

1. LEGEMIDLETS NAVN

Loette 28 filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver aktive tablett inneholder: Levonorgestrel 100 mikrogram og etinyløstradiol 20 mikrogram.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Aktive tabletter (21 tabletter): Runde, rosa filmdrasjerte tabletter merket med «W» på ene siden og «912» på den andre siden.

Inaktive tabletter (7 tabletter): Runde, hvite filmdrasjerte tabletter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Antikonsepsjon.

Beslutningen om å forskrive Loette 28 bør være basert på den enkelte kvinnes nåværende risikofaktorer, spesielt risikofaktorer for venøs tromboembolisme.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal ikke startes ved mistanke om graviditet. Ved påvist graviditet seponeres legemidlet.

Tablett 1-21 inneholder aktive innholdsstoffer (aktive tabletter).

Tablett 22-28 inneholder ingen aktive innholdsstoffer (inaktive tabletter).

Dosering

Tablettene tas hver dag til omtrent samme tid, og sammen med noe å drikke. Det skal tas én aktiv tablett hver dag i 21 dager, etterfulgt av 7 dager med inaktive tabletter. Tablettene må tas i den rekkefølgen som er angitt på brettet. En ny pakning påbegynnes dagen etter den siste inaktive tablett. I perioden med inaktive tabletter inntreffer en bortfallsblødning som starter 2-3 dager etter inntak av siste aktive tablett, og vil kunne vare inntil neste brett påbegynnes.

Start av behandling

Ingen tidligere bruk av hormonelle prevensjonsmidler (i løpet av den siste måneden)

Første tablett med Loette 28 skal tas på dag 1 i kvinnens normale menstruasjonssyklus (dvs. menstruasjonsblødningens første dag). Det er også mulig å starte på dag 2-7, men i løpet av den første perioden anbefales da en annen prevensjonsmetode (f.eks. kondom og sæddrepende middel) i tillegg de 7 første dagene en tar tablettene.

Skifte fra et annet kombinert hormonelt prevensjonsmiddel

Første tablett med Loette 28 skal helst tas dagen etter den siste aktive tablett av det forrige prevensjonsmiddelet, og ikke senere enn dagen etter den vanlige tablettfrie perioden eller perioden med inaktive tabletter av det forrige prevensjonsmiddelet.

Skifte fra et prevensjonsmiddel som kun inneholder progestogen (minipille, progestageninjeksjon, implantat, spiral)

Kvinnen kan når som helst skifte fra en ren progestagen-metode og begynne med Loette 28 neste dag. Hun bør starte med Loette 28 dagen etter fjerning av et implantat eller spiral, og dersom hun bruker injeksjon, dagen da neste injeksjon skal foretas. I alle disse situasjonene, bør kvinnen anbefales å bruke tilleggsprevensjon de 7 første dagene hun tar tablettene.

Etter abort i første trimester

Kvinnen kan starte med Loette 28 umiddelbart. Tilleggsprevensjon er ikke nødvendig.

Etter fødsel eller abort i andre trimester

Siden den umiddelbare post-partum perioden er assosiert med en økt risiko for tromboemboli, skal p-piller ikke anvendes tidligere enn 28 dager etter fødsel hos ikke-ammende kvinner eller etter abort i andre trimester. Kvinnen skal anbefales å bruke tilleggsprevensjon de 7 første dagene. Dersom samleie har funnet sted, må graviditet utelukkes før en starter med et *kombinert hormonelt prevensjonsmiddel*, eller kvinnen må vente på sin første menstruasjonsperiode (se pkt. 4.4 og 4.6).

Hvis tablettene ikke tas til riktig tid

Beskyttelse mot graviditet kan være redusert dersom tabletter glemmes og spesielt dersom tabletter glemmes på en slik måte at den tablettfrie perioden forlenges.

- Forutsatt at kvinnen er **mindre enn 12 timer** forsinket i å ta aktiv tablett, skal hun ta den så snart hun husker det og de videre tablettene skal tas til vanlig tid.
- Dersom hun er **mer enn 12 timer** forsinket i å ta aktiv tablett, kan prevensjonsbeskyttelsen være redusert. Kvinnen skal ta den glemte tablett så snart hun husker det, selv om dette betyr at hun må ta to tabletter på en dag. Hun fortsetter deretter å ta tablettene til vanlig tid. I tillegg, må hun bruke annen prevensjon, som kondom, i de neste 7 dagene.
- Hvis kvinnen tar den siste aktive tablett før 7-dagers perioden med tilleggsprevensjon er over og en ikke-hormonell prevensjonsmetode er anvendt, skal hun unnlate å ta alle de inaktive tablettene i pakningen og starte på en ny pakning dagen etter at hun har tatt den siste aktive tablett fra det aktuelle brettet. Dette beskytter mot et utvidet avbrudd i inntak av aktive tabletter og derved reduseres risikoen for ovulasjon. Det er liten sannsynlighet for at kvinnen vil få blødning før i perioden med inaktive tabletter på det andre brettet, men spor- eller gjennombruddsblødning kan inntreffe på dager med inntak av aktive tabletter. Hvis kvinnen ikke har gjennombruddsblødning etter at alle tablettene på det andre brettet er tatt, skal graviditet utelukkes før behandlingen fortsettes.
- Dersom kvinnen glemmer en av de inaktive tablettene spiller dette ingen rolle, forutsatt at hun starter på nytt brett den 8. dagen.

