

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Microluton® 30 mikrog tabletti, päällystetty

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 30 mikrogrammaa levonorgestreelia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 32,97 mg ja sakkaroosi 19,66 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, päällystetty

Valmisteen kuvaus: Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, päällystetty tabletti (halkaisija noin 5 mm).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

4.2. Annostus ja antotapa

Miten Microluton-tabletteja käytetään

Pelkkää progestiinia sisältävien ehkäisyvalmisteiden, kuten Microluton, raskausluku on hiukan suurempi kuin yhdistelmäehkäisyvalmisteiden (progestiinia ja estrogeenia sisältävät valmisteet). Ehkäisyn pettämisen todennäköisyys voi lisääntyä, jos tabletteja jää ottamatta tai niitä ei oteta ohjeiden mukaisesti.

Microluton-tabletteja otetaan yksi päivässä jatkuvasti ilman taukoja. Kun ensimmäinen läpipainoliуска on käytetty loppuun, seuraava liuska aloitetaan heti seuraavana päivänä. Tabletit tulee ottaa säännöllisesti, aina samaan aikaan vuorokaudesta, tarvittaessa pienen nestemäärän kera. Tabletit otetaan läpipainopakkaukseen merkityssä järjestyksessä, myös vuodon aikana. Liuskassa olevien tablettien määrä (35 tablettia) ei kuvasta kuukautiskierron pituutta. Läpipainopakkaukseen on jokaisen tabletin kohdalle painettu viikonpäivämerkintä ja pakkauksesta näkee heti, onko tabletti otettu kyseisenä päivänä vai ei, mikä helpottaa valmisteen käyttöä.

Tabletit tulee pyrkiä ottamaan mahdollisimman tarkasti 24 tunnin välein. Kahden tabletin välinen aika ei saa koskaan olla pidempi kuin 27 tuntia.

Jos potilas esimerkiksi päättää ottaa tabletit aamuisin klo 7, hänen tulee ottaa ne aina siihen aikaan. Jos se ei joskus ole mahdollista, tabletti tulee ottaa viimeistään klo 10 aamulla, sillä muuten tablettien ehkäisyteho saattaa heikentyä. Suurin mahdollinen luotettavuus saavutetaan ottamalla tabletit 24 tunnin välein niin täsmällisesti kuin mahdollista.

Miten Microluton-tablettien käyttö aloitetaan

Ei edeltävää hormonaalista ehkäisyä (kuluneen kuukauden aikana)

Tablettien käyttö aloitetaan luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (= ensimmäinen vuotopäivä).

Siirtyminen Microluton-tabletteihin yhdistelmäehkäisytablettivalmisteesta (yhdistelmäehkäisytabletit), ehkäisyrenkaasta tai ehkäisylaastarista

Jos aiempaa yhdistelmäehkäisyvalmistetta on käytetty oikein ja jatkuvasti, Microluton-tablettien käyttö aloitetaan ilman taukoa heti aiemman yhdistelmäehkäisytablettivalmisteen viimeisen vaikuttavaa ainetta sisältävän tabletin ottoa seuraavana päivänä ja siten jätetään pois kyseisen yhdistelmäehkäisytabletin hormonivapaa tauko.

Jos ehkäisyrengasta tai -laastaria on käytetty oikein ja jatkuvasti ennen vaihtoa, Microluton-tablettien käyttö aloitetaan ilman taukoa heti syklin viimeisen ehkäisyrenkaan tai -laastarin poistopäivänä ja siten jätetään pois kyseisen valmisteen hormonivapaa tauko.

Siirtyminen toisesta pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisytablettista (minipilleri)

Toisesta pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisytablettista voidaan siirtyä käyttämään Microluton-tabletteja koska tahansa. Tablettien ottamisen välillä ei pidetä taukoa.

Siirtyminen jostain toisesta, ei suun kautta otettavasta pelkkää progestiinia sisältävästä valmisteesta (injektio, implantti)

Implantista voidaan siirtyä käyttämään Microluton-tabletteja sen poistopäivänä ja injektiosta seuraavana suunniteltuna injektiopäivänä, mutta molemmissa tapauksissa naista tulee kehottaa käyttämään lisäksi jotain estemenetelmää 7 ensimmäisen tablettipäivän ajan.

