøjtning eller implantat)

Kvinden kan når som helst skifte fra en minipille udelukkende med gestagen og kan begynde med Loette 28 den følgende dag.

Kvinden skal begynde at tage Loette 28 dagen efter, at et implantat er blevet fjernet.

Anvendes injektion, startes dagen efter den næste injektion skulle være givet. I alle disse situationer rådes kvinden til også at anvende anden prævention i de første 7 dage, hun tager tabletterne.

Efter abort i de første 12 uger

Kvinden kan begynde med det samme. Når hun gør dette, er det ikke nødvendigt at træffe yderligere svangerskabsforebyggende forholdsregler.

Efter fødsel eller abort efter 12. uge

Eftersom perioden umiddelbart efter fødsel er forbundet med en øget risiko for tromboembolisme, bør man ikke begynde at tage p-piller før den 28. dag efter fødsel eller abort efter 12. uge. Kvinden bør rådes til også at anvende anden prævention i de første 7 dage, hvor hun tager tabletterne. Hvis hun imidlertid allerede har haft samleje, bør graviditet udelukkes, inden hun begynder at anvende p-piller af kombinationstypen, eller alternativt skal hun vente til første menstruation (se pkt. 4.4 og 4.6).

Glemte tabletter

Den svangerskabsforebyggende virkning kan være reduceret, hvis man glemmer tabletter, og specielt hvis de glemte tabletter strækker sig ud over perioden med inaktive tabletter. Hvis man glemmer aktive tabletter i den første uge af cyklus, og samleje har fundet sted i ugen inden tabletterne blev glemt, skal det tages under overvejelse, at graviditet kan være indtrådt.

- Hvis der er gået **mindre end 12 timer**, fra brugeren skulle have taget en aktiv tablet, skal tabletten tages, så snart hun husker det, og de næste tabletter skal tages på det sædvanlige tidspunkt.
- Hvis der er gået **mere end 12 timer**, fra brugeren skulle have taget en aktiv tablet, kan den svangerskabsforebyggende virkning være nedsat.
- Brugeren skal tage den sidst glemte tablet, så snart hun husker det, selv hvis dette betyder, at hun skal tage 2 tabletter på samme dag. Hun skal derefter fortsætte med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Endvidere skal der også anvendes anden prævention som f.eks. kondom i de følgende 7 dage.
- Hvis der er færre end 7 dage med aktive tabletter tilbage i den aktuelle pakning, skal den næste pakning påbegyndes dagen efter indtagelsen af den sidste aktive tablet, dvs. smid alle inaktive tabletter ud. Dette forhindrer en forlænget afbrydelse af tabletindtagelsen, hvilket ville forøge risikoen for ægløsning i utide. Det er ikke sandsynligt, at den menstruationslignende blødning vil indtræde før slutningen af den anden pakning, men brugeren kan risikere pletblødning og gennembrudsblødning på dage, hvor hun tager tabletter.
- Hvis der ikke indtræder blødning efter afslutningen af den anden pakning, skal muligheden for graviditet udelukkes, før kvinden fortsætter med at tage tabletter fra den næste pakning.
- Fejl ved indtagelsen af inaktive tabletter kan man se bort fra, forudsat at første aktive tablet fra den næste pakning tages på den korrekte dag.

I tilfælde af gastrointestinale forstyrrelser

I tilfælde af at der opstår fordøjelsesforstyrrelser inden for 4 timer efter tabletindtagelsen, som f.eks. opkastning eller alvorlig diaré, kan effekten af metoden forbigående mindskes på grund af reduceret hormonabsorption, og sådanne episoder skal behandles på samme måde som i det tilfælde, hvor en tablet er glemt i mindre end 12 timer. Den ekstra tablet skal tages fra en reservepakning. Hvis sådanne episoder opstår i flere dage, bør der anvendes en ikke-hormonal antikonceptionsmetode (kondom, sæddræbende middel, etc.), indtil starten på en ny blisterpakning.

Hvordan udskydes menstruationen

Hvis kvinden ønsker at udskyde en menstruation, skal hun fortsætte med en ny pakning Loette 28 uden at tage de inaktive tabletter. Denne forlængelse kan fortsættes så længe det ønskes indtil slutningen af den anden pakning. Under forlængelsen kan kvinden opleve gennembrudsblødning eller pletblødning.

Regelmæssig indtagelse af Loette 28 genoptages efter perioden med 7 dages inaktive tabletter.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning blev vurderet hos forsøgspersoner i alderen 18 år og derover.

4.3 Kontraindikationer

P-piller af kombinationstypen bør ikke anvendes af kvinder, som har nogle af de nedenstående tilstande.

Hvis en af disse tilstande opstår for første gang under p-pillebrug, skal lægemidlet straks seponeres.

