

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levesia 100 mikrog / 20 mikrog kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaaleanpunaiset tabletit (aktiiviset tabletit):

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mikrogrammaa levonorgestreelia ja 20 mikrogrammaa etinyyliestradiolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 89,38 mg laktoosia.

Kalvopäällysteessä on alluranpunainen AC alumiinilakkaa (E129) ja soijalesitiiniä.

Valkoiset tabletit (lume tabletit):

Tabletit eivät sisällä vaikuttavia aineita.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 89,50 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Aktiiviset tabletit ovat vaaleanpunaisia ja pyöristettyjä, ja niiden halkaisija on noin 5,7 mm.

Lumetabletit ovat valkoisia ja pyöristettyjä, ja niiden halkaisija on noin 5,7 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy suun kautta.

Levesia-valmisteen määräämistä koskevassa päätöksessä on otettava huomioon valmisteen käyttäjän nykyiset riskitekijät, erityisesti laskimotromboemolian (VTE) riskitekijät, ja millainen Levesia-käytön VTE:n riski on verrattuna muiden yhdistelmäehkäisyvalmisteiden riskeihin (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa: suun kautta

Levesia-tablettien käyttö

Tabletit on otettava joka päivä suunnilleen samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kera, läpipainopakkaukseen merkityssä järjestyksessä. Tabletteja käytetään jatkuvasti. Yksi tabletti otetaan joka päivä 28 peräkkäisenä päivänä. Jokainen uusi pakkaus aloitetaan edellisen pakkauksen viimeisen tabletin jälkeisenä päivänä. Tyhjennysvuoto alkaa tavallisesti 2–3 päivän kuluttua lumetablettien käytön aloittamisesta, eikä se välttämättä ole päättynyt ennen seuraavan pakkauksen aloittamista.

Levesia-valmisteen käytön aloittaminen

- Ei aiempaa hormonaalista ehkäisyä (edeltäneen kuukauden aikana):
Tablettien käyttö on aloitettava luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (ensimmäinen vuotopäivä).
Käytön voi aloittaa päivinä 2–5, mutta siinä tapauksessa on suositeltavaa, että ensimmäisen kuukautiskierron 7 ensimmäisenä päivänä käytetään lisäehkäisynä jotakin estemenetelmää.
- Vaihto yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytabletit, ehkäisyrenkas tai ehkäisy-laastari):
Levesia-valmisteen käyttö aloitetaan mieluiten seuraavana päivänä siitä, kun aiempien yhdistelmäehkäisytablettien viimeinen hormonia sisältävä tabletti (viimeinen vaikuttavia aineita sisältävä tabletti) otetaan, kuitenkin viimeistään aiempien yhdistelmäehkäisytablettien tavanomaista tablettitaukoa tai lumetablettijaksoa seuraavana päivänä. Jos käytössä on ollut ehkäisyrenkas tai ehkäisy-laastari, Levesia-valmisteen käyttö on aloitettava mieluiten renkaan tai laastarin poistamispäivänä, mutta kuitenkin viimeistään päivänä, jona uusi ehkäisyrenkas tai ehkäisy-laastari pitäisi asettaa paikalleen.
- Vaihto pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (pelkkää progestiinia sisältävä ehkäisytabletti, injektio, implantaatti) tai progestiinia vapauttavasta kohdunsisäisestä ehkäisimestä
Pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisytablettista voidaan siirtyä käyttämään Levesia-valmistetta koska tahansa (siirtyminen implantaatista sekä kohdunsisäisestä ehkäisimestä sen poistopäivänä ja injektioista seuraavana suunniteltuna injektio-päivänä), mutta kaikissa näissä tapauksissa naisen on käytettävä lisäehkäisynä jotakin estemenetelmää 7 ensimmäisen Levesia-tablettipäivän ajan.
- Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen
Käytön voi aloittaa välittömästi. Muita ehkäisymenetelmiä ei tällöin tarvita.
- Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen
Imetys, ks. kohta 4.6.

Koska tromboembolisten tapahtumien riski on suurentunut synnytyksen jälkeen, tablettien käytön saa aloittaa aikaisintaan 28 vuorokautta synnytyksen jälkeen (koskee naisia, jotka eivät imetä) tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen. 7 ensimmäisen tablettipäivän ajan on käytettävä hormonitonta lisäehkäisyä. Jos nainen on jo ollut yhdynnässä, raskaus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön varsinaista aloittamista tai naisen on odotettava seuraavien kuukautisten alkamista.

Hoidon kesto

Levesia-valmistetta voidaan käyttää niin kauan kuin hormonaalista ehkäisyä halutaan käyttää ja hormonaalisen ehkäisyn hyödyt ovat terveystarpeita suuremmat (säännölliset seurantatutkimukset, ks. kohta 4.4).

Tabletin unohtaminen

Levesia-valmisteen sisältämät hormoniannokset ovat hyvin pieniä. Näin ollen ehkäisyteho vaarantuu helposti, jos tabletti unohtuu.

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **alle 12 tuntia**, valmisteen ehkäisyteho ei ole heikentynyt. Unohtunut tabletti on otettava heti muistettaessa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan.

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **yli 12 tuntia**, valmisteen ehkäisyteho voi olla heikentynyt. Seuraavat kaksi perussääntöä pätevät tapauksissa, joissa tablettien ottaminen on unohtunut:

1. Aktiivisten tablettien ottamista ei saa koskaan keskeyttää yli 7 päivän ajaksi.
2. Hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akselin riittävän suppression saavuttaminen edellyttää tablettien ottamista yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan.

Yllä olevan perusteella voidaan antaa seuraavat käytännön ohjeet:

Viikko 1

Viimeinen unohtunut tabletti on otettava heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Lisäksi seuraavien 7 päivän ajan on käytettävä jotakin estemenetelmää, kuten kondomia. Jos nainen on ollut yhdynnässä tabletin unohtamista edeltävien 7 päivän aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon. Raskauden mahdollisuus on sitä suurempi, mitä useampi tabletti on unohtunut ja mitä lähempänä lumetablettijaksoa unohtuneet tabletit ovat.

Viikko 2

Viimeinen unohtunut tabletti on otettava heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Jos tabletteja on otettu ohjeen mukaan 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia, lisäehkäisyä ei tarvita. Jos nainen on kuitenkin unohtanut useampia tabletteja, häntä on neuvottava käyttämään lisäehkäisyä 7 päivän ajan.

Viikko 3

Ehkäisytehoa heikentää lähenevä 7 päivän lumetablettijakso. Ehkäisytehon heikkeneminen voidaan kuitenkin estää muuttamalla tablettien ottoaikataulua. Jos tabletteja on otettu oikein 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia, voidaan toimia jommankumman alla olevan ohjeen mukaan eikä lisäehkäisyä tarvita. Jos tabletteja ei ole otettu oikein, on toimittava ensimmäisen ohjeen mukaan ja samalla käytettävä lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

1. Viimeinen unohtunut tabletti on otettava heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan, kunnes kaikki aktiiviset tabletit on otettu. Läpipainopakkauksen viimeisen rivin 7 lumetablettia on hävitettävä. Seuraava läpipainopakkaus on aloitettava heti. Tyhjennysvuoto jää todennäköisesti tulematta ennen uuden läpipainopakkauksen aktiivisten tablettien loppumista, mutta tiputtelu- tai läpäisyvuotoa voi esiintyä.
2. Aktiivisten tablettien ottaminen käytössä olevasta läpipainopakkauksesta voidaan myös keskeyttää. Tällöin on otettava viimeisen rivin lumetabletteja 7 päivän ajan, mukaan lukien päivät, joina tablettien otto unohtui. Tämän jälkeen tablettien ottamista jatketaan uudesta läpipainopakkauksesta.

Jos useampi tabletti on jäänyt ottamatta eikä tyhjennysvuotoa tule lumetablettijakson aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon.

Ohjeet ruoansulatuskanavan häiriöiden yhteydessä

Vaikeiden ruoansulatushäiriöiden yhteydessä imeytyminen saattaa olla epätäydellistä ja tällöin on käytettävä lisäehkäisyä.

Jos oksentelua tai vaikeaa ripulia esiintyy 3–4 tunnin sisällä aktiivisen tabletin ottamisesta, sovelletaan tablettien unohtamista koskevia ohjeita kohdasta 4.2 ”Tabletin unohtaminen” (ks. myös kohta 4.4). Jos nainen ei halua muuttaa tablettien normaalia käyttöaikataulua, hänen on otettava ylimääräinen tabletti / ylimääräisiä tabletteja toisesta läpipainopakkauksesta. Jos ruoansulatuskanavan häiriöt ovat pitkäkestoisia tai toistuvia, naisen on käytettävä hormonitonta lisäehkäisyä ja kerrottava asiasta lääkärille.

Tyhjennysvuodon siirtäminen eteenpäin ja kuukautisten alkamispäivän muuttaminen

Jos nainen haluaa siirtää tyhjennysvuotoa eteenpäin, hänen on jätettävä nykyisen läpipainopakkauksen lumetabletit ottamatta ja siirryttävä uuteen Levesia-läpipainopakkaukseen. Vuotoa voidaan siirtää niin pitkälle kuin halutaan, aina toisen läpipainopakkauksen aktiivisten tablettien loppumiseen asti. Tänä aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. Levesia-tablettien säännöllinen käyttö aloitetaan uudelleen lumetablettijakson jälkeen.

Jos nainen haluaa muuttaa tyhjennysvuodon alkamispäivää joksikin toiseksi viikonpäiväksi, häntä voidaan neuvoa lyhentämään seuraavaa lumetablettijaksoa niin monella päivällä kuin hän haluaa. Mitä lyhyempi jakso on, sitä suurempi on riski, että tyhjennysvuotoa ei lyhennetyin jakson aikana tule ja että seuraavan pakkauksen käytön aikana esiintyy läpäisy- ja tiputteluvuotoa (kuten siirrettäessä tyhjennysvuotoa eteenpäin).

4.3 Vasta-aiheet

Yhdistelmäehkäisytabletteja ei pidä käyttää seuraavien tilojen yhteydessä. Jos jokin näistä tiloista ilmenee ensimmäistä kertaa yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, valmisteen käyttö on lopetettava välittömästi.

- raskaus tai raskauden epäily
- laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
 - laskimotromboembolia – tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilas antikoagulanttilääkityksellä) tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi [SLT] tai keuhkoembolia)
 - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu laskimotromboembolia-alttius, kuten APC-resistenssi (mukaan lukien Faktori V Leiden), antitrombiini III:n puutos, C-proteiinin puutos, S-proteiinin puutos
 - suuri leikkaus ja siihen liittyvä pitkittynyt immobilisaatio (ks. kohta 4.4)
 - useiden riskitekijöiden aiheuttama suuri laskimotromboembolian riski (ks. kohta 4.4)
- valtimotromboembolia tai sen riski
 - valtimotromboembolia – tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. angina pectoris)
 - aivoverisuonisairaus – tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA)
 - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu valtimotromboembolia-alttius, kuten hyperhomokysteinemia ja fosfolipidivasta-aineet (kardioliipinivasta-aineet, lupusantikoagulantti)
 - anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita
 - monista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4) tai yhden vakavan riskitekijän esiintymisestä johtuva suuri valtimotromboemboliariski. Näitä riskitekijöitä voivat olla:
 - diabetes, jossa esiintyy verisuonioireita
 - vaikea hypertensio
 - vaikea dyslipoproteinemia
 - tupakointi (ks. kohta 4.4).
- tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt haimatulehdus, johon liittyy vaikea hypertriglyseridemia

- tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt vaikea maksasairaus niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi (mukaan lukien Dubin–Johnsonin oireyhtymä ja Rotorin oireyhtymä)
- tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt hyvän- tai pahanlaatuinen maksakasvain
- sukupuolihormoniriippuvaiset kasvaimet tai niiden epäily (esim. sukupuolielimissä tai rinnoissa)
- emätinverenvuoto, jonka syy on selvittämättä
- tuntemattomasta syystä johtuva amenorrea
- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Levesia sisältää soijaöljyä. Maapähkinälle tai soijalle allergisten potilaiden ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.
- Levesia on vasta-aiheinen, jos samanaikaisesti käytetään ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviriä, ja dasabuviiria, glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää sisältäviä lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Levesia-valmisteen soveltuvuudesta on keskusteltava naisen kanssa, jos hänellä esiintyy mikä tahansa alla mainituista tiloista tai riskitekijöistä.