Raskauden keskeytymisen jälkeen

Tablettien käyttö voidaan aloittaa heti raskauden keskeytymisen jälkeen.

Synnytyksen jälkeen

Imetys, ks. kohta 4.6.

Naiset, jotka eivät imetä, voivat aloittaa tablettien käytön neljännellä viikolla synnytyksen jälkeen. Jos tablettien käyttö aloitetaan myöhemmin, tulee 7 ensimmäisen tablettipäivän aikana käyttää lisäksi jotain estemenetelmää. Jos nainen on jo ollut yhdynnässä, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen ehkäisytablettien käytön varsinaista aloittamista tai odotettava seuraavien kuukautisten alkamista.

Tabletin unohtaminen

Valmisteen ehkäisyteho saattaa heikentyä, jos yksikin tabletti otetaan liian myöhään eli yli 27 tuntia edellisen tabletin ottamisesta (yli 3 tuntia myöhemmin kun se olisi pitänyt ottaa) tai jos tabletin ottaminen unohtuu kokonaan.

Viimeinen unohtunut tabletti tulee ottaa heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Lisäksi seuraavien 7 päivän ajan tulee käyttää jotain 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.

Ohjeet oksentelun ja ripulin varalle

Jos oksentelua tai ripulia esiintyy 3–4 tunnin sisällä tabletin ottamisesta, imeytyminen saattaa olla epätäydellistä ja tällöin tulee käyttää lisäehkäisyä. Tällöin sovelletaan tablettien unohtamista koskevia ohjeita (kohta 4.2). Ylimääräiset tabletit voidaan ottaa läpipainopakkauksen loppupäästä.

Pediatriset potilaat

Microluton-valmisteelle ei ole sopivaa käyttöaihetta ennen kuukautisten alkamista.

Läkkäät potilaat

Ei oleellinen. Microluton ei ole tarkoitettu käytettäväksi vaihdevuosien jälkeen.

Maksan vajaatoiminta

Microluton on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksasairaus (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Microluton-valmisteen käyttöä erityisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu.

4.3. Vasta-aiheet

Microluton-tabletteja ei tule käyttää alla lueteltujen tilojen yhteydessä. Jos jokin näistä ilmenee Microluton-tablettien käytön aikana, valmisteen käyttö on lopetettava heti:

- todettu tai epäilty raskaus
- aktiivinen laskimotromboembolinen prosessi
- tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt valtimo- tai sydänsairaus, kuten sydäninfarkti, aivoverisuonitapahtuma tai iskeeminen sydänsairaus
- diabetes mellitus, johon liittyy verisuonikomplikaatioita
- vaikea maksasairaus, tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi
- tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt hyvän- tai pahanlaatuinen maksakasvain
- maligniteetit, joihin sukupuolihormonit vaikuttavat, tai niiden epäily
- tuntemattomasta syystä johtuva verenvuoto emättimestä
- yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Microluton-tablettien käytöstä aiheutuvaa hyötyä on punnittava siitä mahdollisesti koituvia haittoja vasten jokaisen naisen osalta yksilöllisesti sekä keskusteltava siitä ennen valmisteen käytön aloittamista. Jos jokin alla mainituista tiloista tai riskitekijöistä pahenee, vaikeutuu tai ilmenee ensimmäisen kerran, käyttäjää on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin, joka päättää, pitääkö Microluton-valmisteen käyttö keskeyttää.

Verenkiertohäiriöt

Epidemiologisten tutkimusten tulokset ovat antaneet hyvin vähän viitteitä siitä, että pelkkää progestiinia sisältävien ehkäisytablettien käyttö ja sydäninfarktin ja aivotromboemolian suurentunut riski olisivat yhteydessä toisiinsa. Naisilla, joilla on korkea verenpaine ja jotka käyttävät pelkkää progestiinia sisältäviä ehkäisytabletteja, saattaa aivohalvauksen riski olla hieman suurentunut.