Råd ved gastrointestinale forstyrrelser

Ved kraftige gastrointestinale forstyrrelser, er det mulig at absorpsjonen ikke blir fullstendig slik at tilleggsprevensjon bør benyttes.

Dersom oppkast eller diaré inntreffer innen 4 timer etter inntak av aktiv tablett, bør en ny tablett fra et ekstra brett tas så snart som mulig. Se avsnittet «Hvis tablettene ikke tas til riktig tid» over.

Hvordan utsette menstruasjon

For å utsette en menstruasjon må kvinnen fortsette med neste brett uten å ta de inaktive tablettene. Forsinkelsen kan forlenges som ønsket, helt til slutten av det andre brettet. I løpet av utsettelsen kan kvinnen oppleve gjennombruddsblødning eller sporblødninger.

Vanlig dosering av Loette 28 gjenopptas etter den normale 7-dagers perioden med inaktive tabletter.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler er fastslått hos kvinner i kjønnsmoden alder. Bruk før første menstruasjonsblødning er ikke indisert.

Geriatrisk populasjon

Bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler er ikke indisert hos postmenopausale kvinner.

4.3 Kontraindikasjoner

Kombinerte hormonelle prevensjonsmidler skal ikke brukes ved noen av tilstandene listet nedenfor. Dersom noen av disse tilstandene oppstår for første gang under behandlingen, skal bruken av preparatet avsluttes omgående.

- Forekomst av eller risiko for venøs tromboembolisme
 - Venøs tromboembolisme – nåværende venøs tromboembolisme (på antikoagulerende midler) eller tidligere (f.eks. dyp venetrombose eller lungeemboli).
 - Kjent areditær eller tilegnet predisposisjon for venøs tromboembolisme, for eksempel APC-resistens (inkludert Faktor V Leiden), antitrombin-III-mangel, protein C-mangel, protein S-mangel.
 - Omfattende kirurgi med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4).
 - En høy risiko for venøs tromboembolisme på grunn av tilstedeværelse av flere risikofaktorer (se pkt. 4.4).
- Forekomst av eller risiko for arteriell tromboembolisme
 - Arteriell tromboembolisme – nåværende arteriell tromboembolisme, tidligere arteriell tromboembolisme (f.eks. hjerteinfarkt) eller prodromal tilstand (f.eks. angina pectoris).
 - Cerebrovaskulær sykdom – nåværende slag, tidligere slag eller prodromal tilstand (f.eks. transitorisk iskemisk angrep, TIA).
 - Kjent areditær eller tilegnet predisposisjon for arteriell tromboembolisme, for eksempel hyperhomocysteinemi og antifosfolipidantistoffer (antikardiolipinantistoffer, lupusantikoagulanter).
 - Migræne med fokale nevrologiske symptomer i anamnesen.
 - En høy risiko for arteriell tromboembolisme på grunn av flere enn én risikofaktor (se pkt. 4.4) eller på grunn av tilstedeværelse av én alvorlig risikofaktor som:
 - diabetes mellitus med vaskulære symptomer
 - alvorlig hypertensjon
 - alvorlig dyslipoproteinemi
- Nåværende eller tidligere alvorlig leversykdom så lenge leverfunksjonsverdiene ikke er normalisert.
- Nåværende eller tidligere levertumor (benign eller malign).
- Kjente eller mistenkte maligniteter som påvirkes av kjønns hormoner (f.eks. i genitale organer eller bryster).
- Kolestatisk gulsott under graviditet, eller gulsott ved tidligere bruk av p-piller av kombinasjonstypen.
- Udiagnostiserte vaginalblødninger.
- Pankreatitt forbundet med alvorlig hypertriglyseridemi (nåværende eller tidligere).
- Kjent eller mistenkt graviditet.
- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Loette 28 er kontraindisert ved samtidig bruk av legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, glekaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Medisinsk undersøkelse/konsultasjon

Før igangsetting eller gjenoppstart av Loette 28 bør det innhentes en fullstendig medisinsk anamnese (inkludert familiehistorie) og graviditet skal utelukkes. Blodtrykket bør måles og en fysisk undersøkelse bør utføres veiledet av kontraindikasjonene (se pkt. 4.3) og advarslene (se pkt. 4.4). Det er viktig å gjøre kvinnen oppmerksom på informasjonen om venøs og arteriell trombose, symptomer på venøs tromboembolisme og arteriell tromboembolisme, kjente risikofaktorer og tiltak dersom trombose mistenkes.

Kvinnen bør også oppfordres til å lese pakningsvedlegget nøye og følge rådene som gis. Hyppighet og type undersøkelser bør være basert på etablerte kliniske retningslinjer og tilpasses den enkelte kvinne.

Kvinnen bør informeres om at hormonelle prevensjonsmidler ikke gir beskyttelse mot hiv-infeksjoner (aids) og andre seksuelt overførbare sykdommer.

Advarsler

Hvis noen av tilstandene eller risikofaktorene som er nevnt under er til stede, bør egnethet av Loette 28 diskuteres med kvinnen.

Ved forverring eller første forekomst av noen av disse tilstandene eller risikofaktorene, bør kvinnen kontakte legen sin. Legen skal da avgjøre om bruken av Loette 28 skal seponeres.