Jos jokin näistä tiloista tai riskitekijöistä pahenee tai ilmenee ensimmäisen kerran, käyttäjää on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin, joka päättää, pitääkö Levesia-valmisteen käyttö keskeyttää.

Levesia sisältää alluranpunainen AC alumiinilakka -atsoväriainetta (E129) ja indigokarmiinin alumiinilakkaa (E132), jotka saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

Verenkiertohäiriöt

Myös laskimo- tai valtimosairauksien yhden vakavan riskitekijän tai useamman kuin yhden riskitekijän olemassaolo voi olla hoidon vasta-aihe. Antikoagulanttihoidon mahdollisuus on myös otettava huomioon. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjä on nimenomaisesti kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin, jos heille kehittyä mahdollisia tromboosioireita. Jos potilaalla epäillään tromboosia tai todetaan sellainen, yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava. Potilaan on aloitettava sopivan vaihtoehdoisen ehkäisy menetelmän käyttö, sillä antikoagulanttihoito (kumariinit) on teratogeenista.

Lapsivuodeajan suurentunut tromboemboliariski on otettava huomioon (ks. kohta 4.6).

Laskimotromboemolian (VTE) riski

Minkä tahansa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboemolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä lainkaan. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pieni VTE:n riski. Päätöksen Levesia-valmisteen käyttämisestä saa tehdä vain sen jälkeen, kun ehkäisyä harkitsevan naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että hän ymmärtää Levesia-valmisteen käyttöön liittyvän VTE:n riskin, miten hänen nykyiset riskitekijänsä vaikuttavat tähän riskiin ja että hänen VTE:n riskinsä on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana, jona hän käyttää yhdistelmäehkäisyvalmistetta ensimmäistä kertaa elämässään. On myös jonkin verran näyttöä siitä, että riski suurenee, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö aloitetaan uudelleen vähintään 4 viikon tauon jälkeen.**

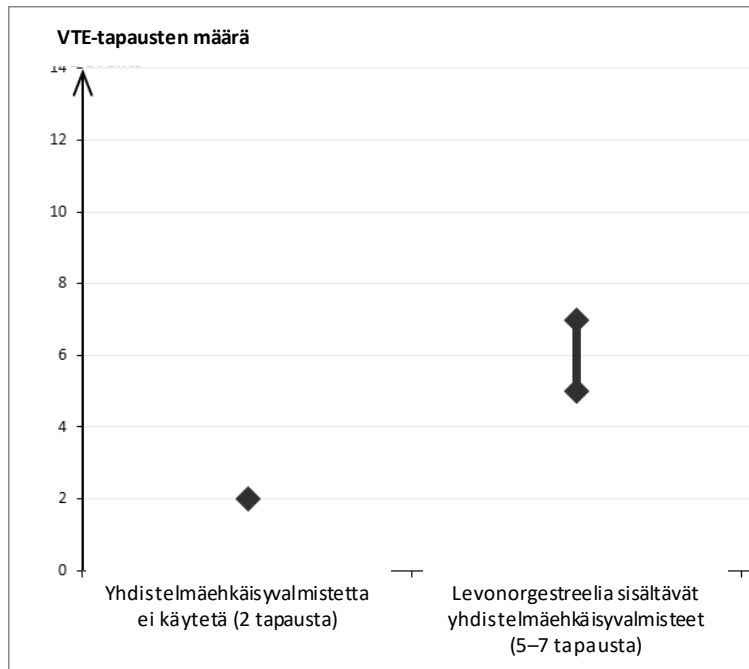
Noin kahdelle naiselle 10 000:sta, jotka eivät käytä yhdistelmäehkäisyvalmistetta eivätkä ole raskaana, kehittyä VTE yhden vuoden aikana. Yksittäisellä naisella tämä riski voi kuitenkin olla suurempi riippuen hänen omista, taustalla vaikuttavista riskitekijöistään (ks. jäljempänä).

Arviolta noin 6 naiselle¹ 10 000:sta, jotka käyttävät levonorgestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyi VTE yhden vuoden aikana.

VTE-tapausten määrä vuotta kohti on pienempi kuin määrä, joka on odotettavissa raskauden aikana tai synnytyksen jälkeisenä aikana.

VTE saattaa aiheuttaa kuoleman 1–2 %:ssa tapauksista.

VTE-tapausten määrä 10 000:ta naista kohti yhden vuoden aikana



Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä tromboosia on erittäin harvoin raportoitu esiintyneen muissa verisuonissa (esim. maksan, suoliliepen, munuaisten tai verkkokalvon laskimoissa ja valtimoissa).

Laskimotromboembolian riskitekijät

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä esiintyvien laskimotromboembolisten komplikaatioiden riski voi suurentua huomattavasti, jos naisella on muita riskitekijöitä, erityisesti jos riskitekijöitä on useita (ks. taulukko).

Levesia-valmiste on vasta-aiheinen naisella, jolla on useita riskitekijöitä, jotka aiheuttavat suuren VTE:n riskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampia kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa VTE:n kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Laskimotromboembolian (VTE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin

¹ Vaihteluvälin 5–7 keskipiste 10 000:ta naisvuotta kohden, mikä perustuu levonorgestreelia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön suhteelliseen riskiin verrattuna käyttämättömyyteen, jolloin riski on noin 2,3–3,6.

	noustessa. Huomioitava erityisesti silloin, jos muita riskitekijöitä on myös olemassa.
Pitkittänyt immobilisaatio, suuri leikkaus, kaikki jalkojen tai lantion alueen leikkaukset, neurokirurgia tai merkittävä trauma	Näissä tilanteissa on suositeltavaa lopettaa laastarin/tabletin/renkaan käyttö (elektiivisen leikkauksen kohdalla vähintään neljä viikkoa etukäteen), eikä sitä pidä jatkaa ennen kuin käyttäjä on ollut kaksi viikkoa täysin liikuntakykyinen. Jotain muuta raskaudenehkäisy menetelmää on käytettävä ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi. Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Levesia-valmisteen käyttöä ole lopetettu etukäteen.
Huomioitavaa: väliaikainen immobilisaatio, mukaan lukien > 4 tunnin lentomatka, voi myös olla VTE:n riskitekijä, erityisesti naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä	
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi VTE sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana)	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Muut laskimotromboemboliaan liitetyt sairaudet	Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä

Suonikohjujen ja pinnallisen laskimontukkotulehduksen mahdollisesta yhteydestä laskimotromboosin alkamiseen tai etenemiseen ei ole yksimielisyyttä.

Laskimotromboembolian suurempi riski raskauden ja erityisesti synnytyksen jälkeisten noin 6 viikon aikana on otettava huomioon (ks. lisätiedot kohdasta 4.6).

Laskimotromboembolian oireet (syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia)

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että he käyttävät yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Syvän laskimotromboosin (SLT) oireita voivat olla:

- toisen jalan ja/tai jalkaterän turvotus tai turvotus jalan laskimon kohdalla
- jalan kipu tai arkuus, joka saattaa tuntua vain seistessä tai kävellessä
- jalan lisääntynyt lämmöntunne, jalan ihon värin muutos tai punoitus.

Keuhkoembolian oireita voivat olla:

- äkillisesti alkanut, selittämätön hengenahdistus tai nopeutunut hengitys
- äkillinen yskä, johon saattaa liittyä veriysköksiä
- pistävä rintakipu
- vaikea pyöräytyys tai huimaus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

Jotkin näistä oireista (esim. hengenahdistus, yskä) ovat epäspesifisiä, ja ne voidaan tulkita virheellisesti yleisluontoisemmiksi tai vähemmän vaikeiksi tapahtumiksi (esim. hengitystieinfektioksi).

Muita verisuonitukoksen merkkejä voivat olla mm.: äkillinen kipu, turvotus ja sinertävä värimuutos raajassa.

Jos tukos tulee silmään, oireena voi olla esim. kivuton näön hämärtyminen, joka voi edetä näön menetykseen. Joskus näön menetys voi tapahtua lähes välittömästi.

Valtimotromboembolian (ATE) riski

Epidemiologisissa tutkimuksissa on osoitettu, että yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyy suurentunut valtimotromboembolian (sydäninfarkti) tai aivoverisuonitapahtuman (esim. aivojen ohimenevä verenkiertohäiriö [TIA], aivohalvaus) riski. Valtimotromboemboliset tapahtumat voivat johtaa kuolemaan.

Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät

Valtimotromboembolisten komplikaatioiden tai aivoverisuonitapahtuman riski yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä on korkeampi niillä naisilla, joilla on riskitekijöitä (ks. taulukko). Levesia-valmiste on vasta-aiheinen, jos naisella on joko yksi vakava tai useampia ATE:n riskitekijöitä, mikä aiheuttaa suuren valtimotromboemboliariskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampi kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ikääntyminen	Eryteisesti yli 35 vuoden ikä
Tupakointi	Yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttäviä naisia on neuvottava olemaan tupakoimatta. Yli 35-vuotiaita, tupakoimista jatkavia naisia on vakavasti kehoitettava käyttämään jotakin muuta ehkäisymenetelmää.
Korkea verenpaine	
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski kasvaa huomattavasti painoindeksin noustessa. Erytisen tärkeää naisilla, joilla on muitakin riskitekijöitä.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi valtimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana).	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Migreeni	Migreenin esiintymistiheyden kasvu tai vaikeusasteen lisääntyminen (mikä saattaa olla aivoverisuonitapahtumaa ennakoiva oire) yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana voi olla syy yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön välittömään keskeyttämiseen.
Muut verisuoniston häirtäytymisiin liitetyt sairaudet	Diabetes, hyperhomokysteinemia, sydämen läppävikä ja eteisvärinä, dyslipoproteinemiat ja systeeminen lupus erythematosus (SLE).

Valtimotromboembolian (ATE) oireet

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että he käyttävät yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

- kasvojen, käsivarren tai jalan äkillinen tunnottomuus tai heikkous (varsinkin vain yhdellä puolella vartaloa esiintyvä)
- äkillinen kävelyn vaikeutuminen, huimaus, tasapainon tai koordinaation menetys
- äkillinen sekavuus, puhe- tai ymmärtämisvaikeudet
- äkillinen näön heikentyminen yhdessä tai molemmissa silmissä
- äkillinen, voimakas tai pitkittynyt päänsärky, jonka syytä ei tiedetä
- tajunnan menetys tai pyörtyminen, johon saattaa liittyä kouristuskohtaus.

Ohimenevät oireet viittaavat siihen, että tapahtuma on ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA).

Sydäninfarktin oireita voivat olla:

- kipu, epämiellyttävä tunne, paineen tunne, painon tunne, puristuksen tai täysinäisyyden tunne rinnassa, käsivarressa tai rintalastan takana
- selkään, leukaan, kurkkuun, käsivarteen ja/tai vatsaan säteilevä epämiellyttävä tunne
- täyteläisyyden, ruoansulatushäiriöiden tai tukehtumisen tunne
- hikoilu, pahoinvointi, oksentelu tai huimaus
- erittäin voimakas heikkouden tunne, ahdistuneisuus tai hengenahdistus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

Kasvaimet

Juissakin epidemiologisissa tutkimuksissa on raportoitu kohdunkaulan syövän riskin suurentuneen yhdistelmäehkäisytablettien pitkäaikaiskäytön yhteydessä, mutta vielääkään ei ole yksimielisyyttä siitä, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sukupuolikäyttäytymisen sekoittavat vaikutukset ja muut tekijät, kuten papilloomavirus (HPV).

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riski 1,24). Tämä riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä todettu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana. Tutkimukset eivät anna näyttöä syy-seuraussuhteesta.

Havaittu riskin suureneminen voi johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista. Lisäksi ehkäisytablettien käyttäjiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin ehkäisytabletteja käyttämättömiltä diagnosoidut tapaukset.

