

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levidon 750 mikrogrammi, tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 750 mikrogrammi levonorgestreeli.

INN. *Levonorgestrelum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: 44 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tablett.

Levidon tablett on ümmargune ja valge, diameetriga ligikaudu 6 mm ja märgistusega “C” ühel poolel ning „2“ teisel poolel.

### 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

Kaks tabletti tuleb koos sisse võtta nii kiiresti kui võimalik, eelistatult 12 tunni jooksul, kuid mitte hiljem kui 72 tunni jooksul pärast kaitsmata vahekorda (vt lõik 5.1).

Kui kolme tunni vältel pärast tablettide sissevõtmist patsient oksendab, tuleb otsekohe sisse võtta uuesti 2 tabletti.

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

Levidon'i võib kasutada menstruaaltsükli igas faasis, välja arvatud juhul, kui menstruatsioon ei ole alanud ettenähtud ajal.

Pärast hädaabi rasestumisvastase meetodi kasutamist on kuni järgmise menstruatsiooniperioodi alguseni soovitatav kasutada mõnda lokaalset barjäärimeetodit (nt kondoom, pessaar, spermitsiid või väike emakakaela kate). Levidon'i kasutamine ei ole regulaarse hormonaalse kontratseptiooni jätkamise vastunäidustuseks.

*Lapsed*

Eelpuberteedialistel lastel puudub Levidon'i kasutamise näidustus hädaabi kontratseptiivi kasutamiseks.

### Manustamisviis

Suukaudne.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Hädaabi kontratseptsioon on juhuslik meetod. See ei tohi mingil juhul asendada regulaarset kontratseptsioonimeetodit. Hädaabi kontratseptsioon ei väldi alati raseduse kujunemist. Kui kaitsmata vahekorra aeg ei ole täpselt teada või kui naine on olnud kaitsmata vahekorras rohkem kui 72 tundi tagasi sama menstruaaltsükli jooksul, võib olla toimunud rasestumine. Seetõttu ei pruugi Levidon'i võtmine teise kaitsmata vahekorra järel rasedust ära hoida. Kui menstruatsiooni algus viibib enam kui 5 päeva või esineb ebatavaline vereeritus oodatava menstruatsiooni päeval või kui mingil muul põhjusel kahtlustatakse rasedust, tuleb rasedus välistada.

#### **Kui pärast ravi Levidon'iga ilmneb rasedus, tuleb kaaluda ka emakavälise raseduse võimalust.**

Emakavälise raseduse absoluutne risk on tõenäoliselt väike, sest Levidon hoiab ära ovulatsiooni ja viljastumise. Emakavälise rasedus võib jätkuda vaatamata tekkinud emakaverjooksule. Seetõttu ei ole Levidon'i kasutamine soovitatav patsientidel, kellel esineb emakavälise raseduse tekkeoht (anamneesis salpingiit või emakavälise rasedus).

Levidon ei ole soovitatav raske maksakahjustusega patsientidele.

Tõsised malabsorptsioonisündroomid, nagu Crohni tõbi, võivad vähendada Levidon'i efektiivsust.

Pärast Levidon'i võtmist on menstruaalveritsused tavaliselt normaalsed ja algavad oodatud kuupäeval. Mõnikord võib menstruatsioon alata mõne päeva võrra varem või hiljem. Naistele tuleb soovitada, et nad pöörduksid oma arsti poole regulaarse rasestumisvastase meetodi kasutamise alustamiseks või muutmiseks. Kui pärast Levidon'i võtmist regulaarset hormonaalset kontratseptsiooni kasutaval naisel ei teki järgmisel tabletivabal perioodil menstruatsioonitaolist verejooksu, tuleb välistada rasedus.

Ühe menstruaaltsükli vältel ei ole korduv kasutamine soovitatav, sest see võib esile kutsuda menstruaaltsükli häireid.