Pelkkää progestiinia sisältävien ehkäisytablettien käyttöön saattaa liittyä pieni mutta ei tilastollisesti merkitsevä laskimotromboemolian (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia) suurentunut riski. Laskimotromboemolian tunnettuja riskitekijöitä ovat esimerkiksi positiivinen henkilökohtainen tai sukuanamneesi (laskimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla suhteellisen nuorena), ikä, ylipaino, pitkäaikainen immobilisointi, suuri leikkaus tai suuri trauma. Pitkäaikaisen immobilisoinnin yhteydessä on suositeltavaa keskeyttää valmisteen käyttö (vähintään 4 viikkoa ennen elektiivistä leikkausta) ja aloittaa se uudelleen aikaisintaan 2 viikon kuluttua siitä, kun liikuntakyky on täysin palautunut.

Tromboemolian suurentunut riski lapsivuodeaikana tulee ottaa huomioon.

Valmisteen käyttö tulee lopettaa välittömästi, jos potilaalle ilmaantuu valtimo- tai laskimotromboemبولian oireita tai niitä epäillään.

Kasvaimet

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riskikerroin 1,24). Tämä riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, on yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana. Riski sairastua rintasyöpään on pelkkää progestiinia sisältävän valmisteen käyttäjillä mahdollisesti yhtä suuri kuin yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä. Tutkimukset eivät anna kuitenkaan näyttöä syy-seuraussuhteesta. Havaittu riskin suureneminen voi johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista ehkäisytablettien käyttäjillä, ehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista tekijöistä yhdessä. Lisäksi käyttäjillä diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin ehkäisytabletteja käyttämättömiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset.

Joskus harvoin ehkäisytablettien käyttäjillä on todettu hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat aiheuttaneet hengenvaarallisia sisäisiä vatsaonteloverenvuotoja. Erotusdiagnostisesti maksakasvaimen mahdollisuutta tulisi harkita, kun Microluton-tablettien käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

Muut tilat

Pelkkää progestiinia sisältävillä ehkäisytableteilla ei yleensä ole vaikutusta normotensiivisten naisten verenpaineeseen. Jos Microluton-tablettien käytön aikana kuitenkin ilmenee merkittävää verenpaineen kohoamista, on valmisteen käytön lopettaminen suositeltavaa.

Microluton-tablettien käyttö tulee lopettaa, jos raskausaikana ensi kerran ilmennyt tai aiempaan sukupuolihormonien käyttöön liittynyt keltaisuus ja/tai kutina uusiutuu.

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.

Vaikka Microluton-tablettien käyttö voi lievästi vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin ja glukoosin sietoon, pelkkää progestiinia sisältäviä ehkäisytabletteja käyttävien naisten diabeteslääkitystä ei yleensä tarvitse muuttaa. Diabetesta sairastavia naisia sekä naisia, joilla on ollut raskausdiabetes, tulisi kuitenkin seurata tarkoin Microluton-tablettien käytön aikana.

Maksaläiskiä voi joskus esiintyä, erityisesti jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Maksaläiskisiin taipuvaisten naisten tulisi välttää aurinkoa ja ultraviolettisäteilyaltistusta Microluton-tablettien käytön aikana.

Kohdunulkoisen raskauden mahdollisuus pelkkää progestiinia sisältäviä ehkäisytabletteja käyttävillä naisilla on todennäköisempi kuin yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla. Jos naisella on ollut aiemmin kohdunulkoisen raskaus tai munanjohtimien toiminta on häiriintynyt, Microluton-tablettien käytöstä tulisi päättää vasta riskien ja hyötyjen huolellisen arvioinnin jälkeen.

Jos epäsäännöllisten kuukautisten (amenorrea tai amenorrea, jota seuraa pitkittynyt vuoto) yhteydessä ilmenee myös alavatsakipuja, kohdunulkoisen raskauden mahdollisuus on otettava huomioon.

Microluton-tablettien käytön aikana saattaa esiintyä puhkeamattomia munasarjarakkuloita. Useimmat näistä follikkeleista ovat oireettomia, mutta joihinkin saattaa liittyä lantio- tai yhdyntäkkipuja.

Suurimmassa osassa tapauksista laajentuneet rakkulat katoavat spontaanisti kahden tai kolmen kuukauden tarkkailun aikana.

Lääkärintutkimus

Ennen Microluton-tablettien käytön aloittamista ensimmäistä kertaa tai uudelleen on käyttäjälle tehtävä vasta-aiheet (kohta 4.3) ja varoitukset (kohta 4.4) huomioonottava täydellinen anamneesi (myös sukuanamneesi) sekä lääkärintarkastus. Verenpaine tulisi mitata ja raskaus tulee poissulkea. Valmisteen käyttäjää tulisi myös neuvoa lukemaan pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan siinä annettuja ohjeita. Myöhempien tarkastusten tiheyden ja luonteen tulee perustua vakiintuneisiin hoito-ohjeisiin ja ne sovitetaan yksilöllisesti.