Harvinaisissa tapauksissa yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on todettu hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat johtaneet hengenvaarallisiin sisäisiin vatsaonteloverenvuotoihin. Erotusdiagnostisesti maksakasvaimen mahdollisuutta on harkittava, kun yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjällä on vaikeaa ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

Muut sairaudet

Naisilla, joilla on hypertriglyseridemia tai sitä esiintyy suvussa, saattaa olla suurentunut haimatulehduksen riski yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu monilla yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä. Kliinisesti merkitsevä verenpaineen kohoaminen on harvinaista, ja vain näissä harvinaisissa tapauksissa yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on aiheellista lopettaa välittömästi. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on keskeytettävä, jos niiden käytön aikana hypertensiopotilaan jatkuvasti koholla olevat verenpaine-arvot tai verenpaineen merkittävä nousu eivät reagoi riittävästi verenpainelääkitykseen. Tablettien käyttöä voidaan tarvittaessa jatkaa, jos verenpainelääkityksellä saadaan aikaan normotensio.

Seuraavia tiloja tai niiden pahenemista on raportoitu esiintyneen sekä raskauden että yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole pitävää näyttöä: kolestaasiin liittyvä ikterus ja/tai kutina, sappikivet, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis ja otoskleroosiin liittyvä kuulon heikentyminen.

Eksogeeniset estrogeenit voivat indusoida tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.

Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen voi olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksan toimintakoe-arvot ovat normalisoituneet. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava, jos aiemmin raskausaikana tai aiemman sukupuolihormonien käytön aikana ilmennyt kolestaasiin liittyvä ikterus ja/tai kutina uusiutuu.

Vaikka yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin ja glukoosinsietoon, pieniannoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja (< 0,05 mg etinyyliestradiolia) käyttävien naisten diabeteshoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäviä diabeetikkoja on kuitenkin seurattava tarkoin erityisesti tablettien käytön alkuvaiheessa.

Endogeenisen depression, epilepsian, Crohnin taudin ja haavaisen paksusuolitulehduksen pahenemista on raportoitu yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Maksaläiskä voi joskus esiintyä, erityisesti jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Maksaläiskiin taipuvaisten käyttäjien on vältettävä altistumista auringolle ja ultravioletisäteilylle yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Masentunut mieliala ja masennus ovat tunnettuja hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Masennus voi olla vakavaa, ja se on itsetuhoisen käyttäytymisen ja itsemurhan tunnettu riskitekijä. Naisia on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos heillä esiintyy mielialan muutoksia ja masennuksen oireita, myös pian hoidon aloittamisen jälkeen.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Lääkärintarkastus

Ennen Levesia-valmisteen käytön aloittamista tai uudelleen aloittamista potilaan sairaushistoria on selvitettävä täydellisesti (mukaan lukien sukuanamneesi), ja raskaus on suljettava pois. Naisen verenpaine on mitattava, ja hänelle on tehtävä lääkärintarkastus ottaen huomioon vasta-aiheet (ks. kohta 4.3) ja varoitukset (ks. kohta 4.4).

On tärkeää kiinnittää naisen huomiota laskimo- ja valtimoveritulppia koskeviin tietoihin, kuten Levesia-valmisteen käyttöön liittyvään riskiin verrattuna muihin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin, laskimo- ja valtimoveritulppien oireisiin, tiedossa oleviin riskitekijöihin sekä siihen, mitä tehdä, jos epäilee veritulppaa.

Naista on myös neuvottava lukemaan pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan siinä annettuja ohjeita. Tarkastuskäyntien tiheyden ja luonteen pitää perustua vakiintuneisiin hoitosuosituksiin, ja ne on toteutettava kunkin naisen kliinisten tarpeiden mukaisesti.

Naisia on varoitettava siitä, että hormonaaliset ehkäisyvalmisteet eivät suojaa HIV-infektiolta (AIDS) tai muilta sukupuoliteitse tarttuvilta taudeilta.

Te hon heikkeneminen

Levesia-yhdistelmäehkäisytablettien teho voi heikentyä esimerkiksi unohtaessa ottaa aktiivisia tabletteja (ks. kohta 4.2), ruoansulatuskanavan häiriöiden yhteydessä aktiivisen tablettivaiheen aikana (ks. kohta 4.2) tai muun samanaikaisen lääkityksen yhteydessä (ks. kohta 4.5).

Syklikontrollin heikentyminen

Kaikki yhdistelmäehkäisytabletit voivat aiheuttaa epäsäännöllistä verenvuotoa emättimestä (tiputtelu- tai läpäisyvuotoa), etenkin ensimmäisten käyttökuukausien aikana. Siksi epäsäännöllistä vuotoa kannattaa alkaa tutkia vasta noin kolme kuukautiskiertoa kestävän sopeutumisvaiheen jälkeen.

Jos vuotohäiriöt jatkuvat tai niitä ilmaantuu kiertojen oltua aiemmin säännölliset, ei-hormonaaliset syyt on otettava huomioon. Asianmukaiset diagnostiset toimenpiteet ovat perusteltuja maligniteetin tai raskauden poissulkemiseksi. Näihin voi sisältyä myös kaavinta.

Joillakin naisilla lumetablettijakson aikana ei välttämättä tule tyhjennysvuotoa. Jos yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaan, raskaus on epätodennäköinen. Jos tabletteja ei kuitenkaan ole käytetty ohjeiden mukaan ennen tyhjennysvuodon ensimmäistä poisjääntiä tai jos jo kaksi tyhjennysvuotoa on jäänyt tulematta, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön jatkamista.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Huom. Mahdollisten yhteisvaikutusten varalta on tutustuttava samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Levesia-valmisteseen

Yhteisvaikutuksia voi esiintyä käytettäessä mikrosomaalisia entsyymejä indusoivia lääkkeitä, mikä voi suurentaa sukupuolihormonien puhdistumaa ja aiheuttaa läpäisyvuotoa ja/tai ehkäisyn pettämisen.

Hoito

Entsyymi-induktio voidaan havaita jo muutaman hoitopäivän kuluttua. Maksimaalinen entsyymi-induktio havaitaan yleensä muutaman viikon kuluttua. Lääkehoidon lopettamisen jälkeen entsyymi-induktio voi jatkua vielä noin 4 viikon ajan.

Lyhytaikainen hoito

Käytettäessä entsyymejä indusoivia lääkkeitä yhdistelmäehkäisytablettien lisänä on käytettävä tilapäisesti estemenetelmää tai jotain muuta ehkäisymenetelmää. Estemenetelmää on käytettävä koko samanaikaisen lääkehoidon ajan ja vielä 28 päivän ajan sen loppumisen jälkeen. Jos lääkehoito kestää kauemmin kuin yhdistelmäehkäisytablettipakkauksen aktiiviset tabletit, lumetabletit on hävitettävä ja seuraava yhdistelmäehkäisytablettipakkaus on aloitettava heti.

Pitkäaikainen hoito

Käytettäessä pitkäaikaista lääkehoitoa, jossa vaikuttavina aineina on entsyymejä indusoivia aineita, suositellaan toisen luotettavan, ei-hormonaalisen ehkäisymenetelmän käyttöä.

Seuraavia yhteisvaikutuksia on ilmoitettu kirjallisuudessa.

Aineet, jotka lisäävät yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaa (entsyymi-induktion aiheuttama yhdistelmäehkäisytablettien tehon heikkeneminen), kuten:

Rifampisiinia, rifabutiinia, barbituraatteja, epilepsialääkkeitä (kuten barbeksaklonia, karbamatsepiinia, fenytoiinia, primidonia, okskarbatsepiinia, topiramaattia ja felbamaattia), griseofulviinia, modafiniilia ja joitakin proteaasinstäjiä (esim. ritonaviiria) sekä mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita ei pidä käyttää samanaikaisesti Levesia-valmisteen kanssa, sillä ne saattavat heikentää Levesia-valmisteen ehkäisytehoa. Lämpösuvoitoa ja vahinkoraskauksia on raportoitu. Entsyymejä indusoiva vaikutus saattaa säilyä jopa 2 viikkoa mäkikuisman käytön lopettamisen jälkeen.

Aineet, joilla on vaihteleva vaikutus yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaan:

Monet HIV/HCV-proteaasinstäjien (esim. indinaviiri) ja ei-nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien yhdistelmät voivat suurentaa tai pienentää estrogeenin tai progestiinin pitoisuutta plasmassa, kun yhdistelmäehkäisytabletteja käytetään samanaikaisesti. Näiden muutosten nettovaikutus voi joissain tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

Tästä syystä on perehdyttävä samanaikaisen HIV/HCV-lääkityksen valmisteyhteenvetoon mahdollisten yhteisvaikutusten ja mahdollisten niihin liittyvien suositusten osalta. Epävarmoissa tapauksissa proteaasinstäjiä tai ei-nukleosidirakenteista käänteiskopioijaentsyymien estäjää käyttävän naisen on käytettävä lisäksi jotakin estemenetelmää.

Aineet, jotka vähentävät yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaa (entsyymi-inhibiittorit):

- vaikuttavat aineet, jotka estävät etinyyliestradiolin sulfaatiota ruoansulatuskanavan seinämässä, esim. askorbiinihappo tai parasetamoli
- atorvastatiini (suurentaa etinyyliestradiolin AUC-arvoa 20 %)
- vahvojen ja keskivahvojen CYP3A4:n estäjien, kuten imidatsolisieniläkkeiden (esim. itrakonatsoli, vorikonatsoli, flukonatsoli), verapamiilin, makrolidien (esim. klaritromysiini, erytromysiini, troleandomysiini), diltiatseemin ja greippimehun, samanaikainen käyttö voi suurentaa estrogeenin, progestiinin tai niiden molempien pitoisuutta plasmassa.

60–120 mg/vrk -etorikoksibiannosten on todettu suurentavan etinyyliestradiolin pitoisuutta 1,4–1,6-kertaiseksi plasmassa, kun etorikoksibia käytetään etinyyliestradiolia 0,035 mg sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden kanssa.

Imeytymisen väheneminen

Ruoansulatuskanavan motiliteettia lisäävät lääkevalmisteet, esim. metoklopramidi, voivat vähentää hormonien imeytymistä.

Levesia-valmisteen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Troleandomysiini voi suurentaa intrahepaattisen kolestaasin riskiä, jos sitä käytetään samanaikaisesti yhdistelmäehkäisytablettien kanssa.

Levonorgestreeli ja etinyyliestradioli voivat vaikuttaa tiettyjen muiden vaikuttavien aineiden metaboliaan:

- estämällä maksan mikrosomaalisten entsyymien toimintaa, mikä suurentaa tiettyjen vaikuttavien aineiden, kuten diatsepaamin (ja joidenkin muiden bentsodiatsepiinien), siklosporiinin, teofylliinin, melatoniinin, titsanidiinin ja glukokortikoidien pitoisuuksia seerumissa.
- indusoimalla maksassa tapahtuvaa glukuronidaatiota, mikä pienentää esim. klofibraatin, morfiinin, loratsepaamin (ja joidenkin muiden bentsodiatsepiinien) ja lamotrigiinin pitoisuuksia seerumissa.

In vitro etinyyliestradioli on CYP 2C19:n, CYP 1A1:n ja CYP 1A2:n reversiibeli estäjä sekä mekanismin perustuvasti CYP 3A4/5:n, CYP 2C8:n ja CYP 2J2:n estäjä. Kliinisissä tutkimuksissa etinyyliestradiolia sisältävän hormonaalisen ehkäisyn käyttö ei suurentanut CYP 3A4:n substraattien (esim. midatsolaamin) pitoisuuksia plasmassa tai suurensi niitä vain vähän, kun taas CYP 1A2:n substraattien pitoisuudet plasmassa saattoivat suurentua hieman (esim. teofylliini) tai kohtalaisesti (esim. melatoniini, titsanidiini).

Glukoosinsietoon kohdistuvan vaikutuksen vuoksi insuliinin tai suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden tarve voi muuttua.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Kun kliinisissä tutkimuksissa hoidettiin hepatiitti C -virusinfektiota (HCV) ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä ja dasabuviirilla ribaviriinin kanssa tai ilman, transaminaasiarvon (ALAT) kohoamista yli 5 x ULN (viitealueen yläraja) esiintyi merkittävästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta, kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta. Myös glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää käyttävillä potilailla ALAT-arvojen kohoamista havaittiin etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta (kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta) käyttävillä naisilla (ks. kohta 4.3).

