

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NORLEVO® 1,5 mg -tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 1,5 mg levonorgestreeliä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää 90,90 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on merkintä NL 1.5

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden jälkiehkäisy 72 tunnin kuluessa yhdynnästä, jossa ei ole käytetty ehkäisyä tai jos ehkäisy on pettänyt.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hoito edellyttää **yhden tabletin** ottamista. Hoidon teho on sitä parempi, mitä nopeammin suojaamattoman yhdynnän jälkeen se aloitetaan. Siksi tabletti on otettava **niin pian kuin mahdollista suojaamattoman yhdynnän jälkeen, mieluiten 12 tunnin kuluessa** ja enintään 72 tunnin (3 päivän) kuluessa yhdynnästä.

Jos nainen on käyttänyt edeltävien 4 viikon aikana entsyymitoimintaa indusoivia lääkkeitä ja tarvitsee jälkiehkäisyä, hänen on suositeltavaa käyttää hormonitonta jälkiehkäisyä eli kuparikierukkaa; mikäli nainen ei voi tai ei halua käyttää kuparikierukkaa, hänen tulee ottaa kaksinkertainen annos levonorgestreeliä (ts. 2 tablettia yhtä aikaa) (ks. kohta 4.5).

NorLevo voidaan ottaa missä kuukautiskierron vaiheessa tahansa.

Jos oksentelua esiintyy kolmen tunnin kuluessa tabletin ottamisesta, tulee välittömästi ottaa toinen tabletti.

Jälkiehkäisyn jälkeen suositellaan paikallisen ehkäisymenetelmän (kondomi, spermisidi, pessaari) käyttöä siihen saakka, kunnes seuraava kuukautisvuoto alkaa. NorLevo-valmisteen käyttö ei ole säännöllisen hormonaalisen ehkäisyn jatkamisen vasta-aihe.

Pediatriset potilaat

NorLevo-valmisteen käyttöaihe, jälkiehkäisy, ei ole relevantti esipuberteetti-ikäisille lapsille.

Antotapa

Suun kautta

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jälkiehkäisy on **tilapäisesti käytettävä** menetelmä. Se ei missään tapauksessa saa korvata säännöllistä raskaudenehkäisyä.

Jälkiehkäisy ei estä raskautta kaikissa tapauksissa, varsinkin jos suojaamattoman yhdynnän ajankohta on epävarma. Jos kuukautiset myöhästyvät yli 5 päivää tai epänormaalia vuotoa esiintyy silloin kun kuukautisten pitäisi alkaa tai esiintyy raskauden oireita, tulee mahdollinen raskaus sulkea pois tekemällä raskaustesti.

Jos nainen on ollut suojaamattomassa yhdynnässä yli 72 tuntia aikaisemmin saman kuukautiskierron aikana, on hedelmöittyminen voinut tapahtua. Jälkimmäisen yhdynnän jälkeen NorLevo-hoidon ehkäisyteho voi olla riittämätön.

Rajalliset ja vahvistamattomat tiedot viittaavat siihen, että NorLevo-valmisteen teho saattaa heikentyä naisen painon ja painoindeksin (BMI:n) kasvaessa (ks. kohta 5.1). Jälkiehkäisy on aina otettava mahdollisimman pian suojaamattoman yhdynnän jälkeen huolimatta siitä, kuinka paljon nainen painaa tai mikä hänen painoindeksinsä on.

Jos havaitaan, että nainen on raskaana NorLevo-hoidon jälkeen, kohdunulkoisen raskauden mahdollisuus tulee ottaa huomioon. Kohdunulkoisen raskauden riski on todennäköisesti pieni, sillä NorLevo vaikuttaa ovulaatioon ja hedelmöittymiseen. Kohdunulkoisen raskaus saattaa jatkua vuodosta huolimatta. Tämän vuoksi NorLevo-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on kohdunulkoisen raskauden riski (aikaisempi munanjohdinten tulehdus tai kohdunulkoisen raskaus).

NorLevo-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Vaikeat imeytymishäiriöt, kuten Crohnin tauti, voivat heikentää NorLevo-valmisteen tehoa.

Tromboembolisia tapahtumia on raportoitu NorLevo-valmisteen käytön jälkeen. Tromboembolisten tapahtumien mahdollisuus pitää ottaa huomioon, jos naisella on muita aikaisempia tromboembolisia riskitekijöitä, erityisesti jos hänellä itsellään tai hänen perheenjäsenillään on aiemmin ollut tromboositaipumusta.