Risiko for venøs tromboembolisme

Bruk av alle typer kombinerte hormonelle prevensjonsmidler innebærer økt risiko for venøs tromboembolisme sammenlignet med ingen bruk. Produkter som inneholder levonorgestrel, norgestimant eller noretisteron er forbundet med lavest risiko for venøs tromboembolisme. Risikoen for venøs tromboembolisme er høyest det første året. Data viser også at risikoen er økt når bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler gjenopptas etter en pause på 4 uker eller mer.

Hos kvinner som ikke bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler og som ikke er gravide, vil cirka 2 av 10 000 utvikle venøs tromboembolisme i løpet av ett år. Hos hver enkelt kvinne kan imidlertid risikoen være langt høyere avhengig av underliggende risikofaktorer (se under).

Det er anslått at 5-7 av 10 000 kvinner som bruker et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel som inneholder levonorgestrel, vil utvikle venøs tromboembolisme i løpet av ett år. Dette antallet tilfeller av venøs tromboembolisme per år er lavere enn antallet tilfeller som er forventet ved graviditet eller i post-partum-perioden.

Venøs tromboembolisme kan være dødelig i 1-2 % av tilfellene.

I ekstremt sjeldne tilfeller er det rapportert om at trombose har inntruffet i andre blodårer, f.eks. i vener og arterier i leveren, mesenteriet, nyrer eller retina hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Risikofaktorer for venøs tromboembolisme

Risiko ved venøs tromboembolisme hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler kan øke betraktelig hos en kvinne med ytterligere risikofaktorer, spesielt hvis det er flere enn én risikofaktor til stede (se tabell).

Loette 28 er kontraindisert hvis en kvinne har flere enn én risikofaktor som gir henne høy risiko for venetrombose (se pkt. 4.3). Hvis kvinnen har flere enn én risikofaktor, er det mulig at økt risiko er større enn summen av de enkelte faktorene – i slike tilfeller bør kvinnens totale risiko for venøs tromboembolisme tas i betraktning. Dersom nytte-risikobalansen anses å være negativ, skal ikke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler forskrives (se pkt. 4.3).

Tabell: Risikofaktorer for venøs tromboembolisme

Risikofaktor	Kommentar
Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) over 30 kg/m ²)	Risikoen øker betydelig med økende BMI. Dette er spesielt viktig å ta hensyn til dersom andre risikofaktorer også er til stede.
Langvarig immobilisering, omfattende kirurgi, all kirurgi som omfatter bein eller bekken, nevrokirurgi eller store traumer	I slike situasjoner anbefales det å seponere bruken av plaster/p-piller/vaginalring (minst 4 uker før eventuell planlagt kirurgi) og ikke gjenoppta bruken før 2 uker etter fullstendig remobilisering. Andre prevensjonsmetoder bør brukes for å unngå utilsiktet graviditet. Antitrombotisk behandling skal vurderes dersom Loette 28 ikke er seponert på forhånd.
Merk: midlertidig immobilisering, inkludert flyreise >4 timer kan også være en risikofaktor for venøs tromboembolisme, spesielt hos kvinner med andre risikofaktorer	
Positiv familiehistorie (venøs tromboembolisme hos søsken eller foreldre spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50 års alder)	Dersom arvelig predisposisjon mistenkes, bør kvinnen henvises til spesialist for rådgivning før beslutningen om å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler tas
Andre medisinske tilstander forbundet med venøs tromboembolisme	Kreft, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk-uremisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsykdom (Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt) og sigdcellesykdom
Økende alder	Spesielt eldre enn 35 år

Det er ikke enighet om rollen åreknuter og overfladisk tromboflebitt har for oppstart eller forverring av venetrombose.

Den økte risikoen for tromboembolisme ved graviditet og spesielt de første seks ukene av post-partum-perioden bør tas i betraktning (for informasjon om “Graviditet og amming”, se pkt. 4.6).

Symptomer på venøs tromboembolisme (dyp venetrombose og lungeemboli)

Ved forekomst av symptomer skal kvinner rådes til å oppsøke akutt medisinsk hjelp og informere om at hun bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Symptomer på dyp venetrombose kan omfatte:

- unilateral hevelse i beinet og/eller foten eller langs en vene i beinet
- smerter eller ømhet i beinet som, i noen tilfeller, kan merkes i oppreist stilling eller under gange

- økt varmfølelse i det aktuelle beinet. Rød eller misfarget hud på beinet.

Symptomer på lungeemboli kan omfatte:

- plutselig, og uforklarlig kortpustethet eller rask pust
- plutselig hoste som kan være forbundet med hemoptyse
- sterke brystmerter
- alvorlig ørhet eller svimmelhet
- rask eller uregelmessig hjerterytme.

Noen av disse symptomene (f.eks. kortpustethet og hoste) er ikke-spesifikke og kan mistolkes som vanlige eller mindre alvorlige hendelser (f.eks. luftveisinfeksjoner).

Andre tegn på vaskulær okklusjon kan omfatte: plutselige smerter, hevelse og lett blå misfarging av en ekstremitet.

Dersom okklusjon forekommer i øyet, kan symptomene strekke seg fra tåkesyn uten smerter til utvikling av synstap. I enkelte tilfeller kan synstap oppstå nesten umiddelbart.