- Nuværende eller tidligere venetrombose (dyb venetrombose, lungeemboli) eller andre lidelser forbundet med en øget risiko for tromboemboli som f.eks. trombogene valvulopatii og trombogene rytmeforstyrrelser (nuværende eller tidligere).
- Nuværende eller tidligere arteriel trombose (f.eks. myocardieinfarkt) eller prodromal tilstand (f.eks. angina pectoris og transitorisk cerebral iskæmi).
- Nuværende eller tidligere prodromer på trombose (f.eks. transitorisk cerebral iskæmi og angina pectoris).
- Nuværende eller tidligere cerebrovaskulær hændelse.
- Tilstedeværelse af alvorlig(e) eller flere risikofaktor(er) for venøs eller arteriel trombose kan også være en kontraindikation (se pkt. 4.4).
- Kendt carcinom i brystet eller mistanke herom.
- Kendt carcinom i endometriet eller mistanke herom eller anden østrogenafhængig neoplasia.
- Udiagnosticeret vaginal blødning.
- Nuværende eller tidligere svær leversygdom, hvor leverfunktionsværdierne ikke er normaliseret.
- Nuværende eller tidligere levertumorer (benigne eller maligne).
- Ukontrolleret hypertension.
- Diabetes mellitus forbundet med vaskulære problemer.
- Migræne med fokale neurologiske symptomer i anamnesen.
- Kendt graviditet eller mistanke herom.
- Overfølsomhed over for de aktive stoffer (levonorgestrel, ethinylestradiol) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Loette 28 er kontraindiceret ved samtidig brug af lægemidler, der indeholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Advarsler

Skulle en af nedenstående tilstande/risikofaktorer være til stede, skal fordelene ved p-pillebrug opvejes mod de mulige risici for den enkelte kvinde og diskuteres med kvinden, før hun beslutter sig for at tage p-piller. I tilfælde af forværring eller ved første forekomst af en af disse tilstande eller risikofaktorer skal kvinden kontakte sin læge. Lægen skal da beslutte, om brugen af p-piller af kombinationstypen skal ophøre.

Rygning øger risikoen for alvorlige kardiovaskulære bivirkninger af p-piller. Denne risiko stiger med alderen og omfanget af rygningen og er betydelig hos kvinder over 35 år. Alle kvinder, som anvender p-piller, bør stærkt frarådes at ryge. Andre svangerskabsforebyggende metoder bør overvejes til kvinder over 35 år, som ryger.

Brugen af p-piller af kombinationstypen er forbundet med øget risiko for flere alvorlige tilstande, herunder myokardieinfarkt, tromboembolisme, hjerneblødning, hepatisk

neoplasi, og hypertension. Risikoen for morbiditet og mortalitet stiger signifikant ved tilstedeværelsen af andre underliggende risikofaktorer som f.eks. hypertension, hyperlipidemi, overvægt og specielt diabetes med vaskulære komplikationer.

Kredsløbsslidelser

Epidemiologiske undersøgelser har vist, at forekomsten af venøse tromboembolier (VTE) hos brugere af oralt antikonceptivum med lavt østrogenindhold (<50 mikrogram ethinylestradiol) varierer mellem ca. 20 og 40 tilfælde per 100.000 kvindeår, men risikovurdering afhænger af gestagentypen. Til sammenligning er det 5 til 10 tilfælde per 100.000 kvindeår for ikke-brugere. Brug af enhver form for p-piller af kombinationstypen medfører øget risiko for VTE i forhold til ikke-brugere.

Den øgede risiko for venetrombose er størst i det allerførste år, hvor en kvinde tager p-piller af kombinationstypen. Den øgede risiko er imidlertid mindre end den risiko for VTE, der er forbundet med en graviditet, og som vurderes som 60 tilfælde per 100.000 graviditeter. VTE er dødeligt forløbende i 1-2 % af tilfældene.

Den samlede absolutte risiko(incidens) for VTE for p-pille af kombinationstype indeholdende levonorgestrel med 30 mikrogram ethinylestradiol er ca. 20 tilfælde pr. 100.000 kvinde-bruger-år.

Epidemiologiske undersøgelser har også forbundet brug af p-piller af kombinationstypen med en øget risiko for myokardieinfarkt, forbigående iskæmisk anfald og slagtilfælde. En dobbelt til firedobbelt stigning i den relative risiko for postoperative thromboemboliske komplikationer er blevet rapporteret i forbindelse med brugen af p-piller. Den relative risiko for venøs trombose hos kvinder, som er prædisponerede, er dobbelt så stor som hos kvinder, der ikke har sådanne medicinske tilstande.

Der er meget sjældent rapporteret om trombose i andre blodkar, f.eks. lever-, mesenterial-, renal, retinalvener og -arterier, hos p-pillebrugere. Der er ingen konsensus, hvorvidt forekomsten af disse tilfælde er forbundet med p-pillebrug.

Symptomerne på venøse eller arterielle trombotiske/tromboemboliske hændelser eller cerebrovaskulær hændelse kan omfatte:

- usædvanlige, unilaterale bensmerter og/eller hævelser
- pludselige alvorlige smerter i brystet med eller uden udstråling i venstre arm
- pludselig stakåndethed
- pludseligt opstående hoste
- vertigo
- kollaps med eller uden fokalt krampeanfald
- svækkelse eller meget udtalt følelsesløshed, som pludselig påvirker den ene side eller en del af kroppen
- motoriske forstyrrelser
- "akut" abdomen.