NorLevo-valmisteen käytön jälkeen kuukautisvuodon määrä on yleensä normaali ja kuukautiset tulevat odotettuun aikaan. Ne voivat joskus tulla muutamaa päivää odotettua aikaisemmin tai myöhemmin. Lääkärissä käyntiä suositellaan säännöllisen ehkäisyn aloittamiseksi tai käytetyn ehkäisyn muuttamiseksi. Jos ehkäisynä käytetään ehkäisytabletteja (e-pillereitä) ja kuukautiset eivät ala pilleritauon aikana NorLevo-valmisteen käytön jälkeen, raskauden mahdollisuus tulee sulkea pois.

NorLevo-valmistettä ei tulisi käyttää toistuvasti saman kuukautiskierron aikana, sillä potilaan saama hormonimäärä saattaa kohota haitallisen suureksi ja kuukautiskierto saattaa häiriintyä. Jos naisella on toistuvasti tarvetta raskauden jälkiehkäisyyn, hänelle tulee suositella pitkäaikaisen ehkäisymenetelmän käyttöä.

Jälkiehkäisyn käyttö ei korvaa sukupuolitautilien ehkäisyyn käytettäviä varotoimia.

NorLevo-valmisteen ja ulipristaaliasetaattia sisältävien lääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on jokin seuraavista harvinaisista perinnöllisistä tiloista, ei tulisi käyttää tätä lääkettä: galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosin ja galaktoosin imeytymishäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Huomioitavat yhteisvaikutukset:

Maksan entsyymejä indusoivien aineiden, lähinnä CYP3A4-entsyymitoimintaa indusoivien aineiden samanaikainen käyttö tehostaa levonorgestreelin metaboliaa. Efavirentsin samanaikaisen annon on todettu pienentävän plasman levonorgestreelipitoisuuksia (AUC-arvoa) noin 50 %.

Lääkeaineita, joiden epäillään voivan pienentää samalla tavoin plasman levonorgestreelipitoisuuksia, ovat barbituraatit (myös primidoni), fenytoiini, karbamatsepiini, mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet, rifampisiini, ritonaviiri, rifabutiini ja griseofulviini.

Jos nainen on käyttänyt entsyymitoimintaa indusoivia lääkkeitä edeltävien 4 viikon aikana ja tarvitsee jälkielekääntä, on harkittava hormonittoman jälkielekääntä (kuperikierukan) käyttöä. Jos nainen ei voi tai ei halua käyttää kuparikierukkaa, hän voi ottaa kaksinkertaisen levonorgestreeliannoksen (eli 3 000 mikrogrammaa 72 tunnin kuluessa suojaamattomasta yhdynnästä). Tätä nimenomaista yhdistelmää (kaksinkertainen levonorgestreeliannos entsyymejä indusoivan lääkkeen samanaikaisen käytön yhteydessä) ei kuitenkaan ole tutkittu.

Levonorgestreelia sisältävien lääkkeiden käyttö saattaa estää siklosporiinin metaboliaa ja siten suurentaa sen toksisuusriskiä.

Ulipristaaliasetaatti on progesteronireseptorin muuntaja, jolla voi olla yhteisvaikutusta levonorgestreelin progestationaalisen vaikutuksen kanssa. Tämän vuoksi levonorgestreelin ja ulipristaaliasetaattia sisältävien lääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tämä lääke ei keskeytä alkanutta raskautta. Jos jälkielekääntä tällä menetelmällä epäonnistuu ja raskaus alkaa, progestiinit eivät epidemiologisten tutkimusten mukaan aiheuta epämuodostumia sikiölle.

Ei ole olemassa tietoja siitä, mitä seurauksia lapselle voi tulla, jos käytetty levonorgestreeliannos on yli 1,5 mg.

Imetys

Levonorgestreeli erittyy rintamaitoon. Tämän vuoksi suositellaan imetystä juuri ennen NorLevo-tabletin ottamista ja seuraavaa imetystä aikaisintaan 8 tunnin kuluttua NorLevo-tabletin ottamisesta.

Hedelmällisyys

Nopea hedelmällisyyden palautuminen on todennäköistä sen jälkeen, kun NorLevo-valmistetta on käytetty jälkielekääntä. Tämän vuoksi säännöllinen ehkäisy pitäisi aloittaa tai sitä pitäisi jatkaa mahdollisimman pian NorLevo-valmisteen käytön jälkeen. Näin varmistetaan jatkuva raskauden ehkäisy.