Risiko for arteriell tromboembolisme

Epidemiologiske studier har vist at bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler kan være forbundet med økt risiko for arteriell tromboembolisme (hjerteinfarkt) eller cerebrovaskulære hendelser (f.eks. transitorisk iskemisk angrep, slag). Arterielle tromboemboliske hendelser kan være dødelige.

Risikofaktorer for arteriell tromboembolisme

Hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler øker risikoen for arteriell tromboemboli eller en cerebrovaskulær hendelse dersom risikofaktorer (se tabell) er til stede. Loette 28 er kontraindisert dersom kvinnen har én alvorlig risikofaktor eller flere risikofaktorer for arteriell tromboembolisme som gir henne høy risiko for arteriell trombose (se pkt. 4.3). Dersom kvinnen har flere enn én risikofaktor, er det mulig at den økte risikoen er større enn summen av enkeltfaktorene – i slike tilfeller bør kvinnens totale risiko tas i betraktning. Dersom nytte-risikobalansen anses å være negativ, skal ikke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler forskrives (se pkt. 4.3).

Tabell: Risikofaktorer for arteriell tromboembolisme

Risikofaktor	Kommentar
Økende alder	Spesielt eldre enn 35 år
Røyking	Kvinner bør rådes til ikke å røyke dersom de ønsker å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner eldre enn 35 år som fortsetter å røyke, bør sterkt oppfordres til å bruke andre prevensjonsmetoder.
Hypertensjon	
Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) over 30 kg/m ²)	Risikoen øker betydelig med økende BMI. Dette er spesielt viktig å ta hensyn til dersom andre risikofaktorer også er til stede.
Positiv familiehistorie (arteriell tromboembolisme hos søsken eller foreldre, spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50 års alder).	Dersom arvelig predisposisjon mistenkes, skal kvinnen henvises til spesialist for råd før beslutningen om å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler tas
Migrene	Økt hyppighet eller alvorlighetsgrad av migrene ved bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (som kan være forløper for en cerebrovaskulær hendelse) kan være en grunn til umiddelbar seponering

Andre medisinske tilstander forbundet med uønskede vaskulære hendelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjerteklauffsykdom og forkammerflimmer, dyslipoproteinemi og systemisk lupus erythematosus.
--	---

Symptomer på arteriell tromboembolisme

Ved forekomst av symptomer skal kvinner rådes til å oppsøke akutt medisinsk hjelp og informere om at hun bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Symptomer på en cerebrovaskulær hendelse kan omfatte:

- plutselig nummenhet eller svekkelse i ansiktet, armen eller beinet, spesielt på én side av kroppen
- plutselige vanskeligheter med å gå, svimmelhet, tap av balanse eller koordinasjon
- plutselig forvirring, problemer med å snakke eller å forstå
- plutselige problemer med å se på det ene eller begge øynene
- plutselig, alvorlig eller langvarig hodepine uten kjent årsak
- tap av bevissthet eller besvimelse med eller uten anfall.

Forbigående symptomer antyder at hendelsen er et transitorisk iskemisk angrep (TIA).

Symptomer på hjerteinfarkt kan omfatte:

- smerter, ubehag, følelse av trykk, tyngde, press eller fullhet i brystet, armen eller under brystbeinet
- ubehag som stråler til ryggen, kjeven, halsen, armen, magen
- følelse av å være mett, ha fordøyelsesproblemer eller kvalningsfølelse
- svette, kvalme, oppkast eller svimmelhet
- ekstrem svekkelse, angst eller kortpustethet
- raske eller uregelmessige hjerteslag.

Andre medisinske tilstander som har vært assosiert med karkomplikasjoner, omfatter diabetes mellitus, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk uremisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsykdom (Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt) og sigdcelleanemi.

Tumorer

Det er rapportert om økt risiko for livmorhalskreft ved langtidsbruk av kombinasjons-p-piller i noen epidemiologiske studier. Men det er fortsatt kontroversielt hvorvidt disse funnene kan relateres til konfunderende effekter av seksuell atferd og andre faktorer, som for eksempel HPV (humant papilloma virus). Adekvate diagnostiske tiltak er indisert i tilfeller av udiagnostisert abnormal underlivsblødning.

En metaanalyse fra 54 epidemiologiske studier har vist at det er en lett økt relativ risiko (RR = 1,24) for å få diagnostisert brystkreft hos kvinner som bruker kombinasjons-p-piller. Denne økte risikoen forsvinner gradvis i løpet av 10 år etter avsluttet bruk av kombinasjons-p-pillen. Siden brystkreft forekommer sjelden hos kvinner under 40 år, er økningen i antall diagnostiserte brystkrefttilfeller blant nåværende og nylige brukere av kombinasjons-p-piller liten i forhold til den totale risikoen for å få brystkreft. En kausal sammenheng kan ikke vises ut fra disse studiene.

Det observerte mønsteret for økt risiko kan skyldes at brystkreft diagnostiseres tidligere hos kvinner som bruker en kombinasjons-p-pille, de biologiske virkningene av prevensjonsmiddelet eller en kombinasjon av begge disse faktorene. Brystkreft som er diagnostisert hos kvinner som bruker p-piller, virker å være mindre klinisk fremskreden enn brystkreft diagnostisert hos kvinner som aldri har brukt p-piller.