Tästä syystä Levesia-valmistetta käyttävien on vaihdettava toiseen ehkäisymenetelmään (esim. pelkkää progestiinia sisältävään tai hormonittomaan ehkäisymenetelmään) ennen kyseisten yhdistelmähoitojen aloittamista. Levesia käyttö voidaan aloittaa uudelleen 2 viikon kuluttua näiden yhdistelmähoitojen päättymisestä.

Laboratoriotutkimukset

Steroidiehkäisyn käyttö voi vaikuttaa eräiden laboratoriotutkimusten tuloksiin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisten ja munuaisten toimintakokeiden biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esim. kortikosteroidi- ja sitovan globuliinin ja lipidi/lipoproteiinifraktioiden) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihydraattiainevaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin, ja seerumin foolihappopitoisuudet voivat pienentyä. Näiden muutosten luonne ja laajuus riippuvat osittain käytettyjen hormonien annostuksesta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Levesia on vasta-aiheinen raskauden aikana.

Jos nainen tulee raskaaksi Levesia-valmisteen käytön aikana, valmisteen käyttö on lopetettava välittömästi.

Tiedot pienestä määrästä raskauksia eivät viittaa siihen, että pelkällä levonorgestreelilla olisi haitallisia vaikutuksia sikiöön.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Virtsateiden ja sukupuolielinten kehittymiseen kohdistuvien hormonaalisten haittavaikutusten riskiä ei voida täysin poissulkea. Siitä huolimatta useimmat tällä hetkellä saatavana olevat epidemiologiset tutkimukset, jotka ovat relevantteja sikiön tahattoman progestiini-/estrogenialtistuksen suhteen, eivät ole paljastaneet teratogeenisiä tai sikiötoksisia vaikutuksia.

Kun Levesia-valmisteen käyttö aloitetaan uudelleen, on huomioitava, että laskimotromboemolian riski on suurentunut synnytyksen jälkeisenä aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Imetys

Yhdistelmäehkäisytabletit saattavat vaikuttaa imetykseen, sillä ne voivat vähentää rintamaidon määrää ja muuttaa sen koostumusta. Pieniä määriä kontraceptiivisia steroideja ja/tai niiden metaboliitteja voi erittyä yhdistelmäehkäisytabletteja käytettäessä rintamaitoon. Rintaruokituilla lapsilla on raportoitu keltaisuuden ja rintojen turvotuksen kaltaisia haittavaikutuksia.

Mikäli mahdollista, imettävän äidin on käytettävä hormonitonta ehkäisyä imetyksen täydelliseen lopettamiseen saakka.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Levesia-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön on liittynyt seuraavien haittavaikutusten riskin suurenemista:

- valtimoiden ja laskimoiden tromboemبولiset häiriöt (esim. laskimotukos, keuhkoembolia, aivoverisuonitapahtumat [iskeeminen ja hemorraginen aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö], sydäninfarkti)
- hyvänlaatuiset maksakasvaimet (esim. fokaalinen nodulaarinen hyperplasia, maksa-adenooma)
- kohdunkaulan intraepiteliaalinen neoplasia ja kohdunkaulan syöpä
- rintasyöpä.

Lisätiedot, ks. kohta 4.4.

Yleisimpiä Levesia-valmisteen käyttöön liittyviä haittavaikutuksia ($\geq 1/10$) ovat päänsärky (mukaan lukien migreeni), tiputteluvuoto ja välivuodot.

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu etinyyliestradiolin/levonorgestreelin käytön aikana:

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)
Infektiot		emätintulehdus, mukaan lukien kandidiaasi			
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)					maksasolusyövät
Immuunijärjestelmä				allergiset reaktiot, angioedeema*, vaikeat anafylaktiset/ anafylaktoidiset reaktiot, joihin liittyy hengitys- ja verenkierto-oireita	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			ruokahalun muutokset (lisääntyminen tai väheneminen), glukoosi-intoleranssi		
Psyykkiset häiriöt		mielialamuutokset, mukaan lukien masennus; seksuaalisen halukkuuden muutokset			
Hermosto	päänsärky (mukaan lukien migreeni)	hermostuneisuus, pyörrytys, huimaus			
Silmät				huono piilolinssien sieto	
Verisuonisto				Laskimotromboembolia (VTE), valtimotromboembolia (ATE)	
Ruoansulatuselimistö		pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu	vatsakrampit, ilmavaivat, ripuli		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)
Maksa ja sappi				kolestaattinen ikterus	
Iho ja ihonalainen kudos		akne	ihottuma, mahdollisesti pitkäkestoiset maksaläiskät (melasma), hirsutismi, alopesia, nokkosihottuma	erythema nodosum, erythema multiforme	
Sukupuolielimet ja rinnat		rintojen arkuus, rintojen kipu, rintojen eritevuoto, kuukautishäiriöt, kuukautisvuodon muutokset, kohdunkaulan muuntumisalueen ja kohdunkaulan eritteiden muutokset, amenorrea	rintojen turvotus		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		nesteen kertyminen elimistöön / turvotus			
Tutkimukset		painon muutokset (nousu tai lasku)	verenpaineen nousu, seerumin lipidi- pitoisuuksien muutokset, mukaan lukien hypertriglyseridemia	seerumin foolihappopitoisuuksien pieneneminen**	

* Eksogeeniset estrogeenit voivat indusoida tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.

** Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö voi pienentää seerumin foolihappopitoisuuksia. Matalat seerumin folaattipitoisuudet voivat olla kliinisesti relevantteja, mikäli nainen tulee raskaaksi pian ehkäisytablettien käytön lopettamisen jälkeen.

Lisäksi yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla on ilmoitettu seuraavia vakavia haittavaikutuksia, joita käsitellään kohdassa 4.4:

- optinen neuritti (voi johtaa osittaiseen tai täydelliseen näönmenetykseen), verkkokalvon laskimotukos
- suonikohjujen paheneminen
- haimatulehdus ja samanaikainen vaikea hypertriglyseridemia
- iskeeminen koliitti
- maksavaurio (esim. hepatiitti, maksan toimintahäiriö)
- sappirakkosairaus, mukaan lukien sappikivet (yhdistelmäehkäisytabletit voivat aiheuttaa sappirakkosairauden tai pahentaa olemassa olevaa sappirakkosairautta)
- hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä
- herpes gestationis
- otoskleroosi
- systeemisen lupus erythematosuksen paheneminen
- porfyriian paheneminen
- Sydenhamin korean (chorea minor) paheneminen
- masennuksen paheneminen
- krooniset tulehdukselliset suolistosairaudet (Crohnin tauti ja haavainen paksusuolitulehdus).

Yhteisvaikutukset

Läpäisyvuotoa ja/tai ehkäisytehon pettämistä voi esiintyä muiden lääkkeiden (entsyymien indusoijien) ja ehkäisytablettien yhteisvaikutusten seurauksena (ks. kohta 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskukseen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen ei ole raportoitu aiheuttavan vakavia haittavaikutuksia. Yhdistelmäehkäisytableteista saadun yleisen kokemuksen perusteella mahdollisia yliannostusoireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja nuorilla tytöillä vähäinen verenvuoto emättimestä. Antidoottia ei ole. Hoidon on oltava oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: progestageenit ja estrogeenit, kiinteät yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: G03AA07

Yhdistelmäehkäisytablettien vaikutus perustuu useiden tekijöiden yhteisvaikutukseen. Näistä tekijöistä tärkeimmät ovat ovulaation estyminen ja kohdunkaulan limakalvon muuttuminen.

Kliinisiä tutkimuksia on toteutettu 1 477 naisella, jotka olivat 17–49-vuotiaita. Näistä tutkimuksista laskettu Pearl-in kokonaisindeksi oli 13 vuosittaisen hoitojakson perusteella 0,84.

5.2 Farmakokineetiikka

Etinyyliestradioli

Imeytyminen

Suun kautta otettu etinyyliestradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus seerumissa, noin 50 pg/ml, saavutetaan etinyyliestradioli/levonorgestreelitabletin oton jälkeen 1–2 tunnissa. Imeytymisen ja maksan ensikierron aikana etinyyliestradioli metaboloituu voimakkaasti, minkä johdosta suun kautta otetun lääkkeen keskimääräinen biologinen hyötyosuus on noin 45 % (yksilöllinen vaihtelu noin 20–65 %).

Jakautuminen

Etinyyliestradioli sitoutuu voimakkaasti (noin 98 %:sti) mutta epäspesifisesti seerumin albumiiniin ja indusoi SHBG-pitoisuuden suurenemista seerumissa. Etinyyliestradiolin näennäinen jakautumistilavuus on 2,8–8,6 l/kg.

Biotransformaatio

Etinyyliestradiolin presysteeminen konjugaatio tapahtuu sekä ohutsuolen limakalvolla että maksassa. Etinyyliestradioli metaboloituu pääasiassa aromaattisen hydroksylaation kautta. Reaktiossa muodostuu laajasti erilaisia hydroksyloituja ja metyloituja metaboliitteja, jotka esiintyvät seerumissa vapaina metaboliitteina tai konjugoituneina glukuronidien tai sulfaattien kanssa. Etinyyliestradioli käy läpi enterohepaattisen kierron.

Eliminaatio

Etinyyliestradiolin pitoisuus seerumissa pienenee kahdessa vaiheessa, joiden puoliintumisaajat ovat noin 1 tunti ja 10–20 tuntia.

Etinyyliestradioli ei erity muuttumattomassa muodossa. Sen metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 4:6. Puoliintumisaika on noin 1 vrk.

Vakaa tila

Etinyyliestradiolipitoisuus seerumissa suurenee noin kaksinkertaiseksi etinyyliestradioli/levonorgestreelitablettien jatkuvan käytön yhteydessä. Johtuen seerumin puhdistuman terminaalivaiheen vaihtelevasta puoliintumisajasta ja päivittäisestä annostelusta vakaa tila saavutetaan noin viikossa.

Levonorgestreeli

Imeytyminen

Suun kautta otettu levonorgestreeli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus seerumissa, noin 2,3 ng/ml, saavutetaan noin 1,3 tunnin kuluttua etinyyliestradioli/levonorgestreelitabletin ottamisesta. Biologinen hyötyosuus on lähes 100 %.

Jakautuminen

Levonorgestreeli sitoutuu seerumin albumiiniin ja sukupuolihormonia sitovaan globuliiniin (SHBG). Vain 1,1 % lääkkeen kokonaismäärästä seerumissa esiintyy vapaana steroidina, noin 65 % on spesifisesti

sitoutuneena SHBG:hen ja noin 35 % epäspesifisesti sitoutuneena albumiiniin. Etinyyliestradiolin indusoima SHBG-pitoisuuden suureneminen vaikuttaa levonorgestreelin suhteelliseen jakautumiseen eri proteiinifraktioihin. Sitojaproteiinin induktion seurauksena SHBG:hen sitoutunut fraktio lisääntyy ja albumiiniin sitoutunut fraktio vähenee. Levonorgestreelin näennäinen jakautumistilavuus on 129 l kerta-annoksen jälkeen.

Biotransformaatio

Levonorgestreeli metaboloituu pääasiassa $\Delta 4$ -3-oksoryhmän pelkistymisen ja positioissa 2α , 1β ja 16β tapahtuvan hydroksylaation ja sitä seuraavan konjugaation kautta. Suurin osa verenkierrossa olevista metaboliiteista on 3α , 5β -tetrahydrolevonorgestreelin sulfaatteja, ja lääkeaine eliminoituu pääasiassa glukuronideina.

Osa muuttumattomassa muodossa olevasta levonorgestreelistä on verenkierrossa myös 17β -sulfaatteina. Monet yksilöiden väliset erot voivat vaikuttaa metaboliseen puhdistumaan, mikä saattaa osittain selittää, miksi levonorgestreelipitoisuuksissa todetaan suurta vaihtelua eri käyttäjien välillä.

Eliminaatio

Levonorgestreelin pitoisuus seerumissa pienenee kahdessa vaiheessa. Terminaalivaiheen puoliintumisaika on noin 25 tuntia. Levonorgestreeli ja sen metaboliitit erittyvät ensisijaisesti virtsaan (40–68-prosenttisesti); noin 16–48 % erittyy ulosteeseen.