Kliinisestä käytöstä saatu kokemus ei viittaa siihen, että levonorgestreelin käyttö vaikuttaisi ihmisen hedelmällisyyteen. Ei-kliinisistä tutkimuksista ei myöskään ole saatu viitteitä eläimille aiheutuneista haittavaikutuksista (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksista ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole raportoitu. Jos naiset kokevat väsymystä tai huimausta NorLevo-valmisteen käytön jälkeen, heidän ei pitäisi ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa taulukossa on mainittu kliinisissä tutkimuksissa levonorgestreeli 1,5 mg -valmisteen käytön yhteydessä raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheyksiä*.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutusten esiintymistiheys	
	Hyvin yleiset (≥ 1/10)	Yleiset (≥ 1/100, 1/10)
Hermosto	Huimaus Päänsärky	
Ruuansulatuselimistö	Pahoinvointi Vatsakipu	Ripuli ¹ Oksentelu
Sukupuolielimet ja rinnat	Kohtukipu Rintojen arkuus Kuukautisten viivästyminen ⁴ Runsaat kuukautiset ² Verinen vuoto ¹	Kuukautiskivut ³
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsytys ¹	

* Tutkimus 1 (n = 544): Contraception, 2002,66,269–273

* Tutkimus 2 (n = 1359): Lancet, 2002,360:1803–10

*Tutkimus 3 (n = 1117): Lancet, 2010; 375: 555–62

*Tutkimus 4 (n = 840): Obstetrics and Gynecology, 2006; 108: 1089–1097

¹ Ei raportoitu tutkimuksessa 1

² Ei raportoitu tutkimuksessa 2

³ Ei raportoitu tutkimuksessa 1 tai 2

³ Viivästyminen yli 7 päivää

Nämä haittavaikutukset häviävät yleensä 48 tunnin kuluessa NorLevo-valmisteen ottamisesta. Rintojen arkuutta, tiputtelua ja epäsäännöllisiä vuotoja on raportoitu 30 %:lla käyttäjistä. Nämä oireet voivat jatkua seuraaviin kuukautisiin asti, jotka voivat tulla myöhässä.

Yliherkkyysoireita, kuten turvotusta nielussa/kasvoilla ja ihoreaktioita, on raportoitu NorLevo-valmisteen käytön jälkeen.

Tromboembolisia tapahtumia on raportoitu valmisteen markkinoille saattamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www.fimea.fi, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Vakavia haittavaikutuksia ei ole raportoitu, kun on käytetty suuria annoksia suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita. Yliannostus voi aiheuttaa pahoinvointia ja kuukautisten kaltaista vuotoa. Spesifistä vastalääkettä ei ole, ja yliannostuksen hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Jälkiehkäisy, ATC-koodi: G03AD01

Vaikutusmekanismi

Ensisijainen vaikutusmekanismi on ovulaation esto ja/tai viivästyminen, joka on seurausta luteinisoivan hormonin (LH) erityksen huipun estymisestä. Levonorgestreeli häiritsee ovulaatioprosessia vain siinä tapauksessa, että sitä otetaan ennen kuin LH-erityksen kasvu alkaa. Levonorgestreelillä ei ole jälkiehkäisytehoa, jos sitä otetaan myöhemmin kierron aikana.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa levonorgestreelin käytön jälkeen vältettyjen raskauksien osuus vaihteli 52 %:sta (Glasier, 2010) 85 %:iin (Von Hertzen, 2002) odotettavissa olevista raskauksista. Teho näyttää heikenevän kun yhdyntän jälkeen kulunut aika pitenee.

Käytettävissä on vain vähän ja vahvistamatonta tietoa naisen suuren painon/painoindeksin (BMI:n) vaikutuksesta ehkäisytehoon. Kolmessa WHO:n tutkimuksessa ei todettu taipumusta tehon heikkenemiseen naisen painon/painoindeksin kasvaessa (taulukko 1), mutta kahdessa muussa tutkimuksessa (Creinin ym. 2006 ja Glasier ym. 2010) havaittiin ehkäisytehon heikentyvän, kun naisen paino/painoindeksi oli suurempi (taulukko 2). Molemmista meta-analyyseistä suljettiin pois jälkiehkäisy, joka otettiin yli 72 tuntia suojaamattoman yhdyntän jälkeen (eli levonorgestreelin myyntiluvasta poikkeava käyttö), sekä sellaisten naisten tiedot, joilla oli muitakin suojaamattomia yhdyntöjä. Tiedot lihavilla naisilla suoritetuista farmakokineettisistä tutkimuksista, ks. kohta 5.2.