I sjeldne tilfeller er det rapportert om godartede levertumorer, og enda sjeldnere om ondartede levertumorer hos kvinner som bruker kombinasjons-p-piller. I isolerte tilfeller har disse tumorene ført til livstruende intraabdominale blødninger. En levertumor må vurderes som differensialdiagnose hvis

sterke smerter i øvre abdomen, forstørrelse av leveren eller tegn på intraabdominal blødning forekommer hos kvinner som tar kombinasjons-p-piller. Ved mistanke skal preparatet seponeres og pasienten undersøkes nøye.

Lipidforstyrrelser

Kvinner som behandles for hyperlipidemi skal følges tett dersom de velger p-piller. En liten andel kvinner vil få ugunstige lipidforandringer når de bruker p-piller. Ikke-hormonell prevensjon bør vurderes hos kvinner med ukontrollert dyslipidemi. Vedvarende hypertriglyseridemi kan forekomme hos en liten andel brukere av perorale kombinasjons-p-piller.

Kvinner med hypertriglyseridemi eller med en familiær historie for dette, kan ha økt risiko for pankreatitt ved bruk av kombinasjons-p-piller.

Hypertensjon

P-piller er kontraindisert hos kvinner med ukontrollert hypertensjon. Se pkt. 4.3. Hos kvinner med hypertensjon eller tidligere hypertensjon eller hypertensjonsrelaterte lidelser (inkludert visse nyrelidelser) er andre prevensjonsmetoder å foretrekke.

Selv om det er rapportert om små økninger i blodtrykket hos mange kvinner som tar kombinasjons-p-piller, er klinisk relevante økninger sjeldne. Kun i disse sjeldne tilfellene er det grunn til å avbryte behandlingen med kombinasjons-p-piller umiddelbart. Hvis konstant økt blodtrykk eller en klinisk signifikant økning i blodtrykket ikke responderer adekvat på blodtrykkssenkende behandling hos kvinner med preeksisterende hypertensjon, må kombinasjons-p-piller seponeres. Der det vurderes som egnet, kan bruken av kombinasjons-p-piller gjenopptas hvis normotensive verdier kan oppnås med hypertensjonsbehandling.

Leverfunksjon

Akutt eller kronisk forstyrrelse av leverfunksjon kan nødvendiggjøre at behandlingen med kombinasjons-p-pillen avbrytes inntil leverfunksjonsverdiene blir normale igjen. Steroidhormoner metaboliseres dårlig hos pasienter med svekket leverfunksjon. Tilbakefall av kolestatisk gulsott og/eller kolestase-relatert pruritus som tidligere har forekommet under graviditet, eller ved tidligere bruk av kjønnsormoner krever at bruken av kombinasjons-p-piller avbrytes.

Effekter på karbohydratmetabolisme

Glukoseintoleranse er blitt rapportert hos brukere av p-piller. Hos kvinner som ikke lider av diabetes, finner man at lavdose p-piller ikke har noen effekt på fastende blodsukker. På grunn av de påviste effektene, skal kvinner med diabetes eller nedsatt glukosetoleranse følges nøye opp når de bruker p-piller.

Andre tilstander

Det er rapportert at følgende tilstander kan forekomme eller forverres ved både graviditet og bruk av kombinasjons-p-piller, men ut fra datamaterialet kan det ikke konkluderes vedrørende sammenheng med bruken av kombinasjons-p-piller: Gulsott og/eller pruritus relatert til kolestase, gallesteiner, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk uremisk syndrom, Sydenhams chorea, herpes gestationis, otosklerose-relatert hørselstap.

Eksogene østrogener kan indusere eller forverre symptomer på arvet eller ervervet angioødem.

Forverring av endogen depresjon, epilepsi, Crohns sykdom, eller ulcerøs kolitt har vært rapportert i forbindelse med bruk av kombinasjons-p-piller.

Nedstemthet og depresjon er velkjente bivirkninger ved bruk av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.8). Depresjon kan være alvorlig og er en velkjent risikofaktor for selvmordsrelatert atferd og

selvmord. Kvinner bør rådes til å kontakte lege ved humørendringer og depressive symptomer, selv kort tid etter oppstart av behandlingen.

Kvinner med en sykehistorie med depresjon skal observeres nøye og preparatet skal seponeres dersom det utvikles alvorlig depresjon.

Kloasme kan forekomme, særlig hos kvinner som tidligere har hatt chloasma gravidarum. Kvinner med kloasmetendens bør unngå sollys og ultrafiolett stråling når de tar kombinasjons-p-piller.

Det har vært rapportert tilfeller av retinal vaskulær trombose ved bruk av p-piller. P-piller må seponeres dersom det forekommer uforklarlige delvise eller fullstendige synsforstyrrelser, proptose eller dobbeltsyn; papillødem, eller skader i retina-vaskulaturen.

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Redusert effekt

Effekten av kombinasjons-p-piller kan være redusert dersom man har unnlatt å ta tablettene, ved gastrointestinale forstyrrelser som f.eks oppkast og diaré (se pkt. 4.2) eller hvis de tas samtidig med annen medikasjon (se pkt. 4.5).

Redusert sykluskontroll

Alle kombinasjons-p-piller kan gi uregelmessige blødninger (sporblødning eller gjennombruddsblødninger), spesielt i løpet av de første månedene med behandling. Av den grunn er vurdering av uregelmessige blødninger bare meningsfullt etter en tilvenningsperiode på omtrent tre sykluser.