Vakaa tila

Etinyyliestradioli/levonorgestreelitablettien jatkuvan käytön yhteydessä levonorgestreelipitoisuus seerumissa suurenee noin kolminkertaiseksi ja vakaa tila saavutetaan hoitosyklin toisella puoliskolla. SHBG:n pitoisuus seerumissa, joka estradiolia käytettäessä suurenee 1,5–1,6-kertaiseksi, vaikuttaa levonorgestreelin farmakokinetiikkaan. Tämän seurauksena puhdistuma seerumista ja jakautumistilavuus ovat vakaassa tilassa hieman alhaisempia (0,7 ml/min/kg ja noin 100 l).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin toksisuusprofiili tunnetaan hyvin. Koska lajien väliset erot ovat huomattavan suuria, estrogeeneillä tehtyjen eläinkokeiden tuloksilla on vain rajallisesti ennustearvoa ihmisiin.

Eläinkokeissa etinyyliestradiolilla on todettu embryoletaalaisia vaikutuksia jo suhteellisen pieninä annoksina. Virtsateiden ja sukupuolielinten epämuodostumia ja urospuolisten sikiöiden feminisaatiota on todettu. Levonorgestreelillä on todettu embryoletaalaisia vaikutuksia eläinkokeissa ja suurina annoksina virilisoivia vaikutuksia naaraspuolisissa sikiöissä.

Rotilla, hiirillä ja kaniineilla tehdyistä lisääntymistoksisuustutkimuksista ei saatu näyttöä teratogeenisistä vaikutuksista.

Prekliinisissä tutkimuksissa (yleinen toksisuus, geenitoksisuus, karsinogeenisuus ja lisääntymistoksisuus) ei ole havaittu muita kuin etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin hormoniprofiilin perusteella selittyviä vaikutuksia.

On kuitenkin muistettava, että sukupuolisteroidit voivat edistää tiettyjen hormoniriippuvaisten kudosten ja kasvainten kasvua.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointitutkimuksissa on todettu, että levonorgestreelilla ja etinyliestradiolilla on lisääntymiseen kohdistuvia vaikutuksia ja ne voivat aiheuttaa vaaraa vesiympäristössä (ks. kohta 6.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Aktiiviset tabletit (vaaleanpunaiset tabletit)

Laktoosi

Povidoni K-30 (E1201)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Vaaleanpunainen päällyste:

Osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi (E1203)

Talkki (E553b)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350

Alluranpunainen AC alumiinilakka (E129)

Soijalesitiini (E322)

Punainen rautaoksidi (E172)

Indigokarmiinin alumiinilakka (E132)

Lumetabletit (valkoiset tabletit)

Laktoosi

Povidoni K-30 (E1201)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Valkoinen päällyste:

Osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi (E1203)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350

Talkki (E553b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valmiste on saatavilla 1 x 28 tabletin, 3 x 28 tabletin, 6 x 28 tabletin ja 13 x 28 tabletin rasioissa.

PVC-PVDC/Alu-läpipainopakkaukset ovat hieman läpinäkyviä.

Jokainen läpipainopakkaus sisältää 21 vaaleanpunaista, aktiivista tablettia ja 7 valkoista lumetablettia.

Ei kalenteriläpipainopakkauksia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Levonorgestreeli ja etinyyliestradioli voivat aiheuttaa vaaraa ympäristölle (ks. kohta 5.3).
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Exeltis Healthcare S.L.
Av.Miralcampo 7-Poligono Ind.Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares
Guadalajara, Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33610

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.04.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.07.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levesia 100 mikrogram/20 mikrogram, filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Rosa tabletter (aktiva tabletter):

En filmdragerad tablett innehåller 100 mikrogram levonorgestrel och 20 mikrogram etinylestradiol.

Hjälpämnen med känd effekt:

En tablett innehåller 89,38 mg laktos.

Allurarött AC aluminiumlack (E129) och sojalecitin finns i filmdrageringen.

Vita tabletter (placebotabletter):

Tabletten innehåller inga aktiva substanser.

Hjälpämne med känd effekt:

En tablett innehåller 89,50 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

De aktiva tabletterna är rosa och rundade med en diameter på cirka 5,7 mm.

Placebotabletterna är vita och rundade med en diameter på cirka 5,7 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Oral antikonception

Vid beslut att förskriva Levesia ska den enskilda kvinnans riskfaktorer beaktas, framför allt de för venös tromboembolism (VTE), och risken för VTE med Levesia jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitten 4.3 och 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt: För oralt bruk.

Hur Levesia ska användas

Tabletterna ska tas varje dag vid ungefär samma tidpunkt, tillsammans med lite vätska efter behov och i den ordning som anges på tablettkarta. Tabletterna tas kontinuerligt. En tablett tas dagligen i 28 på varandra följande dagar. En ny tablettkarta påbörjas dagen efter det att den sista tabletten tagits från föregående karta. En bortfallsblödning startar vanligen på dag 2–3 efter att placebotabletterna påbörjats och har i vissa fall inte upphört innan nästa tablettkarta påbörjas.

Start av behandling med Levesia

- Om hormonellt preventivmedel inte har använts under den senaste månaden:
Första tablett tas dag 1 i kvinnans naturliga menstruationscykel (d.v.s. den första blödningsdagen).

Det är också möjligt att börja dag 2–5, men då rekommenderas att en barriärmetod används som tillägg till Levesia under de första 7 dagarnas tablettintag i den första menstruationscykeln.

- Vid byte från annat kombinerat hormonellt preventivmedel (kombinerade p-piller, vaginalring eller p-plåster)
Kvinnan bör helst ta den första tablett av Levesia dagen efter intaget av den sista tablett som innehåller de aktiva substanserna av den tidigare behandlingen med p-piller av kombinationstyp och allra senast dagen efter tablettuppehållet eller efter intaget av sista placebotabletten. Om en vaginalring eller ett p-plåster har använts bör kvinnan helst börja använda Levesia samma dag som ringen eller plåstret tas bort och allra senast när nästa ring eller plåster skulle ha applicerats.
- Vid byte från metod med enbart gestagen (minipiller, injektion, implantat) eller från en hormonspiral
Kvinnan kan byta från minipiller till Levesia på valfri dag (från implantat eller hormonspiral den dag det/den avlägsnas och från ett injicerbart preventivmedel vid den tidpunkt då nästa injektion skulle ha givits), men i alla dessa fall rekommenderas att kvinnan använder en extra barriärmetod under de första 7 dagarna av behandlingen.
- Efter abort i första trimestern
Kvinnan kan påbörja behandlingen omedelbart, d.v.s. samma dag eller dagen efter aborten. Inga ytterligare preventivmetoder är nödvändiga.
- Efter förlossning eller abort i andra trimestern
För ammande kvinnor, se avsnitt 4.6.

På grund av en ökad risk för tromboemboliska händelser under postpartumperioden får behandlingen inledas tidigast 28 dagar efter förlossning (gäller kvinnor som inte ammar) eller efter abort i andra trimestern. En icke-hormonell preventivmetod ska användas som tillägg under de första 7 dagarna av tablettintag. Har samlag redan ägt rum bör graviditet uteslutas innan p-pilleranvändningen påbörjas eller så måste kvinnan invänta sin första menstruation.

Behandlingens längd

Levesia kan användas så länge ett hormonellt preventivmedel önskas och nyttan av ett hormonellt preventivmedel är större än hälsoriskerna (regelbundna uppföljande undersökningar, se avsnitt 4.4).

Om tabletter har glömts

Levesia innehåller en mycket låg dos av båda hormonerna, och därför äventyras den preventiva effekten lätt om en tablett glöms.

Om det har gått **mindre än 12 timmar** sedan tablett skulle ha tagits är den preventiva effekten inte nedsatt. Tablett bör tas så snart som möjligt och nästa tablett tas sedan vid den vanliga tidpunkten.

Om det har gått **mer än 12 timmar** sedan tablett skulle ha tagits, kan den preventiva effekten vara nedsatt. Följande två grundregler gäller vid glömd tablett:

1. Upphållet i intaget av aktiva tabletter får aldrig överskrida 7 dagar.
2. 7 dagars oavbrutet tablettintag krävs för att uppnå tillräcklig hämning av hypotalamus-pituitär-ovarial-axeln.

I enlighet med detta kan följande råd användas i allmän praxis:

Vecka 1

Den senast glömda tabletten ska tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas samtidigt. Därefter tas tabletterna vid den vanliga tidpunkten. En barriärmetod som t.ex. kondom bör användas de närmaste 7 dagarna. Har samlag ägt rum under de föregående 7 dagarna, bör möjligheten av en graviditet beaktas. Ju fler tabletter som glömts och ju närmare fasen med placebotabletter detta skett, desto större är risken för graviditet.

Vecka 2

Den senast glömda tabletten ska tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas samtidigt. Därefter tas tabletterna vid den vanliga tidpunkten. Under förutsättning att tabletterna tagits vid rätt tidpunkt de föregående 7 dagarna, behövs inget ytterligare preventivt skydd. Om mer än 1 tablett är glömd bör kompletterande skydd användas i 7 dagar.

Vecka 3

Den preventiva effekten minskar med tanke på den kommande 7-dagarsperioden med placebotabletter. Genom att justera schemat för tablettintaget, går det emellertid att förhindra att den preventiva effekten minskar. Följer man något av de två alternativen nedan behövs därför inget extra preventivt skydd, under förutsättning att alla tabletterna togs vid rätt tidpunkt 7 dagar före den första glömda tabletten. Om så inte är fallet, bör det första alternativet följas och extra skydd bör användas även under de kommande 7 dagarna.

1. Den senast glömda tabletten bör tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tidpunkt. Därefter tas tabletterna vid den vanliga tidpunkten tills alla aktiva tabletter är slut. De 7 placebotabletterna i den sista raden av tablettkartan måste kasseras. Nästa tablettkarta måste påbörjas på en gång. Kvinnan kommer troligtvis inte få någon bortfallsblödning förrän de aktiva tabletterna på den andra tablettkartan är slut, men stänklödningar eller genombrottsblödning kan uppträda under de dagar då aktiva tabletter tas.
2. Kvinnan kan också rådås att sluta ta aktiva tabletter i den aktuella tablettkartan. Därefter ska hon ta placebotabletterna i den sista raden i 7 dagar, inklusive de dagar hon glömt tabletter, och därefter fortsätta med nästa förpackning.

Vid glömda tabletter och vid utebliven bortfallsblödning under perioden med placebotabletter bör möjligheten för graviditet beaktas.

Råd vid gastrointestinala sjukdomstillstånd

Vid svåra gastrointestinala störningar kan absorptionen vara ofullständig och extra preventivt skydd bör användas.

Vid kräkningar eller kraftig diarré inom 3–4 timmar efter intaget av aktiva tabletter gäller de råd vid glömda tabletter som ges i avsnitt 4.2 ”Om tabletter har glömts” (se även avsnitt 4.4). Om kvinnan inte vill ändra sitt normala schema för intag av tabletter, måste de extra tabletterna tas från en annan tablettkarta. I händelse av långvariga eller återkommande gastrointestinala störningar ska kvinnan använda en icke-hormonell preventivmetod som tillägg samt informera läkaren om saken.

Att flytta eller förskjuta menstruationen

För att förskjuta menstruationen ska kvinnan hoppa över placebotabletterna på den aktuella tablettkartan och fortsätta med en annan Levesia-tablettkarta. Förskjutningen kan pågå så länge kvinnan önskar fram till att de aktiva tabletterna på den andra tablettkartan är slut. Under förskjutningen kan genombrottsblödning eller stänklödningar uppträda. Normalt intag av Levesia återupptas efter fasen med placebotabletter.

För att flytta menstruationsblödningens startdag till en annan veckodag kan nästa placebotablettperiod förkortas med önskat antal dagar. Ju kortare placeboperiod, desto större risk att bortfallsblödningen uteblir och att kvinnan får genombrottsblödning och stänklödningar under intag av tabletter från den efterföljande kartan (på samma sätt som vid förskjutning av menstruationen).

4.3 Kontraindikationer

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid något av följande tillstånd. Om något av tillstånden skulle uppträda för första gången under användningen av kombinerade hormonella preventivmedel ska behandlingen avslutas omedelbart.

