

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LABELLA, 1,5 mg tablett

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 1,5 mg levonorgestreeli.

INN. *Levonorgestrelum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: 43,3 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Tablett.

LABELLA on ümmargune ja valge tablett läbimõõduga ligikaudu 6 mm, mille ühel küljel on märgistus „C“ ja teisel küljel „1“

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Raseduse erakorraline vältimine 72 tunni jooksul kaitsmata suguühete või rasestumisvastase meetodi ebaõnnestumise korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Üks tablett tuleb võtta nii kiiresti kui võimalik, eelistatult 12 tunni jooksul, kuid mitte hiljem kui 72 tundi pärast kaitsmata vahekorda (vt lõik 5.1).

Kui naine oksendab kolme tunni jooksul pärast tableti võtmist, tuleb otsekohe võtta veel üks tablett.

Naistel, kes on kasutanud viimase 4 nädala jooksul ensüüme indutseerivaid ravimeid ning peavad kasutama hädaabikontratseptsiooni, soovitatakse kasutada mittehormonaalset hädaabikontratseptsiooni (nt vasest emakasisest vahendit) või levonorgestreeli topeltannust (st 2 tabletti korraga), kui vasest emakasisest vahendit ei saa või ei ole soovi kasutada (vt lõik 4.5).

LABELLA't võib võtta ükskõik millal menstruaaltsükli jooksul, välja arvatud juhul, kui menstruatsioon on hilinenud.

Pärast erakorralise rasestumisvastase meetodi kasutamist on soovitatav kasutada lokaalset barjäärimeetodit (nt kondoom, pessaar, spermitsiid, väike emakakaela kate) kuni järgmise menstruatsiooniperioodi alguseni. LABELLA kasutamine ei ole vastunäidustuseks regulaarse hormonaalse kontratseptsiooniga jätkamisele.

Lapsed

Puudub LABELLA asjakohane näidustus puberteedieelses eas lastel hädaabikontratseptsioonina kasutamiseks.

Manustamisviis

Suukaudseks manustamiseks.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hädaabikontratseptsioon on juhuslik meetod. See ei tohi mingil juhul asendada regulaarset kontratseptsiooni meetodit.

Hädaabikontratseptsioon ei aita alati rasestumist ära hoida. Kui kaitsmata vahekorra toimumise aega ei ole võimalik täpselt kindlaks teha või kui naine on olnud kaitsmata vahekorras rohkem kui 72 tundi tagasi sama menstruaaltsükli jooksul, siis on võimalik, et viljastumine on toimunud. Ravi LABELLA'ga pärast teist vahekorda võib seetõttu olla ebaefektiivne raseduse vältimisel. Kui menstruatsioon on hilinenud rohkem kui 5 päeva või kui oodatava menstruatsiooni päeval tekib ebatavaline veritsus või kui rasedust kahtlustatakse ükskõik mis muul põhjusel, tuleb välistada raseduse olemasolu.

Kui naine on rasestunud pärast LABELLA kasutamist, tuleb arvestada võimaliku ektoopilise rasedusega. Ektoopilise raseduse absoluutne risk on tõenäoliselt madal, sest LABELLA hoiab ära ovulatsiooni ja viljastumise. Ektoopiline rasedus võib edasi areneda ka vaatamata emakaverejooksule. Seetõttu ei ole LABELLA't soovitatav kasutada patsientidel, kellel on ektoopilise raseduse tekkerisk (varasem salpingiit või ektoopiline rasedus anamneesis).

LABELLA't ei ole soovitatav kasutada raske maksafunktsiooni häirega patsientidel.

Raskekujulise malabsorptsiooni sündroomi korral, nagu Crohni tõbi, võib LABELLA efektiivsus olla vähenenud.

Pärast LABELLA võtmist on menstruaalverejooks tavaliselt normaalne ja algab eeldataval kuupäeval. Mõnikord võib menstruatsioon alata oodatust mõni päev varem või hiljem. Naistel on soovitatav pöörduda oma arsti poole regulaarse kontratseptsiooni meetodi kasutamise alustamiseks või muutmiseks. Kui regulaarse hormonaalse kontratseptsiooni kasutajal ei alga äräjätuveritsust levonorgestreeli kasutamisele järgneval tabletiivabal perioodil, siis tuleb välistada rasedus.