Risikoen for venøse tromboemboliske komplikationer hos brugere af p-piller af kombinationstypen stiger med:

- stigende alder
- en positiv familieanamnese (forekomst af venøs tromboembolisme hos søskende eller forældre i en relativ tidlig alder). Hvis der er mistanke om arvelig disponering bør

kvinden henvises til vejledning hos en specialist inden p-piller af kombinationstypen ordineres.

- længerevarende immobilisering, større kirurgiske indgreb, kirurgiske indgreb i benene eller større traumer I sådanne situationer tilrådes det at ophøre med brugen af p-piller (i tilfælde af elektiv kirurgi mindst fire uger i forvejen) og ikke genoptage brugen før to uger efter fuldstændig remobilisering
- fedme (body mass index over 30 kg/m²)
- der er ingen konsensus om den mulige sammenhæng mellem åreknuder og superficiel trombophlebitis og indtræden eller forværring af venøse tromboser.

Risikoen for arterielle tromboemboliske komplikationer eller for cerebrovaskulær hændelse hos brugere af p-piller af kombinationstypen stiger med:

- stigende alder
- rygning (kvinder over 35 år bør kraftigt opfordres til rygestop, hvis de ønsker at tage p-piller af kombinationstypen)
- dyslipoproteinæmi
- hypertension
- migræne
- hjerteklaplidelser
- atrieflimren
- fedme (body-mass-index over 30 kg/m²)

Det er blevet påvist, at p-piller forøger både den relative risiko for cerebrovaskulære forekomster (forbigående iskæmiske anfald, trombotiske og hæmoragiske slagtilfælde) og risici, som kan tilskrives disse, selvom risikoen generelt er størst blandt ældre (>35 år), hypertensive kvinder, som også ryger. Det er blevet påvist, at hypertension er en risikofaktor for både brugere og ikke-brugere, hvad angår begge typer slagtilfælde, hvorimod rygning synes at øge risikoen for hæmoragiske slagtilfælde.

Brugere af p-piller af kombinationstypen, som har migræne (specielt migræne med aura), kan have større risiko for slagtilfælde.

Tilstedeværelsen af en alvorlig eller flere risikofaktorer, afhængig af type og alvorlighed, for venøs eller arteriel sygdom, kan udgøre en uacceptabel risiko.

Den øgede risiko for tromboembolisme under puerperiet skal tages i betragtning (se pkt. 4.6).

Andre medicinske tilstande, som er blevet forbundet med kredsløbssygdomme, omfatter diabetes mellitus, systemisk lupus erythematosus, hæmolytisk uræmisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsygdom (Crohns sygdom eller ulcerøs colitis) og seglcelleanæmi.

Biokemiske faktorer, som kan være tegn på arvelig eller erhvervet disposition for vene- eller arterietrombose, omfatter aktiveret C-protein (APC) resistens, hyperhomocysteinæmi, antitrombin-III -mangel, C-protein mangel, protein S mangel, antiphospholipid antistoffer (anticardiolipine antistoffer, lupus antikoagulant).

Myokardieinfarkt

Anvendelse af p-piller er blevet tilskrevet en øget risiko for myokardieinfarkt. Risikoen findes primært blandt rygere eller kvinder med andre underliggende risikofaktorer for

koronararteriesygdom, f.eks. hypertension, hyperkolesterolæmi, ekstrem overvægt og diabetes.

Det er blevet påvist, at rygning kombineret med anvendelse af p-piller i høj grad bidrager til forekomsten af myokardieinfarkt hos kvinder i midten af trediverne og derofter, hvor rygerne udgør de fleste tilfælde. Der er blevet konstateret en markant stigning i mortalitetsraten som følge af kredsløbsslidelse hos kvindelige rygere over 35 år og ikke-rygere over 40 år, som anvender p-piller.

Carcinom i forplantningsorganerne

Der er i nogle epidemiologiske studier rapporteret en øget risiko for cervical cancer hos langtidsbrugere af p-piller af kombinationstypen, men der fortsat uenighed om, i hvilket omfang dette resultat kan tilskrives indvirkning af seksuel adfærd og andre faktorer som f.eks. Human papillomavirus (HPV).

Brystcancer

En meta-analyse fra 54 epidemiologiske forsøg viste, at der er en lettere forhøjet relativ risiko (RR = 1,24) for, at brystkræft diagnosticeres hos kvinder, som aktuelt anvender p-piller af kombinationstypen. Denne øgede risiko forsvinder gradvist i løbet af 10 år efter ophør med anvendelse af p-piller af kombinationstypen. Fordi brystkræft er sjælden blandt kvinder under 40 år, er det ekstra antal brystkræftdiagnoser blandt kvinder, som aktuelt anvender og for nylig har anvendt p-piller af kombinationstypen, lille i forhold til risikoen for brystkræft over hele livet. Disse forsøg giver ikke beviser for årsagssammenhæng. Det observerede mønster for den forhøjede risiko kan skyldes en tidligere diagnose af brystkræft blandt brugere af p-piller af kombinationstypen, de biologiske virkninger af p-piller af kombinationstypen, eller en kombination af disse. Brystkræft, som diagnosticeres hos kvinder, som altid har anvendt p-piller af kombinationstypen, er generelt mindre end kræft diagnosticeret hos kvinder, som aldrig har brugt p-piller af kombinationstypen.