Käyttäjälle on kerrottava, että ehkäisytablettivalmisteet eivät suojaa HIV-infektiolta (AIDS) eivätkä muilta sukupuolitaudeilta.

Tehon heikkeneminen

Tablettien unohtaminen (kohta 4.2), oksentelu ja ripuli (kohta 4.2) tai muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (kohta 4.5) voivat heikentää Microluton-tablettien tehoa.

Syklikontrollin heikentyminen

Kuukautisvuoto

Suurimmalla osalla potilaista kuukautisten rytmi sekä kuukautisvuodon kesto ja määrä säilyvät entisellään. Tilapäisiä syklin muutoksia voi kuitenkin esiintyä, jolloin sekä pidentyntä että lyhentyntä sykliä tulee seurata.

Potilaalle tulee ennen valmisteen käytön aloittamista kertoa mahdollisista kuukautisvuotohäiriöistä. Kuukautisvuotohäiriöitä saattaa esiintyä ensimmäisten käyttökuukausien aikana, minkä jälkeen ne yleensä tasoittuvat valmisteen käytön jatkuessa oman yksilöllisen kierron vakiintuessa. Tilanteen seuraamiseksi potilasta tulee kehottaa pitämään vuodoista kirjaa.

Välivuodot

Erityisesti valmisteen ensimmäisten käyttökuukausien aikana saattaa kuukautisvuotojen välillä esiintyä runsaudeltaan vaihtelevia vuotoja. Välivuotojen esiintyminen ei ole lääketieteellinen peruste lopettaa tablettien käyttöä niin kauan, kun elimelliset syyt voidaan sulkea pois.

Kuukautiskierron häiriöitä ei tule hoitaa antamalla potilaalle lisälääkityksenä estrogeenia. Se vain kumoaisi Microluton-tablettien aikaansaamat muutokset kohdunkaulan limassa ja häiritsisi siten merkittävästi valmisteen ehkäisytehoa.

Tyhjennysvuodon poisjänti

Joillakin naisilla saattaa esiintyä amenorreaa, yleisimmin yhden tai kahden kuukautiskierron verran. Joskus harvoin vuoto saattaa jäädä pois pidemmäksikin aikaa.

Jos tyhjennysvuotoa ei ilmaannu 6 viikkoon viimeisten kuukautisten jälkeen, raskauden mahdollisuus tulee sulkea pois ennen tablettien käytön jatkamista.

Tabletit sisältävät laktoosia ja sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi- tai fruktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkariini-isomaltaasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Huomautus: mahdollisten yhteisvaikutusten varalta tulee tutustua kaikkien samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Microluton-valmisteeseen

Yhteisvaikutuksia voi esiintyä käytettäessä maksaentsyymejä indusoivia lääkkeitä, mikä voi johtaa sukupuolihormonien lisääntyneeseen puhdistumaan ja voi heikentää ehkäisyvalmisteen tehoa ja/tai aiheuttaa läpäisyvuotoja.

Entsyymi-induktio on havaittavissa jo parin hoitopäivän jälkeen. Maksimaalinen induktio havaitaan yleensä muutaman viikon sisällä. Lääkehoidon keskeyttämisen jälkeen entsyymi-induktio voi jatkua vielä neljän viikon ajan lääkehoidon päätyttyä.

Lyhytkestoinen hoito

Käytettäessä entsyymejä indusoivia lääkkeitä, tulee Microluton-valmisteen lisäksi käyttää lisäehkäisyä tilapäisesti jotain estemenetelmää tai jotain muuta ehkäisy menetelmää. Estemenetelmää tulee käyttää koko lääkehoidon ajan ja vielä 28 päivän ajan sen loppumisen jälkeen. Jos samanaikainen lääkehoito kestää kauemmin kuin Microluton-tablettien läpipainopakkaus, tulee seuraava pakkaus aloittaa heti ensimmäisen jälkeen.