Dersom uregelmessige blødninger vedvarer eller inntreffer etter tidligere regelmessige sykluser, bør ikke-hormonelle årsaker vurderes, og adekvate diagnostiske tiltak er indisert for å utelukke maligniteter eller graviditet. Disse kan inkludere kyretasje.

Hos enkelte kvinner finner ikke bortfallsblødning sted i løpet av det tablettfrie intervallet. Dersom kombinasjons-p-pillene har blitt tatt slik beskrevet i pkt. 4.2, er det lite sannsynlig at kvinnen er gravid. Dersom p-pillen ikke har blitt inntatt i henhold til disse retningslinjene i forkant av den første uteblitte blødningen eller dersom to bortfallsblødninger har uteblitt, må imidlertid graviditet utelukkes før bruken av kombinasjons-p-pillene kan fortsette.

Noen kvinner kan oppleve post-pille amenoré (muligens med anovulasjon) eller oligomenoré, spesielt dersom kvinnen har hatt slike tilstander tidligere. Kvinner med slike problemer på forhånd, bør informeres om denne muligheten.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner mellom perorale kombinasjons-p-piller og andre legemidler kan føre til gjennombruddsblødninger eller redusert prevensjonseffekt.

Kvinner som behandles med legemidler som kan gi redusert effekt bør midlertidig bruke en barriere-metode eller en annen prevensjonsmetode i tillegg til kombinasjons-p-piller. Bruk av ikke-hormonell prevensjonsmetode anbefales brukt i tillegg i minst 7 dager etter seponering av substanser som kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av etinyløstradiol. Ved bruk av leverenzyminduserende legemidler (f.eks. rifampicin og griseofulvin), må barriere-metode brukes hele tiden ved samtidig medikamentell behandling og i 28 dager etter seponering. Ved langvarig bruk av slike substanser bør ikke perorale kombinasjons-p-piller anvendes som primær prevensjon.

Levermetabolisme

Interaksjoner kan forekomme med legemidler som induserer mikrosomale leverenzymer (f.eks. fenytoin, barbiturater, primidon, karbamazepin, rifampicin, rifabutin og muligens også okskarbazepin, topiramat, felbamat, griseofulvin og naturlegemidler med prikkperikum (Johannesurt/Hypericum perforatum) som kan føre til økt clearance av kjønns hormoner.

Gjennombruddsblødninger er rapportert hos pasienter som har tatt p-piller og Johannesurt (hypericum perforatum) samtidig. Johannesurt kan indusere mikrosomale enzymer som teoretisk kan resultere i redusert effekt av p-pillene. Dersom bruk av Johannesurt ledsages av p-pillebruk anbefales en ikke-hormonell tilleggsbeskyttelse som prevensjonsmetode.

Det er rapportert at hiv-proteasehemmere (f.eks. ritonavir) og ikke-nukleosid revers transkriptase-hemmere (f.eks. nevirapin), og kombinasjoner av dem, potensielt kan øke hepatisk metabolisme.

Atorvastatin er et eksempel på en substans som kan øke serumkonsentrasjonen av etinyløstradiol. Sulfonering av etinyløstradiol har vist seg å oppstå i gastrointestinal (GI)-veggen og medikamenter som opptrer som kompetitive inhibitorer for sulfonering i GI-veggen kan derfor øke biotilgjengeligheten av etinyløstradiol, som f.eks. askorbinsyre (C-vitamin) og paracetamol. Substanser som hemmer cytochrom P 450 3A4 isoenzymer, (f.eks. indinavir, flukonazol og troleandomycin) kan også øke biotilgjengeligheten av etinyløstradiol.

Troleandomycin kan øke risikoen for intrahepatisk kolestase ved samtidig bruk av perorale kombinasjons-p-piller.

Påvirkning av metabolismen av andre medikamenter

Perorale kombinasjons-p-piller kan påvirke metabolismen av visse andre legemidler ved å inhibere hepatiske mikrosomale enzymer, eller ved å indusere hepatisk medikament-konjugering, spesielt glukuronidering. Økt plasmakonsentrasjon av ciklosporin har blitt rapportert ved samtidig bruk av p-piller. Perorale kombinasjons-p-piller har vist seg å indusere metabolismen av lamotrigin, som har ført til sub-terapeutiske plasmakonsentrasjoner av lamotrigin.

Laboratorieundersøkelser

Bruken av antikonsepsjonssteroider kan innvirke på resultatet av visse laboratorieundersøkelser, inkludert biokjemiske parametere for leverfunksjon, skjoldbruskkjertelfunksjon, binyre- og nyrefunksjon, plasmanivåer for (transport-)proteiner, f.eks. kortikosteroidbindende globulin og lipid/lipoprotein-fraksjoner, parametere for karbohydratmetabolisme og parametere for koagulasjon og fibrinolyse. Endringene ligger vanligvis innenfor det normale laboratorieområdet.

Merk: Forskrivingsinformasjonen for legemidler som brukes samtidig skal konsulteres for å identifisere mulige interaksjoner.

Interaksjoner med absorpsjon:

Diaré kan øke tarm-motiliteten og derved redusere hormonabsorpsjonen. På samme måte kan medikamenter som reduserer tarmoverførings-tiden reduserer hormonkonsentrasjonene i blodet.