Hepatisk neoplasi/leversygdom

Der er i sjældne tilfælde rapporteret om benigne levertumorer, og endnu sjældnere maligne levertumorer hos p-pillebrugere af kombinationstypen. Hos isolerede tilfælde har disse tumorer medført livstruende, intra-abdominale hæmoragier. En levertumor bør tages i betragtning som differential-diagnose, når der optræder stærke smerter i det øvre abdomen, ved leverforstørrelse eller ved tegn på intraabdominal hæmoragi hos kvinder, som tager p-piller af kombinationstypen.

Forsøg har vist en øget risiko for at udvikle hepatocellulært carcinom hos langtidsbrugere af p-piller, men disse typer kræft er imidlertid meget sjældne.

Det er mere sandsynligt, at kvinder med en anamnese med cholestase relateret til brug af p-piller af kombinationstypen eller kvinder med cholestase under graviditeten kommer til at lide af dette ved brug af p-piller af kombinationstypen. Hvis disse kvinder får p-piller af kombinationstypen, bør de monitoreres nøje, og hvis sygdommen vender tilbage, bør brugen af p-piller ophøre.

Andre forhold

Kulhydrat- og lipidstofskiftevirksomheder

Selv om p-piller af kombinationstypen kan have en effekt på perifer insulinresistens og glucosetolerance, er der ikke noget, der tyder på, at der behov for at ændre diabetesbehandling

under anvendelse af lav dosis p-piller af kombinationstypen. Imidlertid bør kvinder med diabetes nøje observeres, specielt i starten af behandlingsforløbet med p-piller af kombinationstypen.

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

Et lille antal kvinder vil have vedvarende hypertriglyceridemi, mens de tager p-piller. Der er blevet rapporteret et fald i serum HDL (high-density lipoprotein) i forbindelse med gestagenpræparater.

Ikke hormonel prævention bør overvejes hos kvinder med ukontrolleret dyslipidemia.

Okulære beskadigelser

Der har været kasuistikker vedrørende retinal trombose ved anvendelsen af p-piller. Brugen af p-piller bør ophøre, hvis der forekommer uforklarligt delvist eller fuldstændigt tab af synet, indtræden af eksophthalmus eller diplopi, papilødem, eller retinale vaskulære beskadigelser.

Galdeblærelidelser

I nogle forsøg er der rapporteret om en øget relativ risiko for galdeblærelidelser hos brugere af p-piller og østrogenpræparater.

Hypertension

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

Kvinder, som tidligere har haft hypertension eller hypertensionsrelaterede sygdomme eller nyr sygdomme, bør opfordres til at anvende en anden præventionsmetode. Hvis kvinder med hypertension vælger at anvende p-piller, skal de overvåges nøje, og hvis der forekommer en betydelig stigning i blodtrykket, skal brugen af p-piller ophøre.

Hovedpine

En stigning i frekvensen eller sværhedsgraden af migræne under p-pillebrug af kombinationstypen (som kan være prodromal for en cerebrovaskulær hændelse) kan være en årsag til øjeblikkeligt ophør med p-piller af kombinationstypen.

Udvikling af hovedpine med et nyt mønster, som er tilbagevendende, vedvarende eller alvorlig, kræver seponering af p-piller og undersøgelse af årsagen.

Uregelmæssig blødning

Reduceret cyklus kontrol

I forbindelse med indtagelse af alle typer p-piller af kombinationstypen kan der optræde uregelmæssig blødning (pletblødning og gennembrudsblødning), især i løbet af de første

måneder. Derfor er det kun relevant at evaluere forekomsten af uregelmæssig blødning efter en tilpasningsperiode på ca. 3 cykler.

Hvis blødningsuregelmæssighederne fortsætter eller opstår efter tidligere regelmæssige cykler, bør man overveje ikke-hormonale årsager, og der bør tages passende, diagnostiske forholdsregler for at udelukke malignitet eller graviditet. Dette kan omfatte udskrabning. Hvis patologi er udelukket, kan fortsat brug af p-piller eller skift til en anden slags p-piller løse problemet.

Nogle kvinder får ikke en menstruationsblødning i den tabletfrie periode. Hvis p-piller af kombinationstypen er indtaget i henhold til instruktionerne beskrevet i punkt 4.2, er det usandsynligt, at kvinden er gravid. Er p-pillerne imidlertid ikke indtaget i henhold til instruktionerne, forud for den første udeblevne menstruationsblødning, eller hvis 2 menstruationsblødninger udebliver, skal graviditet udelukkes, før der fortsættes med indtagelsen af p-piller.