Ravimi korduv manustamine sama menstruaaltsükli jooksul ei ole soovitatav, sest see võib põhjustada tsüklihäire.

Piiratud ja mittetäielikud andmed viitavad, et suurenenud kehakaalu või kehamassindeksi (KMI) korral võib LABELLA efektiivsus olla vähenenud (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Hoolimata kehakaalust või kehamassiindeksist, peavad kõik naised hädaabi kontratseptiivi võtma pärast kaitsmata vahekorda nii kiiresti kui võimalik.

LABELLA ei ole nii efektiivne kui konventsionaalsed regulaarsed kontratseptsiooni meetodid ja see on sobiv üksnes hädaabi vahendina. Naisi, kes vajavad korduvalt hädaabi kontratseptsiooni, tuleb nõustada, et nad kaaluksid pikaajaliste kontratseptsiooni meetodite kasutamist.

Hädaabikontratseptsiooni kasutamine ei asenda vajalikke ettevaatusabinõusid sugulisel teel edasikanduvatesse haigustesse nakatumisest hoidumiseks.

Ravim sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Maksaensüümide, peamiselt CYP3A4, indutseerijate samaaegne kasutamine suurendab levonorgestreeli metabolismi. On täheldatud, et efavirensi samaaegne manustamine vähendab levonorgestreeli taset plasmas (AUC) ligikaudu 50%.

Levonorgestreeli plasmataaset potentsiaalselt vähendavate ravimite hulka kuuluvad barbituraadid (sh primidoon), fenütoin, karbamasepiin, *Hypericum Perforatum*'it (naistepunaürti) sisaldavad taimsed ravimid, rifampitsiin, ritonaviir, rifaburiin ja griseofulviin.

Naistel, kes on kasutanud viimase 4 nädala jooksul ensüüme indutseerivaid ravimeid ning peavad kasutama hädaabikontratseptsiooni, tuleb kaaluda mittehormonaalse hädaabikontratseptsiooni (nt vasest emakasisese vahendi) kasutamist. Naistel, kes ei saa või ei soovi vasest emakasisest vahendit kasutada, on võimalik kasutada levonorgestreeli topeltannust (st 3 mg 72 tunni jooksul pärast kaitsmata vahekorda), kuigi selle kombinatsiooni (levonorgestreeli topeltannus samaaegselt koos ensüümi indutseerijaga) kooskasutamist ei ole uuritud.

Levonorgestreeli sisaldavad ravimid võivad suurendada riski tsüklosporiini toksilisuse tekkimiseks, sest inhibeerivad tsüklosporiini metabolismi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

LABELLA't ei tohi anda rasedatele. See ei katkesta rasedust. Raseduse jätkudes ei ole väheste olemasolevate epidemioloogiliste andmete alusel oodata kõrvaltoimeid lootele, kuid puuduvad kliinilised andmed potentsiaalsete tagajärgede kohta, kui levonorgestreeli võetakse suuremas annuses kui 1,5 mg (vt lõik 5.3).

Imetamine

Levonorgestreel eritub rinnapiima. Imiku võimalikku kokkupuudet levonorgestreeliga saab vähendada, kui imetav naine võtab tableti vahetult pärast rinnaga toitmist ja väldib imetamist pärast levonorgestreeli manustamist vähemalt 8 tundi.

Fertiilsus

Levonorgestreel suurendab menstruatsioonitsükli häirete tekkevõimalust, mistõttu võib ovulatsioon mõnikord saabuda nii varem kui ka hiljem. Nende muutuste tulemuseks võib olla viljakate kuupäevade muutumine. Kuigi puuduvad pikaajalised andmed fertiilsuse kohta, on pärast ravi levonorgestreeliga oodata kiiret viljakuse taastumist ja seetõttu tuleb regulaarset kontratseptsiooni jätkata või alustada võimalikult kiiresti pärast levonorgestreeli hädaabipilli kasutamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toimet autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele ei ole uuritud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeks oli iiveldus.