Pitkäkestoinen hoito

Naisille, joita hoidetaan pitkäkestoisesti maksaentsyymejä indusoivilla lääkkeillä, suositellaan toista luotettavaa ei-hormonaalista ehkäisy menetelmää.

Lääkeaineet, jotka lisäävät levonorgestreelin puhdistumaa (entsyymi-induktion aiheuttama Microluton-valmisteen tehon heikkeneminen):

Fenytoiini, barbituraatit, primidoni, karbamatsepiini, rifampisiini sekä mahdollisesti myös okskarbatsepiini, topiramaatti, felbamaatti, griseofulviini ja mäkikuismauutetta (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet.

Lääkeaineet, joilla on vaihteleva vaikutus levonorgestreelin puhdistumaan

Useat HIV-proteasasin estäjät ja ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät mukaan lukien yhdistelmähoito HCV-proteasasin estäjän kanssa, voivat suurentaa tai pienentää progestiinin plasmakonsentraatiota käytettäessä samanaikaisesti sukupuolihormoneita. Näiden muutosten vaikutus saattaa tietyissä tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

Lääkeaineet, jotka vähentävät levonorgestreelin puhdistumaa (entsyymi-inhibiittorit)

Voimakkaat ja kohtalaiset CYP3A4-inhibiittorit kuten atsoliryhmän sienilääkkeet (esim. flukonatsoli, itrakonatsoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli), verapamiili, makrolidit (esim. klaritromysiini, erytromysiini), diltiatseemi, ja greippimehu voivat nostaa plasman levonorgestreelin pitoisuutta. Entsyymi-inhibiittorien aiheuttamien mahdollisten yhteisvaikutusten kliininen merkitys on edelleen tuntematon.

Microluton-valmisteen vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Ehkäisytabletit voivat vaikuttaa joidenkin tiettyjen lääkkeiden metaboliaan. Niiden pitoisuus plasmassa ja kudoksissa voi muuttua (esim. siklosporiini).

Huom. Mahdolliset yhteisvaikutukset tulee tarkastaa samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden valmisteyhteenvedosta.

Muut yhteisvaikutukset

Laboratoriokokeet

Hormonaalisen ehkäisyn käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisen ja munuaisten toimintakokeiden biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esim. kortikosteroideja sitova globuliini ja lipidi/lipoproteiinifraktiot) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihydraattiainevaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiarvoihin. Muutokset pysyvät yleensä normaalialueella.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Microluton on vasta-aiheinen raskauden aikana. Jos nainen tulee raskaaksi Microluton-tablettien käytön aikana, niiden käyttö tulee lopettaa heti. Valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana. Epidemiologisten tutkimusten mukaan synynnäisten kehityshäiriöiden riski ei ole kuitenkaan suurentunut ennen raskautta ehkäisytabletteja käyttäneiden naisten lapsilla, kuten ei myöskään teratogeenisten vaikutusten riski silloin, kun ehkäisytabletteja on käytetty tahattomasti raskauden varhaisvaiheessa.

Imetys

Hormonaalista ehkäisyä ei suositella ensisijaiseksi ehkäisymenetelmäksi imetyksen aikana, mutta pelkkää progestiinia sisältäviä valmisteita pidetään seuraavana vaihtoehtona ei-hormonaalisten ehkäisymenetelmien jälkeen. Pelkkää progestiinia sisältävät valmisteet eivät vaikuta haitallisesti lapsen kasvuun tai kehitykseen, kun niiden käyttö aloitetaan 6 viikkoa synnytyksen jälkeen. Levonorgestreeli ei näytä vaikuttavan rintamaidon laatuun tai määrään, mutta pieniä määriä vaikuttavaa ainetta erittyy rintamaitoon.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei tunneta

4.8. Haittavaikutukset

Pelkkää progestiinia sisältävien tablettien, Microluton mukaan lukien, yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat kohdun/emättimen verenvuoto mukaan lukien tiputtelu, menorragia ja/tai metrorragia ja amenorrea. Näitä esiintyy ≥ 10 prosentilla käyttäjistä.