Forsigtighedsregler vedrørende brugen

Lægeundersøgelse/konsultation

Der skal udarbejdes en komplet personlig anamnese (inkl. familiær anamnese) før start eller genoptagelse af behandling med ethinylestradiol/levonorgestrel, og graviditet skal udelukkes. Blodtrykket skal måles, og der skal foretages en fysisk undersøgelse, i forhold til kontraindikationer (pkt. 4.3) og advarsler (pkt. 4.4). Kvinden bør også instrueres i at læse indlægssedlen omhyggeligt og at følge de råd der gives.

Hyppigheden og arten af undersøgelser bør tilpasses den enkelte kvinde og baseres på etablerede praktiske retningslinjer.

Kvinden skal informeres om, at p-piller ikke beskytter mod HIV-infektioner (AIDS) og andre seksuelt overførte sygdomme.

Leverfunktion

Akutte eller kroniske forstyrrelser af leverfunktionen kan gøre det nødvendigt at stoppe brugen af p-piller af kombinationstypen, indtil leverfunktionsværdierne er normaliserede. Tilbagefald af kolestatisk gulsot og/eller kolestatisk relateret pruritus, som forekom under graviditet eller tidligere brug af kønshormoner, nødvendiggør ophør med brug af p-piller af kombinationstypen.

Psyriske forstyrrelser

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.

Folatniveauer

Serumfolatniveauer kan blive reduceret som følge af brug af p-piller. Dette kan være af klinisk betydning, hvis en kvinde bliver gravid kort tid efter, at hun er holdt op med at bruge p-piller.

Perikum

Anvendes p-piller af kombinationstypen samtidigt med perikum, anbefales det også at bruge en ikke-hormonal præventionsmetode (se pkt. 4.5).

Andet

Nedsat virkning

P-pillernes virkning kan være nedsat i tilfælde af glemte tabletter, opkastning eller diarré eller samtidig indtagelse af anden medicin.

Der er rapporteret om forekomst eller forværring af følgende lidelser i forbindelse med graviditet og brug af p-piller af kombinationstypen, men sammenhæng med brug af p-piller af kombinationstypen er ikke påvist: Ikterus og/eller pruritus relateret til cholestase, 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 arveligt og erhvervet angioødem.

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af arvelig lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

Forværring af Crohns sygdom og ulcerativ colitis er blevet rapporteret ved brug af p-piller af kombinationstypen.

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktioner mellem p-piller af kombinationstypen og anden medicin kan forringe den præventive virkning og/eller fører til gennembrudsblødning og/eller svigt af præventionsmidlet.

Kvinder i behandling med et af disse medicinske produkter bør midlertidigt anvende barriereprævention eller vælge en anden præventionsmetode samtidig med p-pillerne af kombinationstypen. Efter ophør med indtagelse af stoffer, der kan føre til reducerede EE serumkoncentrationer anbefales det at bruge en ikke-hormonal supplerende beskyttelsesmetode i mindst 7 dage. Kvinder som tager leverenzyminducerende lægemidler skal anvende barriereprævention under hele perioden med samtidig behandling og i 28 dage efter dets ophør.

Hvis samtidig medicinindtagelse strækker sig ud over antallet af tabletter i p-pillepakningen, skal den næste pakning påbegyndes uden det normale tabletfri interval.

Levermetabolisme: Der kan forekomme interaktioner med lægemidler, der inducerer mikrosomale leverenzym, hvilket kan resultere i en øget clearance af kønshormoner (f.eks. phenytoin, barbiturater, primidon, phenylbutazon, carbamazepin, oxycarbamazepin, rifampicin, rifabutin, modafinil, og muligvis også oxcarbazepin, topiramet, felbamat,

griseofulvin og præparater, der indeholder naturlægemidlet perikon (*hypericum perforatum*). Den inducerende virkning kan vare i mindst 2 uger efter ophør med behandling med perikum. Hvis p-piller af kombinationstypen og perikon bruges samtidigt, anbefales en supplerende ikke-hormonel antikonceptionsmetode.

Der er også rapporter om, at HIV-protease (f.eks. ritonavir) og ikke-nucleoside reverse transcriptase-hæmmere (NNRTI) (f.eks. nevirapin) samt kombinationer af disse potentielt kan øge levermetabolismen.

Troleandomycin kan øge risikoen for intrahepatisk cholestase ved indgivelse samtidigt med p-piller af kombinationstypen.

P-piller kan påvirke metabolismen for visse andre lægemidler. Der er rapporteret om forhøjede plasmakoncentrationer af cyclosporin ved samtidig administration af p-piller. Kombinations-p-piller har vist sig at kunne inducere metabolismen af lamotrigin, hvilket resulterer i subterapeutiske plasmakoncentrationer af lamotrigin.

Kompetitive inhibitorer af sulfation i den gastrointestinale væg, f.eks. ascorbinsyre (C-vitamin) og paracetamol kan forhøje EE-serumkoncentrationer.

Hos patienter behandlet med flunarizin har der været rapporteret om øget risiko for galaktori ved brug af p-piller.