Det er rapportert at bruk av perorale kombinasjons-p-piller øker risikoen for galaktorié hos pasienter som behandles med flunarizin.

Farmakodynamiske interaksjoner

I kliniske studier med pasienter behandlet for hepatitt C-virusinfeksjoner (HCV) med legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir, med eller uten ribavirin, forekom forhøyede transaminaseverdier (ALAT) over 5 ganger den øvre grensen for normalområdet (ULN) signifikant hyppigere hos kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Forhøyede ALAT-verdier er også observert med legemidler som

inneholder glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (se pkt. 4.3) hos kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Brukere av Loette 28 skal derfor bytte til en alternativ prevensjonsmetode (f.eks. prevensjonsmiddel med kun progestogen eller ikke-hormonell metode) før oppstart med disse legemidlene. Behandlingen med Loette 28 kan starte opp igjen 2 uker etter at behandlingen med disse legemidlene er avsluttet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Loette 28 skal ikke brukes under graviditet, se pkt. 4.3 Kontraindikasjoner.

Dersom graviditet inntreffer under bruk av Loette 28, skal behandlingen umiddelbart avsluttes. Epidemiologiske studier har imidlertid verken vist økt risiko for fødselsdefekter hos barn født av kvinner som brukte kombinasjons-p-piller før graviditeten, eller teratogen effekt ved utilsiktet inntak av kombinasjons-p-pillen tidlig i graviditeten.

Den økte risikoen for venøs tromboembolisme i post-partum-perioden bør tas i betraktning når bruk av Loette 28 gjenopptas etter fødsel (se pkt. 4.2 og 4.4).

Amming

Kombinasjons-p-piller kan innvirke på morsmelken, idet de kan redusere mengden av og endre sammensetningen på melken. Derfor bør bruk av slike preparater vanligvis ikke anbefales før kvinnen har sluttet å amme. Små mengder med antikonsepsjonssteroider og/eller deres metabolitter kan utskilles med melken ved bruk av kombinasjons-p-piller. Disse mengdene kan påvirke barnet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er listet i tabellen i henhold til frekvenskonvensjonen fra MedDRA:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

I tabellen under er bivirkningene klassifisert etter MedDRA organklassesystem. Frekvensen er basert på data fra kliniske utprøvinger.

Følgende bivirkninger er rapportert ved av bruk av Loette 28:

Infeksiøse og parasittære sykdommer Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Vaginitt, inkludert candidiasis
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper) Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Hepatocellulære karsinomer

Forstyrrelser i immunsystemet Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)	Overfølsomhetsreaksjoner. Anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner inkludert svært sjeldne tilfeller av urtikaria, angioødem og alvorlige reaksjoner med respiratoriske og sirkulatoriske symptomer. Forverring av systemisk lupus erythematosus. Forverring av symptomer på arvet eller ervervet angioødem. Andre reaksjoner med årsak i immunsystemet kan være nevnt under andre organklasser.
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Forandringer i appetitt (økning eller reduksjon) Glukoseintoleranse Forverring av porfyri
Psykiatriske lidelser Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Stemningsforandringer inkludert depresjon Redusert libido Økt libido
Nevrologiske sykdommer Svært vanlige ($\geq 1/10$) Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Hodepine, inkludert migrene Angst, svimmelhet Forverring av chorea
Øyesykdommer Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Intoleranse for kontaktlinser Optikusnevritt*, retinal vaskulær trombose
Karsykdommer Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Forverring av varikøse vener
Gastrointestinale sykdommer Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Kvalme, magesmerter Diaré, magekramper, oppblåst mage, oppkast Pankreatitt

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)	Inflammatorisk tarmsykdom (Crohns sykdom, ulcerøs kolitt), iskemisk kolitt
Sykdommer i lever og galleveier Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)	Kolesatisk gulsott Sykdom i galleblæren, inkludert gallesten** Leveradenomer Hepatocellulær skade (f.eks. hepatitt, unormal leverfunksjon)
Hud- og underhudssykdommer Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Akne Utslett, kloasme (melasma), som kan være vedvarende, hirsutisme, håravfall, urtikaria, kløe Erythema nodosum, Erythema multiforma
Sykdommer i nyre og urinveier Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Hemolytisk uremisk syndrom
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer Svært vanlig ($\geq 1/10$) Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Gjennombruddsblødning/sporblødning Brystmerter, ømme bryster, dysmenoré, forandring i menstruasjonsmengde, forandring i cervix-ektopi og sekresjon, amenoré Forstørrede bryster Vaginalsekresjon, sekresjon fra brystene
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Væskeretensjon, ødemer
Undersøkelser Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Vektforandring (økning eller reduksjon) Blodtrykksøkning, forandringer av lipidnivåer i serum, inkludert hypertriglyseridemi Reduksjon i serumnivåer av folat***

* Optikusnevritt kan føre til delvis eller fullstendig synstap.

** Kombinasjonspreparat kan forverre eksisterende galleblærelidelser og kan påskynde utviklingen av galleblærelidelser hos symptomfrie kvinner.

*** Serumnivået av folat kan gå ned ved bruk av kombinasjonspreparat. Dette kan være klinisk signifikant dersom kvinnen blir gravid etter seponering av p-piller.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Økt risiko for arterielle og venøse trombotiske og tromboemboliske hendelser, inkludert hjerteinfarkt, slag, såkalt transitorisk iskemisk attack, venetrombose og lungeemboli er observert hos kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. For flere detaljer, se pkt. 4.4.