Taulukko 1: Meta-analyysi kolmesta WHO-tutkimuksesta (von Hertzen ym. 1998 ja 2002; Dada ym. 2010)

Painoindeksi/BMI (kg/m ²)	Alipaino 0–18,5	Normaalipaino 18,5–25	Lievä lihavuus 25–30	Merkittävä lihavuus ≥ 30
N kaikki	600	3952	1051	256
N raskaudet	11	39	6	3
Raskauksien esiintyminen	1,83 %	0,99 %	0,57 %	1,17 %
Luottamusväli	0,92–3,26	0,70–1,35	0,21–1,24	0,24–3,39

Taulukko 2: Meta-analyysi tutkimuksista Creinin ym. 2006 ja Glasier ym. 2010

Painoindeksi/BMI (kg/m ²)	Alipaino 0–18,5	Normaalipaino 18,5–25	Lievä lihavuus 25–30	Merkittävä lihavuus ≥ 30
N kaikki	64	933	339	212
N raskaudet	1	9	8	11
Raskauksien esiintyminen	1,56 %	0,96 %	2,36 %	5,19 %
Luottamusväli	0,04–8,40	0,44–1,82	1,02–4,60	2,62–9,09

Normaalia annosta käytettäessä levonorgestreeli ei todennäköisesti aiheuta merkittäviä muutoksia veren hyttymestekijöihin tai rasva- ja hiilihydraattiainevaihduntaan.

Pediatriset potilaat

Prospektiivinen ei-kokeellinen tutkimus osoitti, että 305:stä levonorgestreeliä sisältävällä jälkiehkäisyvalmisteella hoidetusta naisesta 7 tuli raskaaksi, jolloin hoidon epäonnistumisen kokonaisprosentti oli 2,3 %. Hoidon epäonnistumisprosentti alle 18-vuotiailla naisilla (2,6 % tai 4/153) oli verrattavissa 18-vuotiaiden ja sitä vanhempien epäonnistumisprosenttiin (2,0 % tai 3/152).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otetun 1,5 mg:n annoksen jälkeen levonorgestreelin puoliintumisajan plasmassa on arvioitu olevan 43 tuntia. Levonorgestreelin huippupitoisuus plasmassa (noin 40 nmol/l) saavutetaan 3 tunnissa.

Jakautuminen/biotransformaatio

Levonorgestreeli hydroksyloituu maksassa ja metaboliitit erittyvät glukuronidikonjugaatteina.

Eliminaatio

Suun kautta otetun levonorgestreelin biologinen hyötyosuus on keskimäärin 100 %. Plasmassa se sitoutuu voimakkaasti sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG). Levonorgestreeli eliminoituu munuaisten (60–80 %) ja maksan (40–50 %) kautta.

Farmakokineetiikka lihavilla naisilla

Eräässä farmakokineettisessä tutkimuksessa todettiin, että levonorgestreelin kokonaispitoisuus jää pienemmäksi (C_{max} ja AUC_{0-24} noin 50 % pienemmät) lihavilla ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) kuin normaalipainoisilla ($< 25 \text{ kg/m}^2$) naisilla (Praditpan et al., 2017). Toisessakin tutkimuksessa todettiin kokonaislevonorgestreelin C_{max} -arvon jääneen noin 50 % pienemmäksi BMI:n mukaan lihavilla kuin normaalipainoisilla naisilla. Kun lihavien naisten annokset tuplattiin (3 mg), tämä näytti tuottavan sellaiset pitoisuudet plasmassa, jotka vastasivat normaalipainoisten naisten pitoisuuksia 1,5 mg:n levonorgestreeliannosten yhteydessä (Edelman et al., 2016). Näiden tietojen kliininen merkitys on epäselvä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliiniset tiedot turvallisuusfarmakologiaa, toistuvan altistuksen toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenista potentiaalia koskevista konventionaalisista tutkimuksista eivät ole osoittaneet erityisiä haittoja ihmiselle sen lisäksi mitä muissa valmisteyhteenvedon kohdissa on jo mainittu. Eläinkokeissa suurten levonorgestreeliannosten on osoitettu aiheuttavan naispuolisten sikiöiden virilisaatiota.

Hiirillä tehdyssä prekliinisessä tutkimuksessa ei havaittu vaikutusta levonorgestreeliä saaneiden emojen jälkeläisten hedelmällisyyteen. Kahdessa tutkimuksessa tarkasteltiin levonorgestreelialtistuksen vaikutusta esialkioiden kehitykseen ennen kiinnittymistä kohtuun ja havaittiin, että levonorgestreeli ei aiheuta hedelmällisyyteen tai hiiren esialkioiden *in vitro* -kasvuun liittyviä haittavaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Povidoni
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä lämpötilapakkauksessa ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

1 tabletin PVC/PE/PVDC/alumiinilämpötilapakkauksessa
Pakkauskoot ovat 1 tabletin pakkaus sekä 5, 10, 25 tai 50 tabletin pakkaukset vain sairaalakäyttöön.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

LABORATOIRE HRA Pharma
200 avenue de Paris
92320 CHATILLON, RANSKA

8. MYYNTILUVAN NUMERO

20803

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5 joulukuuta 2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4 syyskuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.2.2019