- Graviditet eller misstänkt graviditet
- förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE)
 - venös tromboembolism – pågående VTE (på antikoagulantia) eller anamnes på VTE (t.ex. djup ventrombos [DVT] eller lungemboli)
 - värd ärftlig eller förvärvad predisposition för venös tromboembolism, t.ex. APC-resistens (inklusive Faktor V Leiden), antitrombin III-brist, protein C-brist, protein S-brist
 - större kirurgiskt ingrepp med långvarig immobilisering (se avsnitt 4.4)
 - hög risk för venös tromboembolism på grund av förekomst av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4)
- förekomst av eller risk för arteriell tromboembolism (ATE)
 - arteriell tromboembolism – pågående arteriell tromboembolism, anamnes på arteriell tromboembolism (t.ex. myokardiell infarkt) eller prodromalsymtom (t.ex. angina pectoris)
 - cerebrovaskulär sjukdom – pågående stroke, anamnes på stroke eller prodromalsymtom (t.ex. transitorisk ischemisk attack, TIA)
 - känd ärftlig eller förvärvad predisposition för arteriell tromboembolism, t.ex. hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulant)
 - migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen
 - hög risk för arteriell tromboembolism på grund av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4) eller på grund av förekomst av en allvarlig riskfaktor som:
 - diabetes mellitus med vaskulära symtom
 - allvarlig hypertoni
 - allvarlig dyslipoproteinemi
 - rökning (se avsnitt 4.4)
- pågående eller tidigare pankreatit om den förknippas med hypertriglyceridemi.
- pågående eller tidigare allvarlig leversjukdom, så länge leverfunktionsvärdena inte återgått till de normala (inklusive Dubin-Johnsons syndrom och Rotors syndrom).
- pågående eller tidigare levertumör (godartad eller malign).
- känt eller misstänkt malignt könshormonsberoende tillstånd (t.ex. i genitalier eller bröst).
- odiagnostiserad vaginalblödning.
- amenorré utan känd orsak.
- överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Levesia innehåller sojaolja. Patienter som är allergiska mot jordnötter eller soja ska inte använda detta läkemedel.
- Levesia är kontraindicerat vid samtidig användning av läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, läkemedel som innehåller glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Vid förekomst av någon av de tillstånd eller riskfaktorer som anges nedan, bör lämpligheten av Levesia diskuteras med kvinnan.

Om något av dessa tillstånd eller riskfaktorer förvärras eller uppträder för första gången, ska kvinnan rådas att ta kontakt med sin läkare. Läkaren ska då besluta om användningen ska avbrytas.

Levesia innehåller azofärgämnet allurarött AC aluminiumlack (E129) och indigokarmin aluminiumlack (E132) som kan ge allergiska reaktioner.

Cirkulationsrubbnigar

Förekomst av en allvarlig eller flera riskfaktorer för venös eller arteriell sjukdom kan också vara en kontraindikation. Eventuell antikoagulationsbehandling ska också beaktas. Användare av kombinerade p-piller ska specifikt rådas att kontakta läkare vid eventuella symtom på trombos. Vid bekräftad eller misstänkt trombos ska användningen av kombinerade p-piller avslutas. En adekvat alternativ preventivmetod ska sättas in på grund av teratogeniciteten av antikoagulationsbehandling (kumariner).

Den ökade risken för tromboembolism i puerperiet måste beaktas (se avsnitt 4.6).

Risk för venös tromboembolism (VTE)

Användning av ett kombinerat hormonellt preventivmedel ökar risken för venös tromboembolism (VTE) jämfört med icke-användning. **Produkter som innehåller levonorgestrel, norgestimat eller noretisteron förknippas med den lägsta risken för VTE. Beslutet att använda Levesia ska tas först efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon känner till risken för VTE med Levesia, hur hennes riskfaktorer påverkar den här risken, och att hennes VTE-risk är störst under det första året hon använder produkten. Det finns också vissa belägg för att risken är större när ett kombinerat hormonellt preventivmedel används igen efter ett uppehåll på 4 veckor eller längre.**

Hos kvinnor som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel och som inte är gravida kommer cirka 2 av 10 000 att utveckla en VTE under en period om ett år. Hos en enskild kvinna kan dock risken vara betydligt högre, beroende på hennes underliggande riskfaktorer (se nedan).

Av 10 000 kvinnor som använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel som innehåller levonorgestrel kommer cirka 6² att utveckla en VTE under ett år.

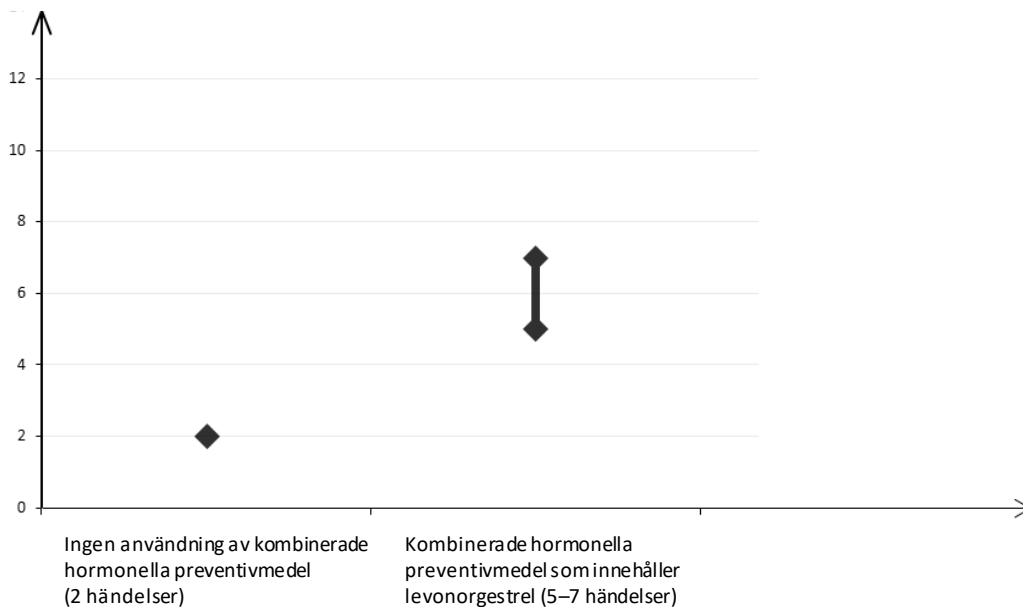
Antalet VTE-händelser per år är färre än det antal händelser som förväntas hos kvinnor under graviditet eller under postpartumperioden.

VTE kan vara dödligt i 1–2 % av fallen.

² Genomsnittsintervallet är på 5–7 per 10 000 kvinnoår, baserat på en relativ risk för kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel jämfört med en icke-användning på cirka 2,3–3,6.

Antal VTE-händelser per 10 000 kvinnor under ett år

Antal VTE-händelser



I extremt sällsynta fall har trombos rapporterats hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel i andra blodkärl, t.ex. i hepatiska, mesenteriska, renala eller retinala vener och artärer.

Risikfaktorer för VTE

Risken för venösa tromboemboliska komplikationer hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel kan öka betydligt hos kvinnor med ytterligare riskfaktorer, framför allt om flera riskfaktorer föreligger (se tabell).

Levesia är kontraindicerat om en kvinna har flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för venösa tromboser (se avsnitt 4.3). Om en kvinna har mer än en riskfaktor är det möjligt att risken är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk för VTE beaktas. Om förhållandet nytta-risk anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Risikfaktorer för VTE

Risikfaktor	Kommentar
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt att beakta om det också finns andra riskfaktorer.
Långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp, alla operationer i ben eller bäcken, neurokirurgi eller omfattande skada	I dessa situationer är det lämpligt att göra ett uppehåll i användningen av plåstret/p-pillret/ringen (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och inte återuppta användningen förrän två veckor efter fullständig remobilisering. En annan preventivmetod bör användas för att undvika oavsiktlig graviditet. Antitrombotisk behandling bör övervägas om Levesia inte har satts ut i förväg.
Anm.: tillfällig immobilisering	

Risikfaktor	Kommentar
inklusive flygresor > 4 timmar kan också vara en riskfaktor för VTE, särskilt hos kvinnor med andra riskfaktorer	
Positiv familjeanamnes (venös tromboembolism hos ett syskon eller en förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med VTE	Cancer, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecellsjukdom.
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år.

Det råder inte enighet om den eventuella betydelsen av varicer och ytlig tromboflebit har för uppkomst eller progression av venös trombos.

Den ökade risken för tromboembolism vid graviditet, och framför allt 6-veckorsperioden i puerperiet, måste beaktas (för information om ”Graviditet och amning” se avsnitt 4.6).

Symtom på VTE (djup ventrombos och lungeboli)

Vid symtom ska kvinnan rådask att omedelbart söka läkare och informera vårdpersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan omfatta:

- unilateral svullnad av ben och/eller fot eller längs en ven i benet
- smärta eller ömhet i benet som bara känns vid stående eller gående
- ökade värme i det drabbade benet med rödfärgning eller missfärgning av benet.

Symtom på lungemboli kan omfatta:

- plötslig debut av oförklarlig andfåddhet eller snabb andning
- plötslig hosta som kan förknippas med hemoptys
- kraftig bröstsmärta
- kraftig ostadighetskänsla eller yrsel
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

En del av dessa symtom (t.ex. andfåddhet och hosta) är icke-specifika och kan feltolkas som mer vanliga eller mindre allvarliga händelser (t.ex. luftvägsinfektioner).

Andra tecken på vaskulär ocklusion kan omfatta: plötslig smärta, svullnad och lätt blå missfärgning av en extremitet.

Om ocklusionen uppkommer i ögonen kan symtomen variera från smärtfri dimsyn som kan utvecklas till synförlust. Ibland kan synförlust uppkomma nästa omedelbart.

Risk för arteriell tromboembolism (ATE)

Epidemiologiska studier har också visat ett samband mellan användning av kombinerade hormonella preventivmedel och en ökad risk för arteriell tromboembolism (myokardinfarkt) eller cerebrovaskulär händelse (t.ex. transitorisk ischemisk attack, stroke). Arteriella tromboemboliska händelser kan vara dödliga.

Risikfaktorer för ATE

Risken för arteriella tromboemboliska komplikationer eller för en cerebrovaskulär händelse hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel ökar hos kvinnor med riskfaktorer (se tabell). Levesia är kontraindicerat om kvinnan har en allvarlig eller flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för ATE (se avsnitt 4.3). Om kvinnan har mer än en riskfaktor är det möjligt att riskökningen är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk beaktas. Om förhållandet nytta-risk anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Risikfaktorer för ATE

Risikfaktor	Kommentar
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år
Rökning	Kvinnor över 35 år bör starkt rekommenderas att sluta röka om de vill använda ett kombinerat hormonellt preventivmedel. Kvinnor över 35 år som fortsätter att röka ska starkt rekommenderas att använda en annan preventivmetod.
Hypertoni	
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer.
Positiv familjeanamnes (arteriell tromboembolism hos ett syskon eller en förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Migrän	En ökning av frekvens eller svårighetsgrad av migrän vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel (som kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) kan vara ett skäl för omedelbart utsättande.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med negativa vaskulära händelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjärtklaffssjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk lupus erythematosus.

Symtom på ATE

Vid symtom ska kvinnan rådas att omedelbart söka läkare och informera hälso- och sjukvårdspersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan omfatta:

- plötslig domning eller svaghet i ansikte, armar eller ben (speciellt på en sida av kroppen)
- plötsliga problem med att gå, yrsel, förlorad balans eller koordination

- plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå
- plötsliga synproblem i ett eller båda ögonen
- plötslig, svår eller långvarig huvudvärk utan känd orsak
- medvetslöshet eller svimning med eller utan anfall.

Tillfälliga symtom tyder på att händelsen är en transitorisk ischemisk attack (TIA).

Symtom på en hjärtinfarkt kan vara:

- smärta, obehag, tryck, tyngdkänsla, tryck eller fyllnadskänsla i bröstet, armen eller nedanför bröstbenet
- obehag som strålar mot ryggen, käken, halsen, armen, magen
- mättnadskänsla, matsmältningsbesvär eller kvävning
- svettning, illamående, kräkningar eller yrsel
- extrem svaghet, ångest eller andfåddhet
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

Tumörer

En ökad risk för cervixcancer hos kvinnor som använt kombinerade p-piller under lång tid har rapporterats i vissa epidemiologiska studier, men fortsatt oenighet råder om i vilken omfattning detta kan vara resultatet av ett sexuellt beteende och andra faktorer såsom humant papillomvirus (HPV).