Laboratorieprøver

Anvendelse af præventionssteroider kan påvirke resultaterne af visse laboratorieanalyser, herunder biokemiske parametre for lever-, thyroidea-, adrenal- og nyrefunktion, plasmaniveauer for (bærer-) proteiner (f.eks. kortikosteroidbindende globulin og lipid/lipoproteinfraktioner), parametre for kulhydratstofskifte og parametre for koagulation og fibrinolyse. Ændringer forbliver normalt inden for de normale laboratorieværdier.

Bemærk: Produktinformationer for medicin indgivet samtidigt bør læses for at se 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 Loette 28 skifte til en alternativ præventionsmetode (f.eks. kontraceptika, der kun indeholder gestagen eller ikke-hormonelle metoder) inden de begynder med disse lægemiddelregimer. Brug af Loette 28 kan genoptages 2 uger efter afslutning af disse lægemiddelregimer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Der findes ingen kliniske sikkerhedsdata vedrørende virkning af Loette 28 på fertilitet.

Graviditet

Loette 28 er ikke indiceret under graviditet.

Hvis graviditet forekommer under brug af Loette 28 skal behandlingen stoppes.

Omfattende epidemiologiske forsøg har hverken vist øget risiko for misdannelser hos børn, som er født af kvinder, som har anvendt p-piller af kombinationstypen inden graviditeten eller teratogen virkning ved uforvarende indtagelse af p-piller tidligt i graviditeten.

Amning

Anvendelse af p-piller af kombinationstypen kan have indflydelse på amning, eftersom den kan reducere mængden og ændre sammensætningen af modermælken, og derfor bør brugen af p-piller af kombinationstypen generelt ikke anbefales, før moderen helt er ophørt med at amme sit barn. Der er blevet konstateret mindre mængder af steroid fra p-piller og/eller metabolitter heraf i ammende mødres mælk. Disse mængder kan påvirke barnet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

Loette 28s virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner er ikke blevet systematisk vurderet. Patienter bør udvise forsigtighed, indtil de ved, at Loette 28 ikke påvirker disse evner.

4.8 Bivirkninger

For alvorlige bivirkninger ved brug af p-piller af kombinationstypen, se pkt. 4.4. For arterielle og venøse tromboemboliske hændelser, dyslipidemia, sygdom i galdeblæren, brystcancer, hypertension, levertumorer, Crohns sygdom, colitis ulcerosa, porfyri, systemisk lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenham's chorea, hæmolytisk uræmisk syndrom, kolestatisk gulsot, se også pkt. 4.4.

Hyppigheden af diagnosticeret brystcancer er øget ganske let hos p-pillebrugere. Da brystcancer er sjældent hos kvinder under 40 år, er det øgede antal lavt i forhold til den samlede risiko for brystcancer. Sammenhængen med p-pillebrug af kombinationstypen er ukendt. For yderligere oplysninger se pkt. 4.3 og 4.4.

De hyppigst forekommende (over 10 %) bivirkninger hos kvinder, der bruger Loette 28, der er rapporteret i fase-III-forsøg og efter markedsføring, er hovedpine, herunder migræne, dysmenoré, mavesmerter, kvalme og gennembrudsblødning/pletblødning.

Andre bivirkninger rapporteret hos kvinder, der bruger Loette 28:

Systemorgan- klasser	Hyppighed af bivirkninger				Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden- værende data)
	Almindelig ($\geq 1/100$ til <1/10)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til <1/100)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til <1/1.000)	Meget sjælden (<1/10.000)	
Infektioner og parasitære sygdomme	Vaginitis, herunder candidiasis				
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polyper)					Hepatisk neoplasme, malignt, Hepatisk adenom
Blod og lymfesystem					Hæmolytisk- uræmisk syndrom
Immunsystemet					Anafylaktisk /anafylaktoid reaktion, an- gioødem***
Metabolisme og ernæring		Nedsat glukose- tolerance, øget appetit, nedsat appetit			
Psykiatriske forstyrrelser	Ændret humør, herunder depression, nervøsitet, ændringer i libido				
Nervesystemet	Svimmelhed				Optisk neuritis* Forværring af chorea
Øjne					Retinal vaskulær trombose, Kontaktlinse- intolerance
Vaskulære sygdomme		Forværring af åreknuder			

Systemorgan- klasser	Hyppighed af bivirkninger				Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden- værende data)
	Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)	Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)	Meget sjælden (<1/10.000)	
Mave-tarm- kanalen	Opkastning, diarré, oppustethed				Pankreatitis, iskæmisk colitis, inflammatorisk tarmsygdom (Crohn's sygdom, colitis ulcerosa), mave- kramper
Lever og galdeveje		Kolelitis	Kolestatisk gulsot		Sygdom i galdeblæren**
Hud og subkutane væv	Udslæt, akne	Urticaria, chloasme, som kan være vedvarende, hirsutisme, alopeci	Erythema nodosum		Erythema multiforme
Knogler, led, muskler og bindevæv					Forværring af systemisk lupus erythematosus
Det reproduktive system og mammar	Smerter i brysterne, ømhed i brysterne, bryst- sekretion, ændringer i menstruations- blødning, ændringer i cervikal ektropion og sekretion, amenoré, brystforstørrelse				Vaginalt udflåd
Medfødte, familiære og genetiske sygdomme					Forværring af porfyri
Almene symptomer og reaktioner på	Væskeretention/ ødem				