Kohdassa 4.4 ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet” mainittujen haittavaikutusten lisäksi pelkkää progestiinia sisältävien ehkäisytablettien käyttäjillä on raportoitu olleen seuraavia haittavaikutuksia, mutta yhteyttä ei ole sen paremmin vahvistettu kuin kumottukaan:

Elinjärjestelmä	Yleiset ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$)	Harvinaiset ($< 1/1000$)
Immuunijärjestelmän häiriöt		yliherkkyysoireet
Psyykkiset häiriöt		masentuneisuus, libidon muutokset
Hermoston häiriöt		päänsärky, huimaus
Silmäsairaudet		piilolinssien huono sieto
Ruoansulatuskanavan häiriöt		pahoinvointi, oksentelu
Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt		iho-oireet, akne, hirsutismi
Sukuelinten ja rintojen häiriöt	vuoto kohdusta/emättimestä, mukaan lukien tiputtelu, menorragia ja/tai metrorragia, amenorrea	rintojen arkuus, emätinerite
Tutkimukset	painon nousu	painon lasku

*Taulukossa on käytetty sopivinta MedDRA-termiä (versio 7.0) kuvaamaan kutakin haittavaikutusta. Synonyymeja tai vastaavia haittavaikutuksia ei ole lueteltu, mutta ne tulee ottaa myös huomioon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-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. Mahdollisia yliannostusoireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja vähäinen verenvuoto emättimestä. Vastalääkettä ei ole ja hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestageenit, levonorgestreeli; ATC-koodi G03AC03

Microluton sisältää hyvin pienen määrän suun kautta otettavaa progestiinia nimeltään levonorgestreeli. Päivittäin otettava 30 mikrogramman levonorgestreeliannos estää raskautta monella, toisistaan riippumattomalla tavalla. Pääasiassa muutoksia tapahtuu kohdunkaulan liman koostumuksessa, minkä seurauksena siittiöiden kulkeutuminen ja nouseminen kohtuonteloon vaikeutuu tai estyy. Lisäksi kohdun limakalvossa kierron aikana tapahtuvat muutokset vaikuttavat nidaatiota estävästi. Microluton ei yleensä estä ovulaatiota, mutta se saattaa pienentää kierron keskivaiheen gonadotropiinihuippuja ja vähentää keltarauhasen toimintaa, mikä osaltaan vaikuttaa raskautta ehkäisevästi.

Raskauksien määrä vain progestiinia sisältäviä valmisteita käyttävillä on hieman korkeampi kuin muita hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttävillä. Ohjeiden mukaisesti käytettynä yhdistelmäehkäisyvalmisteilla ehkäisyn epäonnistumisen todennäköisyys on vuosittain noin 1 %. Microluton -valmisteen ehkäisytehoa on tutkittu kliinisessä tutkimuksessa 1640:llä Microluton -tabletteja käyttävällä naisella (yhteensä 27939 hoitosyklin ajan). Korjaamaton Pearl-in indeksi oli 4,19 (95 % luottamusväli 3,37–5,15). Vain menetelmään perustuneiden epäonnistuneiden ehkäisyjen korjattu Pearl-in indeksiksi saatiin 1,0. Microluton-tablettien teho on vertailukelpoinen muiden vain progestiinia sisältävien ehkäisyvalmisteiden kanssa. Lisäksi Microluton-valmisteen Pearl-in indeksi on samalla tasolla muiden vain progestiinia sisältävien ehkäisyvalmisteiden indeksin kanssa (1,55–4,14), jotka eivät kokonaan estä ovulaatiota. Ehkäisyn epäonnistumisen todennäköisyys voi kasvaa, kun tabletteja jää ottamatta tai ne on otettu käyttöohjeista poikkeavalla tavalla.

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu levonorgestreeli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus seerumissa on noin 0,8 ng/ml, ja se saavutetaan noin tunnin kuluttua Microluton-tabletin ottamisesta. Microluton-tableteissa olevan levonorgestreelin absoluuttinen hyötyosuus on noin 82 %.

Jakautuminen

Levonorgestreeli sitoutuu seerumin albumiiniin ja SHBG:hen (sukupuolihormonia sitova globuliini). Vain 1,5 % lääkkeen kokonaismäärästä seerumissa esiintyy vapaana steroidina ja 65 % on spesifisesti

sitoutuneena SHBG:hen. Suhteellinen jakautuminen (vapaa, albumiiniin sitoutunut, SHBG:hen sitoutunut) riippuu seerumin SHBG-pitoisuudesta. Microluton-hoidon aikana seerumin SHBG-pitoisuus voi hieman pienentyä, millä saattaa vuorostaan olla pieni vaikutus levonorgestreelin suhteelliseen jakautumiseen näiden kahden sitoja-proteiinin välillä. Levonorgestreelin näennäinen jakautumistilavuus on noin 106 l.