En metaanalys av 54 epidemiologiska studier visade på en något ökad relativ risk (RR = 1,24) att få bröstcancer diagnosticerad hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. Den ökade risken försvinner gradvis inom loppet av tio år efter avslutad användning. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 års ålder är den ökade risken för bröstcancerdiagnos hos användare och före detta användare av kombinerade p-piller liten i jämförelse med den allmänna risken för bröstcancer. Dessa studier visar inte på något kausalt samband.

Det observerade mönstret för ökad risk kan bero på att bröstcancer diagnostiseras tidigare hos kvinnor som använder kombinerade p-piller, de biologiska effekterna av kombinerade p-piller eller en kombination av dessa. Bröstcancer som diagnostiseras hos dem som någon gång använt p-piller tenderar att vara mindre kliniskt avancerade jämfört med cancer hos dem som aldrig använt p-piller.

I sällsynta fall har godartade levertumörer och, ännu mer sällan, maligna levertumörer rapporterats hos användare av kombinerade p-piller. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intraabdominala blödningar. Levertumör bör övervägas som differentialdiagnos när svår smärta i övre buken, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning uppträder hos kvinnor som använder kombinerade p-piller.

Övriga tillstånd

Kvinnor med hypertriglyceridemi eller sådan i familjeanamnesen kan ha en förhöjd risk för pankreatit vid användning av kombinerade p-piller.

Även om små höjningar av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder kombinerade p-piller är kliniskt relevanta höjningar sällsynta. Endast i dessa sällsynta fall finns skäl för att omedelbart avbryta användningen av kombinerade p-piller. Om blodtrycket konstant är förhöjt eller en kliniskt signifikant blodtrycksökning inte svarar tillräckligt på blodtryckssänkande behandling hos kvinnor som redan har hypertoni, måste det kombinerade p-pillret sättas ut. När så anses lämpligt kan användningen av ett kombinerat p-piller återupptas om normala blodtrycksvärden uppnås med blodtryckssänkande behandling.

Följande tillstånd har rapporterats förekomma eller förvärras både i samband med graviditet och användning av kombinerade p-piller, men det finns inte övertygande bevis för ett samband med användning av kombinerade p-piller: gulsot och/eller kolestasrelaterad klåda, gallsten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis, och otosklerosrelaterad hörselnedsättning.

Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom av ärftligt eller förvärvat angioödem.

Akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen kan göra det nödvändigt att sätta ut behandlingen av kombinerade p-piller tills värdena för leverfunktion återgår till de normala. Recidiv av kolestatisk gulsot och/eller kolestasrelaterad klåda som tidigare uppträtt under en graviditet eller under tidigare användning av könshormoner gör det nödvändigt att avbryta användningen av kombinerade p-piller.

Även om kombinerade p-piller kan påverka den perifera insulinresistensen och glukostoleransen, finns det inga bevis för att det är nödvändigt att ändra doseringen hos diabetiker som använder kombinerade p-piller i låg dos (innehåller < 0,05 mg etinylestradiol). Kvinnor som har diabetes bör dock följas upp noggrant, speciellt under den första tiden med kombinerade p-piller.

Försämring av endogen depression, epilepsi, Crohns sjukdom och ulcerös kolit har rapporterats under användning av kombinerade p-piller.

Ibland kan kloasma förekomma, särskilt hos kvinnor som tidigare haft kloasma under tidigare graviditet. Kvinnor med benägenhet för kloasma bör undvika exponering för sol eller ultraviolett ljus under användning av kombinerade p-piller.

Nedstämdhet och depression är välkända biverkningar vid användning av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.8). Depressioner kan vara allvarliga och är en välkänd riskfaktor för självmordsbeteende och självmord. Kvinnor ska rådas att kontakta läkare vid humörförändringar och depressiva symtom, också direkt efter inledd behandling.

Tabletten innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Medicinsk undersökning/konsultation

Innan användning av Levesia påbörjas eller återupptas ska en fullständig anamnes (även familjeanamnes) tas och graviditet uteslutas. Blodtrycket ska mätas och en läkarundersökning ska utföras enligt kontraindikationerna (se avsnitt 4.3) och varningarna (se avsnitt 4.4).

Det är viktigt att informera kvinnan om venösa och arteriella trombos, inklusive risken med Levesia jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel, symtomen på VTE och ATE, de kända riskfaktorerna och vad hon ska göra i händelse av en misstänkt trombos.

Kvinnan ska också uppmanas att noggrant läsa igenom bipacksedeln och följa anvisningarna. Frekvensen och typen av undersökningar ska baseras på fastställda riktlinjer och anpassas individuellt till varje kvinna.

Kvinnan ska informeras om att hormonella preventivmedel inte skyddar mot hiv-infektioner (AIDS) och andra sexuellt överförbara sjukdomar.

Minskad effekt

Effekten av kombinerade p-piller kan försämrats t.ex. vid glömd tablett (se avsnitt 4.2), kräkningar eller diarré under intag av aktiva tabletter (se avsnitt 4.2) eller samtidigt intag av andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

Försämrad cykelkontroll

I likhet med alla kombinerade p-piller kan oregelbundna blödningar (stänklödning eller genombrottsblödning) inträffa, särskilt under de första månadernas användning. Därför är utvärdering av eventuella oregelbundna blödningar endast meningsfull efter ett anpassningsintervall på cirka tre cykler.

Kvarstår de oregelbundna blödningarna eller om de uppträder efter tidigare regelbundna cykler, bör icke-hormonella orsaker övervägas och adekvata diagnostiska åtgärder vidtas för att utesluta malignitet eller graviditet. Abrasio kan också bli aktuellt.

Hos vissa kvinnor kan bortfallsblödningen utebli under perioden med placebotabletter. Om p-pillret har tagits enligt anvisningarna i avsnitt 4.2 är kvinnan sannolikt inte gravid. Om p-pillret däremot inte tagits enligt anvisningarna före den första uteblivna bortfallsblödningen eller om två bortfallsblödningar uteblivit, måste graviditet uteslutas innan kvinnan fortsätter använda kombinerade p-piller.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Obs. Produktresumén för läkemedel som tas samtidigt ska kontrolleras för att identifiera eventuella interaktioner.

Andra läkemedels påverkan på Levesia

Interaktioner kan förekomma med läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer vilket kan resultera i ökad clearance av könshormoner och det kan leda till genombrottsblödningar och/eller nedsatt preventiv effekt.

Hantering

Enzyminduktion kan ses redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion ses vanligen inom några veckor. Efter avslutad läkemedelsbehandlingen kan enzyminduktion kvarstå i cirka 4 veckor.

Korttidsbehandling

Kvinnor som behandlas med enzyminducerande läkemedel bör tillfälligt använda en barriärmetod som tillägg till kombinerade p-piller, eller välja en annan form av antikonception. Barriärmetod bör användas under hela den samtida behandlingen samt i ytterligare 28 dagar efter avslutad behandling. Om behandlingen pågår längre än de aktiva tablettarna i den aktuella tablettkarta med p-piller, måste placebotabletterna kasseras och nästa p-pillerkarta påbörjas omedelbart.

Långtidsbehandling

Till kvinnor som får långvarig behandling med enzyminducerande läkemedel rekommenderas andra icke-hormonella preventivmetoder.

Följande interaktioner har rapporterats i litteraturen.

Läkemedel som ökar clearance av kombinerade p-piller (minskar effekten av kombinerade p-piller genom att inducera leverenzymer) t.ex.:

Rifampicin, rifabutin, barbiturater, antiepileptika (t.ex. barbexaklon, karbamazepin, fenytoin, primidon, oxkarbazepin, topiramid och felbamid), griseofulvin, modafinil och vissa proteashämmare (t.ex. ritonavir,) samt (traditionella) växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) ska inte användas samtidigt med Levesia eftersom de kan minska den kontraktiva effekten av Levesia. Genombrottsblödningar och oavsiktliga graviditeter har rapporterats. Den enzyminducerande effekten kan kvarstå i upp till 2 veckor efter avslutad behandling med johannesört.

Läkemedel som har varierande effekt på clearance av kombinerade p-piller:

Vid samtidig administrering med kombinerade p-piller kan många kombinationer av HIV/HCV-proteashämmare (t.ex. indinavir) och icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare öka eller minska

plasmakoncentrationer av östrogen eller progestin. Den totala effekten av dessa förändringar kan i vissa fall vara kliniskt relevant.

Därför ska produktresumén för samtidiga HIV/HCV-läkemedel läsas för att identifiera potentiella interaktioner och eventuella rekommendationer om dem. Om tvekan råder, ska kvinnor som tar proteashämmare eller icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare använda en extra barriärmetod.

Läkemedel som minskar clearance av kombinerade p-piller (enzymhämmare):

- aktiva substanser som hämmar sulfatering av etinylestradiol i magtarmväggen, t.ex. askorbinsyra eller paracetamol
- atorvastatin (ökar AUC för etinylestradiol med 20 %).
- Samtidig administrering av kraftiga eller måttliga CYP3A4-hämmare såsom imidazol-antimykotika (t.ex. itraconazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolider (t.ex. klaritromycin, erytromycin, troleandomycin), diltiazem och grapefruktjuice kan öka plasmakoncentrationerna av östrogen eller progestin eller båda.

Etoricoxibdoser på 60–120 mg/dag har visats öka plasmakoncentrationerna av etinylestradiol 1,4–1,6-faldigt vid samtidigt intag med kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller 0,035 mg etinylestradiol.

Minskad absorption

Läkemedel som ökar magtarmkanalens motilitet, t.ex. metoklopramid, kan minska absorptionen av hormoner.

Effekten av Levesia på andra läkemedel

Troleandomycin kan öka risken för intrahepatisk kolestas när det ges samtidigt med kombinerade p-piller.

Levonorgestrel/etinylestradiol kan påverka metabolismen av vissa andra aktiva substanser

- genom hämning av hepatiska mikrosomala enzymer, vilket leder till högre serumkoncentration av den aktiva substansen, t.ex. diazepam (och vissa andra bensodiazepiner), ciklosporin, teofyllin, melatonin, tizanidin och glukokortikoider
- genom induktion av hepatiske glukoronidering, vilket leder till lägre serumkoncentrationer av t.ex. klofibrat, morfin, lorazepam (och vissa andra bensodiazepiner) samt lamotrigin.

In vitro är etinylestradiol en reversibel hämmare av CYP 2C19, CYP1 A1 och CYP1 A2, samt en mekanismbaserad hämmare av CYP 3A4/5, CYP 2C8 och CYP 2J2. I kliniska prövningar gav hormonella preventivmedel som innehöll etinylestradiol inte någon ökning, eller endast svag ökning, av plasmakoncentrationen av CYP 3A4-substrat (t.ex. midazolam), medan plasmakoncentrationen av CYP 1A2-substrat kunde öka svagt (t.ex. teofyllin) eller måttligt (t.ex. melatonin, tizanidin).

Behovet av insulin eller orala antidiabetika kan förändras på grund av en effekt på glukostoleransen.

Farmakodynamiska interaktioner

Under kliniska prövningar på patienter som behandlades mot hepatit C-infektion (HCV) med läkemedel innehållande ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, förekom förhöjda ALAT-värden som var 5 gånger högre än övre normalvärdet (ULN) signifikant oftare hos kvinnor som använde etinylestradiolinnehållande läkemedel, t.ex. kombinerade hormonella preventivmedel (CHC). Förhöjda ALAT-värden sågs även hos patienter som behandlades med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir vid samtidig användning av etinylestradiolinnehållande läkemedel såsom CHC (se avsnitt 4.3).

Därför måste användare av Levesia byta till en alternativ preventivmetod (t.ex. minipiller eller icke-hormonella metoder) innan dessa behandlingar påbörjas. Levesia kan återinsättas 2 veckor efter att dessa behandlingar avslutats.