Følgende alvorlige bivirkninger har vært rapportert hos kvinner som bruker kombinasjons-p-piller (se pkt. 4.4):

- Hypertensjon
- Levertumor
- Crohns sykdom, ulcerøs colitt, porfyri, systemisk lupus erytematosus, herpes gestationis, Sydenhams chorea, hemolytisk uremisk syndrom, kolestatisk gulsott.

Frekvensen av diagnostiserte brystkrefttilfeller er lettere økt blant kvinner som bruker p-piller. Siden brystkreft forekommer sjelden hos kvinner under 40 år, er økningen i antallet liten i forhold til den totale risikoen for å få brystkreft. Årsakssammenhengen med bruk av kombinasjons-p-piller er ukjent. For ytterligere informasjon, se pkt. 4.3 og pkt. 4.4.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det har ikke vært rapportert om alvorlig skadelige effekter av overdose. Symptomer som kan forekomme er: kvalme, oppkast, brystømhet, svimmelhet, buksmerter, tretthet/utmattelse, og, hos unge jenter, små vaginalblødninger. Blødninger ved seponering kan forekomme hos kvinner. Det finnes ingen antidot og videre behandling bør være symptomatisk.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Progestogener og østrogener, faste kombinasjoner, ATC-kode; G03A A07.

Kombinerte hormonelle prevensjonsmidler undertrykker gonadotropiner på en måte som hemmer ovulasjon, noe som fører til antikonsepsjon.

Levonorgestrel /etinylostradiol i p-piller har vist å kunne redusere mengden av sirkulerende androgener og fritt testosteron (22 % reduksjon fra baseline), ved å øke mengden av "sex hormone binding globulin" (SHBG; + 48 %). Studier med lavdoserte p-piller (100 mikrogram levonorgestrel/20 mikrogram etinylostradiol), som Loette 28, har vist en 35 % reduksjon av det totale antall aknelesjoner i ansiktet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Levonorgestrel blir raskt og fullstendig absorbert etter oral administrasjon (biotilgjengelighet på omtrent 100 % og er ikke utsatt for "first-pass"-metabolisme). Etinylostradiol blir raskt og nesten fullstendig absorbert fra GI-traktus, men på grunn av "first-pass"-metabolisme i tarm-mukosa og

lever, er biotilgjengeligheten til etinyløstradiol mellom 38 % og 48 %.

Fordeling

Levonorgestrel er i serum primært bundet til SHBG. Etinyløstradiol er i plasma 97 % bundet til albumin. Etinyløstradiol bindes ikke til SHBG, men induserer SHBG-syntese.

Biotransformasjon

Levonorgestrel: Den viktigste metabolisme-veien går via reduksjon av $\Delta 4$ -3-okso gruppen og hydroksylering i posisjon 2 α , 1 β , og 16 β , fulgt av konjugasjon. De fleste metabolittene som sirkulerer i blod er sulfater av 3 α ,5 β -tetrahydrolevonorgestrel, mens sekresjon for det meste foregår i form av glukuronider. Noe uforandret levonorgestrel sirkulerer også som 17 β -sulfat. Metabolsk clearance viser stor interindividuell variasjon, noe som kan forklare den store variasjonen i serumkonsentrasjonen av levonorgestrel.

Etinyløstradiol: 2-hydroksylering via Cytokrom P450 (CYP3A4) i lever er den viktigste oksidative metabolske reaksjonen. 2-hydroksy-metabolitten blir videre omdannet ved metylering og glukuronidering, før den skilles ut i urin og avføring. Nivået av cytokrom P450 (CYP3A) viser stor interindividuell variasjon, noe som kan forklare den varierende hastigheten av etinyløstradiol 2-hydroksyleringen. Etinyløstradiol skilles ut i urin og avføring som glukuronider og sulfat-konjugater og undergår enterohepatisk sirkulering.

Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstiden for levonorgestrel er ved "steady state" omtrent 36 ± 13 timer. Levonorgestrel og dets metabolitter blir primært utskilt i urin (40 % til 68 %) og ca. 16 - 48 % blir utskilt i avføringen. Eliminasjonshalveringstiden til etinyløstradiol er omtrent 18 ± 4.7 timer ved "steady state". Etinyløstradiol utskilles via urin, ca. 40 % og ca. 60 % blir utskilt i avføringen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen prekliniske data av sikkerhetsmessig betydning foreligger. Kjønnshormoner kan imidlertid stimulere veksten av enkelte steroidavhengige vev og tumores.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Aktive tabletter:

Laktosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, kaliumpolakrylin, magnesiumstearat, makrogol 1450, hypromellose, titandioksid (E 171), rødt jernoksid (E 172), voks.

Inaktive tabletter:

Laktose, mikrokrySTALLinsk cellulose, magnesiumstearat, kaliumpolakrylin, hypromellose, titandioksid (E 171), makrogol, makrogol 1500, voks.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/aluminiumsbliester i aluminiumspose med tørkemiddel av silikagel.
Bliesterbrett i ytterpakning av kartong.

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS
Postboks 3
1324 Lysaker

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

99-2727

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. november 2001
Dato for siste fornyelse: 08. september 2009

10. OPPDATERINGSDATO

03.11.2022