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimete esinemissagedus	
	Väga sage (≥ 10%)	Sage (≥ 1/100 kuni <1/10)
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus
Seedetrakti häired	Iiveldus Alakõhuvalu	Kõhulahtisus Oksendamine
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Tsükliväline veritsus*	Menstruatsiooni hiline mine rohkem kui 7 päeva** Ebaregulaarne tsükkel

		Rindade valulikkus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	

* Veritsuse iseloom võib ajutiselt olla häiritud, kuid enamikul naistest algab järgmine menstruatsioon 5...7 päeva jooksul alates eeldatavast ajast.

** Kui järgmine menstruatsioon on hilinenud rohkem kui 5 päeva, tuleb välistada rasedus.

Turuletulekujärgse järelevalve käigus on täiendavalt teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

Seedetrakti häired

Väga harv (<1/10 000): kõhuvalu

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harv (<1/10 000): lööve, urtikaaria, kihelus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme kahjustused

Väga harv (<1/10 000): vaagnapiirkonna valu, düsmenorröa

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga harv (<1/10 000): näo turse.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Suukaudsete kontratseptiivide massiivse suukaudse üleannustamise järgselt ei ole tõsistest kõrvaltoimetest teatatud. Üleannustamise tõttu võivad tekkida iiveldus ning võib esineda ärajätuveritus. Spetsiifilisi antidoote ei ole, ravi peab olema sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: suguhormoonid ja genitaalsüsteemi modulaatorid, hädaabi kontratseptiivid, ATC-kood: G03AD01

Toimemehhanism

Soovitatavas raviskeemis toimib levonorgestreel arvatavasti peamiselt ovulatsiooni ja viljastumise pärssijana, kui vahekord toimus ovulatsioonieelses faasis, mil viljastumise tõenäosus on suurim. Levonorgestreel ei ole efektiivne, kui implanteerumisprotsess on juba alanud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ühe 2001. aastal läbi viidud randomiseeritud topeltpimedas kliinilise uuringu (Lancet 2002; 360: 1803-1810) tulemused näitasid, et LABELLA ühekordne annus 1500 mikrogrammi (võetuna 72 tunni jooksul pärast kaitsmata vahekorda) hoidis ära 84% võimalikest rasedustest (võrreldes 79%-ga, kui 12-tunnise vahega võeti kaks 750-mikrogrammist tabletti).

Andmed kontratseptiivide efektiivsuse kohta suure kehakaalu/kehamassiindeksi korral on piiratud ja mittetäielikud. Kolmes WHO uuringus suurenenud kehakaalu/kehamassiindeksi korral ei täheldatud muutust kontratseptiivide efektiivsuse vähenemise suunas (Tabel 1), samas kahes teises uuringus (Creinin et al., 2006 ja Glasier et al., 2010) täheldati suure kehakaalu või kehamassiindeksi korral kontratseptiivide efektiivsuse vähenemist (Tabel 2). Mõlemas meta-analüüsis jäeti välja juhud, mil kontratseptiivi manustati hiljem kui 72 tundi pärast kaitsmata vahekorda (st levonorgestreeli kasutamine mitte registreeritud näidustusel (*off-label*)) ja naised, kellel oli edasisi kaitsmata vahekordi. (Teavet farmakokineetiliste uuringute kohta rasvunud naistel vt lõik 5.2.)

Tabel 1: Kolme WHO uuringu meta-analüüs (Von Hertzen et al., 1998 ja 2002; Dada et al., 2010)

Kehamassiindeks (kg/m ²)	Alakaal 0...18,5	Normaalkaal 18,5...25	Ülekaal 25...30	Rasvumine ≥ 30
Koguarv	600	3952	1051	256
Raseduste arv	11	39	6	3
Raseduse määr	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%
Usaldusintervall	0,92...3,26	0,70...1,35	0,21...1,24	0,24...3,39

Tabel 2: Creinin et al., 2006 ja Glasier et al., 2010 uuringute meta-analüüs

Kehamassiindeks (kg/m ²)	Alakaal 0...18,5	Normaalkaal 18,5...25	Ülekaal 25...30	Rasvumine ≥ 30
Koguarv	64	933	339	212
Raseduste arv	1	9	8	11
Raseduse määr	1,56%	0,96%	2,36%	5,19%
Usaldusintervall	0,04...8,40	0,44...1,82	1,02...4,60	2,62...9,09

Soovitava raviskeemi kasutamisel ei ole karta, et levonorgestreel põhjustaks olulisi muutusi vere hüübimisfaktorites ning lipiidide ja süsivesikute metabolismis.