Levonorgestreelia erittyy äidinmaitoon, ja noin 0,1 % äidin päivittäisestä annoksesta voi siirtyä vastasyntyneeseen maidon välityksellä.

Erityispopulaatioryhmät

Seerumin levonorgestreelipitoisuudet pienenevät ruumiinpainon noustessa. Farmakokineettisen analyysin perusteella riippuen SHBG:n lähtötasosta (vaihteluväli 50–100 nmol/l) keskimääräinen levonorgestreelipitoisuus pienenee pitoisuuteen noin 288–379 ng/l ruumiinpainon ollessa 55 kg ja pitoisuuteen 196–264 ng/l ruumiinpainon ollessa 80 kg. Keskimääräinen levonorgestreelipitoisuus pienenee vielä enemmän naisilla, joiden ruumiinpaino on korkeampi. Ero levonorgestreelipitoisuudessa 45 kg ja 90 kg painoisten naisten välillä on noin kaksinkertainen. Riittävän tiedon puuttuessa pienentyneen seerumin levonorgestreelipitoisuuden vaikutus ehkäisytehoon ei ole tällä hetkellä määritettävissä.

Biotransformaatio

Levonorgestreelin metaboloituminen on laajaa. Tärkeimmät metaboliareitit ovat Δ 4-3-okso-ryhmän reduktio ja hydroksylaatio paikoilla 2 α , 1 β ja 16 β , mitä seuraa konjugoituminen. Lisäksi CYP3A4 osallistuu levonorgestreelin oksidatiiviseen metaboliaan. *In vitro* -tutkimusten perusteella tämä metaboliareitti on kuitenkin vähemmän tärkeä kuin reduktio ja konjugaatio. Farmakologisesti aktiivisia metaboliitteja ei tunneta. Metabolinen puhdistuma seerumista on 1–1,5 ml/min/kg.

Eliminaatio

Huippupitoisuuden saavuttamisen jälkeen levonorgestreelin pitoisuus seerumissa vähenee kahdessa vaiheessa, joiden puoliintumisajat ovat noin 1 ja 20 tuntia. Muuttumatonta lääkeainetta ei erity. Levonorgestreeli erittyy metaboloituneena puoliksi virtsaan ja puoliksi ulosteeseen; puoliintumisaika on noin 1 vrk.

Vakaa tila

Käytettäessä levonorgestreelia jatkuvasti päivittäin lääkeainepitoisuus seerumissa saavuttaa vakaan tilan noin 2–3 viikossa, kun SHBG-pitoisuus saavuttaa vakaan tilan. SHBG:n pitoisuus seerumissa vaikuttaa levonorgestreelin farmakokinetiikkaan.

Kun levonorgestreelia käytettiin päivittäin 2–3 viikon ajan annoksella 0,15 mg/vrk (= viisi Microluton-tablettia/vrk), seerumin SHBG-pitoisuuden havaittiin laskevan 50 % ja levonorgestreelipitoisuuden 40 %. Microluton-tabletteja käytettäessä pitoisuuksissa havaitaan samansuuntainen mutta vain noin 10 %:n aleneminen.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevilla prekliinisissä tutkimuksissa ei ole todettu sellaista erityistä riskiä, josta ei olisi kerrottu jo muissa kohdissa. On kuitenkin syytä muistaa, että sukupuolisteroidit voivat stimuloida hormoneista riippuvaisten kudosten ja tuumoreiden kasvua.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tabletin ydin: Laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, povidoni, talkki, magnesiumstearaatti

Päällyste: Sakkarooosi, povidoni, makrogoli 6000, kalsiumkarbonaatti, talkki, montaaniglykolivaha

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3. Kestoaika

5 vuotta

6.4. Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Microluton-tabletit on pakattu 3 x 35 tablettia sisältäviin läpipainopakkauksiin (PVC/Alumiini).

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer Oy
Pansiontie 47
20210 Turku

8. MYYNTILUVAN NUMERO

6424

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.8.1972
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.5.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.1.2021