Systemorgan-klasser	Hyppighed af bivirkninger				Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
	Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)	Sjældent (≥1/10.000 til <1/1.000)	Meget sjældent (<1/10.000)	
administrationssedet					
Undersøgelser	Vægtøgning, vægttab, stigning i lipider, herunder hypertriglyceridæmi	Forhøjet blodtryk			Fald i blodfolat (folatniveauet i serum kan sænkes ved brug af p-piller af kombinationstypen)

* Kan føre til helt eller delvist tab af synet

** P-piller af kombinationstypen kan forværre eller accelerere lidelser i galdeblæren

*** Eksogene østrogener kan inducere eller forværre symptomer på arveligt og erhvervet angioødem.

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

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret om alvorlige, skadelige virkninger efter overdosering.

Symptomer på overdosering omfatter kvalme, opkastning, døsighed/træthed og let vaginal blødning hos unge piger. Der findes ingen antidot, og behandlingen er symptomatisk.

4.10 Udlevering B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Progestogener og østrogener, faste kombinationer, ATC-kode: G03AA07.

Pearl Index (eksklusive graviditeter efter 3 eller flere glemte p-piller) er 0,93, og Pearl Index for metodefejl er 0,64 (26.554 cykler). Loette 28 er et oralt antikonceptivum af kombinationstypen, som indeholder ethinylestradiol (EE) og levonorgestrel. Det er påvist, at p-piller af kombinationstypen virker ved at nedsætte sekretionen af gonadotropin, hvilket nedsætter ovarieaktiviteten. Den svangerskabsforebyggende virkning, som herved

opnås, er baseret på forskellige mekanismer, hvoraf den vigtigste er hæmning af ægløsning.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetik

Absorption

Der er ikke blevet udført nogen specifikke forsøg af den absolutte biotilgængelighed af Loette 28 hos mennesker. Litteraturen angiver imidlertid, at levonorgestrel absorberes hurtigt og fuldstændigt efter oral indgivelse (biotilgængelighed ca. 100 %) og er ikke underlagt first pass metabolisme.

Ethinylestradiol absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt fra mavetarmkanalen, men på grund af first-pass-metabolisme i tarmslimhinden og leveren er biotilgængeligheden af ethinylestradiol mellem 38 % og 48 %.

Efter en enkelt dosis Loette 28 givet til 22 kvinder i fastetilstand, er de maksimale serumkoncentrationer af levonorgestrel $2,8 \pm 0,9$ ng/ml (middeltal $\pm$ SD) ved $1,6 \pm 0,9$ timer. Ved steady-state, opnået fra dag 19 og fremefter, opnås de maksimale levonorgestrelkoncentrationer på $6,0 \pm 2,7$ ng/ml ved $1,5 \pm 0,5$ timer efter den daglige dosis. Det minimale serumniveau af levonorgestrel ved steady-state er $1,9 \pm 1,0$ ng/ml. Observerede levonorgestrelkoncentrationer steg fra dag 1 (enkelt dosis) til dag 6 og 21 (flere doser) med henholdsvis 34 % og 96 %. Ubundne levonorgestrelkoncentrationer steg fra dag 1 til 6 og 21 med henholdsvis 25 % og 83 %. Kinetikken for total levonorgestrel er ikke-lineær på grund af en stigning i bindingen af levonorgestrel til det kønshormonbindende globulin (SHBG), som skyldes forhøjede SHBG-niveauer forårsaget af den daglige indgivelse af ethinylestradiol.

Efter en enkelt dosis opnås de maksimale serumkoncentrationer af ethinylestradiol på 62 ± 21 pg/ml ved $1,5 \pm 0,5$ timer. Ved steady-state, opnået fra dag 6 og fremefter, var de maksimale koncentrationer af ethinylestradiol 77 ± 30 pg/ml og blev opnået ved $1,3 \pm 0,7$ timer efter den daglige dosis. Det minimale serumniveau af ethinylestradiol ved steady-state er $10,5 \pm 5,1$ pg/ml. Ethinylestradiolkoncentrationer steg ikke fra dag 1 til 6, men steg 19 % fra dag 1 til 21.

Tabel I giver et resumé af de farmakokinetiske parametre for levonorgestrel og ethinylestradiol.