Laboratorieprover

Användning av kombinerade p-piller kan påverka resultaten av vissa laboratorieprover, inklusive biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåer för (bärrar-) proteiner, t.ex. kortikosteroidbindande globulin och lipid-lipoprotein-fraktioner, parametrar för kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys, och serumkoncentrationerna av folsyra kan minska. Typen och omfattningen av dessa förändringar beror delvis på dosen av de använda hormonerna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Levesia är kontraindicerat under graviditet.

Om graviditet inträffar under användning av Levesia ska behandlingen omedelbart avslutas. Data från ett begränsat antal exponerade graviditeter tyder inte på några negativa effekter av enbart levonorgestrel på fostret.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Oönskade hormonella effekter på utvecklingen av urinvägar och könsorgan kan inte uteslutas helt. Dock visar de flesta aktuella epidemiologiska studier som är relevanta för oavsiktlig fosterexponering för progestogen-östroge-n-kombinationer inte några teratogena eller fostertoxiska effekter.

Den ökade risken för VTE under postpartumperioden ska beaktas vid återinsättning av Levesia (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Amning

Amningen kan påverkas av kombinerade p-piller eftersom dessa kan minska mängden och ändra sammansättningen av mjölken. Små mängder av de kontraktiva steroiderna och/eller deras metaboliter kan utsöndras i bröstmjölken under användning av kombinerade p-piller. Oönskade effekter som gulsot och bröstsvullnad har rapporterats hos barn som ammas.

Om möjligt ska den ammande modern använda ett icke-hormonellt preventivmedel tills hon avvant barnet helt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Levesia har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Intag av kombinerade p-piller har satts i samband med en ökad risk för följande:

- arteriell och venös tromboembolisk sjukdom (t.ex. venös trombos, lungemboli, cerebrovasculära händelser [ischemisk och hemorragisk stroke, transitorisk ischemisk attack], hjärtinfarkt)
- godartade levertumörer (t.ex. fokal nodulär hyperplasi, leveradenom)
- cervikala intraepiteliala neoplasier och cervixkarcinom
- bröstcancer.

För ytterligare information, se avsnitt 4.4.

De vanligaste biverkningarna ($\geq 1/10$) i samband med användning av Levesia är huvudvärk (inklusive migrän), stänkblödningar och mellanblödningar.

Följande biverkningar har rapporterats vid användning av etinylestradiol/levonorgestrel:

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)
Infektioner och infestationer		vaginit, inkl. candidos			
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)					hepatocellulärt karcinom
Immunsystemsjukdomar				allergiska reaktioner, angioödem*, svåra anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner med respiratoriska och cirkulatoriska symtom	
Metabolism och nutrition			Förändrad aptit (ökad eller minskad), glukos-intolerans		
Psykiatriska sjukdomar		humör-förändringar, inklusive depression; förändringar i libido			
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk (inkl. migrän)	nervositet, svimningskänsla, yrsel			
Ögon				svårighet att använda kontaktlinser	
Vaskulära sjukdomar				venös tromboembolism (VTE) arteriell tromboembolism (ATE)	
Magtarmkanalen		illamående, kräkningar, buksmärta	bukkramp, flatulens, diarré		

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)
Lever och gallvägar				kolestatisk ikterus	
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad		akne	hudutslag, eventuellt persisterande kloasma (melasma), hirsutism, alopeci, nässelutslag	erythema nodosum, erythema multiforme	
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst		ömma bröst, bröstsmärta, utsöndring från bröstet, dysmenorré, förändrat menstruationsflöde, förändringar i cervikala övergångszonen och cervikal flytning, amenorré	svullna bröst		
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe		vätskeretention /ödem			
Utredningar		vikt-förändringar (ökning eller minskning)	förhöjt blodtryck, förändringar i serumlipid-nivåerna, inklusive hypertriglyceridemi	minskad folsyrahalt i serum**	

*Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom på ärftligt och förvärvat ödem.

**Folsyrahalten i serum kan minska vid användning av kombinerade p-piller. Om en kvinna blir gravid kort efter att hon slutat att använda ett kombinerat p-piller kan låga nivåer av folsyra i serum ha klinisk betydelse.

Dessutom har följande allvarliga biverkningar rapporterats hos kvinnor som tar kombinerade p-piller. Dessa diskuteras i avsnitt 4.4:

- optikusneurit (kan leda till partiell eller komplett förlust av synen), retinalvenstrombos
- försämring av åderbräck

- pankreatit med samtidig svår hypertriglyceridemi
- ischemisk kolit
- leverskada (t.ex. hepatit, leverdysfunktion)
- gallblåsesjukdom, t.ex. gallsten (kombinerade p-piller kan leda till debut av gallblåsesjukdom eller exacerbation av befintlig gallblåsesjukdom)
- hemolytiskt uremiskt syndrom
- herpes gestationis
- otoskleros
- exacerbation av systemisk lupus erythematosus
- exacerbation av porfyri
- exacerbation av chorea minor (Sydenhams korea)
- exacerbation av depression
- kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom och ulcerös kolit).

Interaktioner

Genombrottsblödning och/eller sviktande preventionseffekt kan uppstå på grund av interaktioner med andra läkemedel (enzyminducerare) (se avsnitt 4.5).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns inga rapporter om allvarliga biverkningar vid överdos. Utgående från allmän erfarenhet med kombinerade p-piller är symtom som kan uppträda: illamående, kräkningar samt lätt vaginalblödning hos unga flickor. Det finns ingen antidot och behandlingen är symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: gestagener och östrogener, fasta kombinationer, ATC-kod: G03AA07

Den preventiva effekten av kombinerade p-piller är baserad på interaktionen mellan olika faktorer. Den viktigaste är hämning av ägglossning och förändringar i endometriet.

Kliniska prövningar har genomförts med 1 477 kvinnor i åldern 17–49 år. Totalt Pearl Index beräknat från dessa studier var 0,84 baserat på 13 cykler per år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Etinylestradiol

Absorption

Etinylestradiol absorberas snabbt och fullständigt efter oralt intag. Maximala serumnivåer på ca 50 pg/ml uppnås inom 1–2 timmar efter intag av estradiol/levonorgestreltabletter. Under absorption och förstapassage-enzymmetabolism genomgår etinylestradiol en omfattande metabolism, vilket resulterar i en genomsnittlig biotillgänglighet på ca 45 % (interindividuell variation på ca 20–65 %).

Distribution

Etinylestradiol binds i hög grad ospecifikt till serumalbumin (cirka 98 %) och inducerar en ökning av serumkoncentrationen av könshormonbindande globulin. Den skenbara distributionsvolymen är ca 2,8–8,6 l/kg.

Metabolism

Etinylestradiol genomgår presystemisk konjugering i både tunntarmens slemhinna och levern. Etinylestradiol metaboliseras primärt via aromatisk hydroxylering, men ett brett spektrum av hydroxylerade och metylerade metaboliter bildas. Dessa förekommer som både fria metaboliter och konjugat med glukuronider och sulfater i serum. Etinylestradiol genomgår enterohepatisk cirkulation.

Eliminering

Serumkoncentrationen av etinylestradiol avtar i två faser karakteriserade av halveringstider på cirka 1 timme och 10–20 timmar.

Oförändrat läkemedel utsöndras inte. Metaboliterna av etinylestradiol utsöndras i urin och galla i förhållandet 4:6. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliter är cirka 1 dygn.

Steady-state

Serumkoncentrationen av etinylestradiol ökar cirka tvåfaldigt efter kontinuerlig användning av estradiol/levonorgestreltabletter. På grund av den varierande halveringstiden i terminalfasen av serumclearance och daglig administrering nås steady-state-nivåer efter ca en vecka.

Levonorgestrel

Absorption

Levonorgestrel absorberas snabbt och fullständigt efter oralt intag. Efter en engångsdos uppnås maximala serumnivåer på ca 2,3 ng/ml inom 1,3 timmar efter oralt intag av en etinylestradiol/levonorgestreltablett. Levonorgestrel är nästintill fullständigt biotillgängligt efter oral administrering.

Distribution

Levonorgestrel är bundet till serumalbumin och könshormonbindande globulin (SHBG). Endast 1,1 % av den totala serumkoncentrationen förekommer som fri steroid, ungefär 65 % är specifikt bundet till könshormonbindande globulin och ungefär 35 % är ospecifikt bundet till albumin. Den etinylestradiol-inducerade ökningen av könshormonbindande globulin påverkar den relativa distributionen av levonorgestrel i olika proteinfraktioner. Induktion av de bindande proteinerna leder till en ökning av den SHBG-bundna fraktionen och en minskning av den albuminbundna fraktionen. Den skenbara distributionsvolymen för levonorgestrel är ungefär 129 l efter en engångsdos.

Metabolism

Levonorgestrel metaboliseras främst genom reduktion av Δ^4 -3-oxo-gruppen och hydroxylering vid positionerna 2 α , 1 β och 16 β , följt av konjugering. Majoriteten av metaboliterna som cirkulerar i blodet är sulfater av 3 α , 5 β -tetrahydro-levonorgestrel, medan elimineringen främst sker i form av glukuronider.

En del oförändrat levonorgestrel cirkulerar även som 17 β -sulfat. Metabol clearance kan skilja sig åt mellan olika individer, och detta kan delvis förklara de stora skillnader i levonorgestrelkoncentrationerna som observerats hos användarna.

Eliminering

Serumkoncentrationen av levonorgestrel avtar i två faser, och den terminala halveringstiden är cirka 25 timmar. Levonorgestrel och dess metaboliter utsöndras i huvudsak i urin (40–68 %), och ca 16–48 % utsöndras i feces.

Steady-state

Under kontinuerlig användning av etinylestradiol/levonorgestreltabletter ökar serumkoncentrationen av levonorgestrel 3-faldigt och når steady-state under den andra halvan av en behandlingscykel. Levonorgestrels farmakokinetik påverkas av SHBG-nivåerna i serum som ökar 1,5–1,6-faldigt vid användning av estradiol. Därför är clearancehastigheten från serum och distributionsvolymen något lägre vid steady-state (0,7 ml/min/kg och cirka 100 l).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsprofilen för etinylestradiol och levonorgestrel är väl känd. På grund av de stora artskillnaderna har resultaten från experimentella djurstudier med östrogener endast ett begränsat prediktivt värde för administrering hos människa.

I experimentella djurstudier har etinylestradiol redan visat en embryoletal effekt vid relativt låga doser. Missbildning av urin- och könsorgan och feminisering av hanfoster har observerats. Levonorgestrel har visat en embryoletal effekt i experiment på djur och i höga doser en viriliserande effekt på honfoster.

Studier av reproduktionstoxicitet på råttor, mus och kanin visade inte på någon teratogen effekt.

Prekliniska studier (allmän toxicitet, genotoxicitet, karcinogen potential och reproduktionstoxicitet) har inte visat andra effekter än sådana som kan förklaras utgående från den kända hormonprofilen för etinylestradiol och levonorgestrel.

Det bör dock beaktas att könssteroider kan främja tillväxten av vissa hormonberoende vävnader och tumörer.

Miljöriskbedömning

Miljöriskbedömningsstudier har visat att levonorgestrel och etinylestradiol har reproduktionseffekter och kan utgöra en risk för vattenmiljön (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Aktiva tabletter (rosa tabletter)

Laktos

Povidon (E1201)

Magnesiumstearat (E470b)

Rosa dragering:

Partiellt hydrolyserad polyvinylalkohol (E1203)
Talk (E553b)
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350
Allurarött AC aluminiumlack (E129)
Sojalecitin (E322)
Röd järnoxid (E172)
Indigokarmin aluminiumlack (E132)

Placebotabletter (vita tabletter)

Laktos

Povidon (E1201)

Magnesiumstearat (E470b)

Vit dragering:

Partiellt hydrolyserad polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350
Talk (E553b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Produkten finns tillgänglig i kartonger med 1 x 28 tabletter, 3 x 28 tabletter, 6 x 28 tabletter och 13 x 28 tabletter. Svagt genomskinliga blister av PVC-PVDC/Alu-film.

Ett blister innehåller 21 aktiva tabletter (rosa) och 7 placebotabletter (vita).

Inga kalenderblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Levonorgestrel och etinylestradiol kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3). Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Exeltis Healthcare S.L.

Av.Miralcampo 7-Poligono Ind.Miralcampo

19200 Azuqueca de Henares

Guadalajara, Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33610

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

02.04.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.07.2023