Lapsed

Prospektiivses vaatlevas uuringus näidati, et 305-st korrast, kus levonorgestreeli kasutati hädaabi rasestumisvastase tabletina, rasestus 7 naist, mis annab ebaõnnestumise määraks 2,3%. Ravi ebaõnnestumise protsent alla 18-aastastel naistel (2,6% või 4/153) oli võrreldav ebaõnnestumise protsendiga 18-aastastel ja vanematel naistel (2,0% või 3/152).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudselt manustatud levonorgestreel imendub kiiresti ja peaaegu täielikult.

On kindlaks tehtud, et levonorgestreeli absoluutne biosaadavus on peaaegu 100% manustatud annusest. 16 terve naisega tehtud farmakokineetiline uuring näitas, et pärast LABELLA ühe tableti sissevõtmist saabub 2 tunniga levonorgestreeli maksimaalne tase seerumis, mis on 18,5 nanogrammi/ml.

Jaotumine

Levonorgestreel seondub seerumi albumiiniga ja suguhormoone siduva globuliiniga (*sex hormone binding globulin*, SHBG). Vaid ligikaudu 1,5% kogu seerumi kontsentratsioonist esineb vaba steroidina, kuid 65% on spetsiifiliselt seondunud SHBG-ga.

Ligikaudu 0,1% ema annusest võib piima kaudu üle minna rinnapiima saavale lapsele.

Biotransformatsioon

Biotransformatsioon toimub steroidide metabolismi teadaolevate radade vahendusel, st levonorgestreel metaboliseerub maksaensüümide, peamiselt CYP3A4 vahendusel ning tema metaboliidid eritatakse pärast glükuroniseerimist maksa glükuronidaasensüümide poolt (vt lõik 4.5).

Farmakoloogiliselt aktiivseid metaboliite ei ole teada.

Eritumine

Pärast maksimaalse taseme saavutamist seerumis väheneb levonorgestreeli sisaldus keskmise eliminatsiooni poolväärtusajaga ligikaudu 26 tundi.

Levonorgestreel ei eritu muutumatul kujul, vaid üksnes metaboliitidena. Levonorgestreeli metaboliidid erituvad ligikaudu võrdsetes kogustes nii uriini kui väljaheitega.

Farmakokineetilised uuringud rasvunud naistel

Hiljutised farmakokineetilised tulemused viitavad, et rasvunud naistel ($KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) väheneb levonorgestreeli kontsentratsioon (C_{\max} ja AUC_{0-24} vähenevad ligikaudu 50% võrra), võrreldes normaalse KMI-ga ($< 25 \text{ kg/m}^2$) naistega (Praditpan et al., 2017). Teises uuringus täheldati rasvunud naistel samuti levonorgestreeli C_{\max} vähenemist ligikaudu 50%, võrreldes normaalse KMI-ga naistega; annuse kahekordistamine (3 mg) rasvunud naistel tagas sarnased kontsentratsioonitasemed, mis normaalse KMI-ga naistel saavutati 1,5 mg manustamisel (Edelman et al., 2016). Nende andmete kliiniline tähtsus on teadmata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsed levonorgestreeliga on näidanud, et suured annused põhjustavad emaste loodete virilisatsiooni. Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele, välja arvatud teave, mida on käsitletud käesoleva ravimi omaduste kokkuvõtte teistes lõikudes.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos
Laktoosmonohüdraat
Poloksameer 188
Kroskarmelloosnaatrium
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/alumiinium blistrid

Igas karbis on üks blister ühe tabletiga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

UAB Exeltis Baltics
Islandijos pl. 209A
Kaunas, LT-49163
Leedu

8. MÜÜGILOA NUMBER

842214

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29.04.2014
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.02.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuni 2020