Tabel I:
Farmakokinetiske parametre (middelværdi (SD)) for Loette 28 over en doseringsperiode på 21 dage

Levonorgestrel						
Dag	C _{max} ng/ml	T _{max} h	AUC ng•h/ml	CL/F ml/h/kg	V _{λz} /F l/kg	SHBG nmol/l
1	2,75 (0,88)	1,6 (0,9)	35,2 (12,8)	53,7 (20,8)	2,66 (1,09)	57 (18)
6	4,52 (1,79)	1,5 (0,7)	46,0 (18,8)	40,8 (14,5)	2,05 (0,86)	81 (25)
21	6,00 (2,65)	1,5 (0,5)	68,3 (32,5)	28,4 (10,3)	1,43 (0,62)	93 (40)
Ubundet Levonorgestrel						
	pg/ml	h	pg•h/ml	l/h/kg	l/kg	fu %
1	51,2 (12,9)	1,6 (0,9)	654 (201)	2,79 (0,97)	135,9 (41,8)	1,92 (0,30)
6	77,9 (22,0)	1,5 (0,7)	794 (240)	2,24 (0,59)	112,4 (40,5)	1,80 (0,24)
21	103,6 (36,9)	1,5 (0,5)	1177 (452)	1,57 (0,49)	78,6 (29,7)	1,78 (0,19)
Ethinylestradiol						
	pg/ml	h	pg•h/ml	ml/h/kg	l/kg	
1	62,0 (20,5)	1,5 (0,5)	653 (227)	567 (204)	14,3 (3,7)	
6	76,7 (29,9)	1,3 (0,7)	604 (231)	610 (196)	15,5 (4,0)	
21	82,3 (33,2)	1,4 (0,6)	776 (308)	486 (179)	12,4 (4,1)	

Fordeling

Levonorgestrel i serum er primært bundet til SHBG. Ethinylestradiol er ca. 97 % bundet til plasma albumin. Ethinylestradiol bindes ikke til SHBG, men inducerer SHBG-syntese.

Biotransformation

Levonorgestrel: Den vigtigste metaboliske omdannelse sker ved reduktion af Δ4-3-oxo gruppen og hydroxylering ved positionerne 2α, 1β, og 16β, efterfulgt af konjugation. De fleste metabolitter, som cirkulerer i blodet er sulfater af 3α, 5β-tetrahydro-levonorgestrel, mens udskillelse hovedsageligt sker i form af glukuronider. Noget af det oprindelige levonorgestrel cirkulerer også som 17β-sulfat. Metabolisk clearance kan variere meget fra individ til individ, og dette kan delvist forklare de store variationer, som blev observeret i levonorgestrelkoncentrationerne blandt brugerne.

Ethinylestradiol: Cytochrom P450 enzymer (CYP3A4) i leveren er ansvarlige for den 2-hydroxylering, som er den overvejende oxidative reaktion. 2-hydroxy metabolitten omdannes yderligere ved metylering og glucuronidering inden udskillelse i urin og fæces. Niveauerne af cytochrom P450 (CYP3A) varierer meget fra individ til individ og kan forklare variationen i graden af ethinylestradiol 2-hydroxylering. Ethinylestradiol udskilles i urin og fæces som glukuronid og sulfatkonjugater og undergår enterohepatisk cirkulation.

Elimination

Eliminationshalveringstiden for levonorgestrel er ca. 36 ± 13 timer ved steady-state.

Levonorgestrel og dets metabolitter udskilles primært i urinen (40 % til 68 %), og ca. 16 % til 48 % udskilles i fæces. Eliminationshalveringstiden for ethinylestradiol er 18 ± 4,7

timer ved steady-state.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitetsprofilen for ethinylestradiol og levonorgestrel hver for sig og kombineret er velkendt. Da der er betydelig forskel på de prækliniske resultater for forskellige dyrearter, har disse en begrænset værdi i forbindelse med forudsigelse af resultater for brug af østrogen hos mennesker.

Hos laboratoriedyr viser ethinylestradiol en embryotoksisk effekt, misdannelser af den urogenitale vej og feminisering af hankønsfostre.

Der er påvist en embryotoksisk virkning af levonorgestrel i dyreforsøg i form af en virilisering af hankønsfostre. Forsøg af reproduktionstoksikologi hos rotter, mus og kaniner har ikke vist andre tegn på teratogenicitet.

Prækliniske data baseret på traditionelle undersøgelser af gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet og carcinogent potentiale påviste ingen risiko for mennesker udover dem, der er behandlet i de øvrige afsnit i dette produktresumé. Man bør dog være opmærksom på, at kønssteroider kan forårsage vækst i visse typer hormonafhængigt væv og tumorer.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Aktive tabletter

Tabletterne

Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Kaliumpolacrilin
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose (E464)
Macrogol 1450
Titandioxid (E171)
Rød jernoxid (E172)
Montanglycolvoks

Inaktive tabletter

Tabletterne

Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Magnesiumstearat
Kaliumpolacrilin

Filmovertræk

Hypromellose 2910 (E464)
Hydroxypropylcellulose

Titandioxid (E171)
Macrogol
Macrogol 1500
Montanglycolvoks

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Primær emballage

PVC/aluminiumsfolie-blisterpakning.

Sekundær emballage

Papæske eller vinylomme i karton af pap.

Hvert blisterkort er pakket i en foliepose af aluminium sammen med en separat pose med silicagel tørremiddel.

Pakningsstørrelser: 1×28, 3×28, 6×28 og 13×28 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

30875

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

14. december 1999

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

20. november 2023