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

Levidon ei ole nii efektiivne kui tavapärased regulaarselt kasutatavad rasestumisvastased meetodid ja see sobib üksnes erakorraliseks rasestumisvastaseks meetodiks. Naistele, kes kasutavad hädaabi kontratseptsiooni meetodit korduvalt, tuleb soovitada mõne pikaajase tavapärase rasestumisvastase meetodi kasutamist.

Hädaabi rasestumisvastase meetodi kasutamine ei asenda vajalikke ettevaatusabinõusid sugulisel teel levivatesse haigustesse nakatumise vastu.

#### **Levidon sisaldab laktoosi ja naatriumi**

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Levonorgestreeli plasmataaset potentsiaalselt vähendavate ravimite hulka kuuluvad barbituraadid (sealhulgas primidoon), fenütoiin, karbamasepiin, naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed ravimid, rifampitsiin, ritonaviir, rifabutiin ja griseofulviin.

Naistel, kes on viimase 4 nädala jooksul kasutanud ensüüme indutseerivaid ravimeid ja peavad kasutama hädaabi kontratseptiivi, tuleb kaaluda mittehormonaalse hädaabi kontratseptiivi (nt vasest emakasisene vahend) kasutamist. Naistel, kes ei saa või ei soovi kasutada vasest emakasisest vahendit, on võimalik võtta kahekordne annus levonorgestreeli (st 3000 mikrogrammi 72 tunni jooksul pärast kaitsmata vahekorda), kuigi sellise kombinatsiooni (levonorgestreeli topeltannus samaaegselt koos ensüümi indutseerijaga) kooskasutamist ei ole uuritud.

Levonorgestreeli sisaldavate ravimite kasutamine võib tulenevalt võimalikust tsüklosporiini metabolismi pärssimisest suurendada tsüklosporiini toksilisuse riski.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasedus

Levidon'i ei tohi raseduse ajal kasutada. See ei katkesta juba olemasolevat rasedust. Patsientidel, kes rasedusid, ei esine piiratud epidemioloogiliste andmete alusel kahjulikke toimeid lootele, kuid samas puuduvad kliinilised andmed võimalike tagajärgede kohta, kui võetud levonorgestreeli annus on suurem kui 1,5 mg (vt lõik 5.3).

##### Imetamine

Levonorgestreel eritub rinnapiima. Imiku võimalikku kokkupuudet levonorgestreeliga saab vähendada, kui last imetav naine võtab tableti kohe pärast lapse toitmist ega toida last uuesti enne, kui levonorgestreeli võtmisest on möödunud vähemalt 8 tundi.

##### Fertiilsus

Levonorgestreel suurendab menstruatsioonitsükli häirete tekkevõimalust, mistõttu võib ovulatsioon saabuda nii varem kui ka hiljem. Need muutused võivad kutsuda esile muutusi ka naise viljastumisvõimelistes päevades, samas puuduvad pikaajalised andmed fertiilsuse kohta (vt lõik 4.4).

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime oli iiveldus.

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimete esinemissagedus	
	Väga sage ( $\geq 1/10\%$ )	Sage ( $> 1/100$ kuni $< 1/10$ )
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus
Seedetrakti häired	Iiveldus Alakõhuvalu	Kõhulahtisus Oksendamine
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Menstruatsiooniga mitteseotud veritsus*	Menstruatsiooni hilinemine rohkem kui 7 päeva**

		Ebaregulaarne menstruatsioon Rindade hellus
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Väsimus	

\*Vereerituse iseloom võib olla ajutiselt häiritud, kuid enamusel naistest algab järgmine menstruatsioon 5...7 päeva jooksul alates oodatavast päevast.

\*\*Kui järgmine menstruatsioon hileneb enam kui 5 päeva, tuleb välistada rasedus.

*Turuletulekujärgselt on teatatud veel lisaks järgmistest kõrvaltoimetest:*

*Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Väga harv (<1/10000): lööve, urtikaaria, pruuritus.

*Reproduktiivse süsteemi ja rinnaäärme häired*

Väga harv (<1/10000): valu vaagnas, düsmenorröa.

*Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Väga harv (<1/10000): näoturse.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Pärast suukaudsete kontratseptiivide suurte annuste sissevõtmist ei ole teatatud tõsistest kõrvaltoimetest. Üleannustamine võib põhjustada iiveldust ja ilmned võib läbimurde verejooks. Spetsiifilisi antidoote ei ole ja ravi peab olema sümptomaatiline

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

#### Toimemehhanism

Levidon'i täpne toimemehhanism ei ole teada. Arvatakse, et soovitatud annustamisskeemi puhul pärsib levonorgestreel peamiselt ovulatsiooni, hoides sel teel ära rasestumise, kui vahekord on aset leidnud ovulatsioonieelsel perioodil, mil rasestumise tõenäosus on kõige suurem. Samuti võib see põhjustada muutusi endomeetriumis, mis muudab implanteerumise raskemaks. Kui munaraku implanteerumisprotsess on juba alanud, siis ei avalda Levidon rasestumisvastast toimet.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

2001. aastal läbi viidud randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus (Lancet 2002; 360: 1803–1810) tulemused näitasid, et Levidon 1500 mikrogrammi ühekordse annusena (72 tunni vältel pärast kaitsmata vahekorda) hoidis ära 84% oodatavatest rasedustest (võrrelduna 79%-ga rasedustest, kui kaks 750-mikrogrammist tabletti manustati 12-tunnise ajavahemiku järel).

Andmed kontratseptiivide efektiivsuse kohta suure kehakaalu/kehamassiindeksi korral on piiratud ja mittetäielikud. Kolmes WHO uuringus ei täheldatud suurenenud kehakaalu/kehamassiindeksi korral muutust kontratseptiivide efektiivsuse vähenemise suunas (Tabel 1), samas kahes teises uuringus (Creinin et al., 2006 and 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 <sup>2</sup> )	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 <sup>2</sup> )	Alakaal 0...18,5	Normaalkaal 18,5...25	Ülekaal 25...30	Rasvumine ≥30
Koguarv	64	933	399	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 annustamisskeemi kasutamisel ei kutsu levonorgestreel esile olulisi muutusi vere hüübimisfaktorite sisalduses ning rasvade ja süsivesikute ainevahetuses.

### Lapsed

Prospektiivne vaatlusuuring näitas, et 305 naisest, kes kasutasid levonorgestreeli hädaabi kontratseptiivseid tablette, rasestus seitse. See annab üldiseks ebaõnnestumise määraks 2,3%. Ebaõnnestumise määr alla 18-aastastel naistel (2,6% või 4/153) oli võrreldav ebaõnnestumise määraga 18-aastastel ja vanematel naistel (2,0% või 3/152).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub levonorgestreel kiiresti ja peaaegu täielikult. Levonorgestreeli absoluutne biosaadavus on ligikaudu 100% manustatud annusest. 16 tervel naisel läbi viidud farmakokineetilise uuringu tulemused näitasid, et pärast ühe Levidon'i tableti allaneelamist saabus levonorgestreeli maksimaalne plasmatase (18,5 ng/ml) 2 tunni pärast.

### Jaotumine

Levonorgestreel seondub seerumi albumiiniga ja suguhormoone siduva globuliiniga (*sex hormone binding globulin*, SHBG). Vaid ligikaudu 1,5% kogu seerumikontsentratsioonist esineb vaba steroidina, kuid 65% on spetsiifiliselt seondunud SHBG-ga. Ligikaudu 0,1% emale manustatud annusest võib rinnapiima kaudu jõuda rinnaga toidetava lapseni.

### Biotransformatsioon

Biotransformatsioon toimub steroidide metabolismi teadaolevate radade vahendusel, st levonorgestreel hüdroksüleerub maksaensüümide, peamiselt CYP3A4 vahendusel, metaboliidid eritatakse pärast glükuroniseerimist glükuronidaasensüümide poolt (vt lõik 4.5). Farmakoloogiliselt aktiivseid metaboliite ei ole teada.

### Eritumine

Pärast maksimaalse plasmasisalduse saavutamist väheneb levonorgestreeli kontsentratsioon keskmise eliminatsiooni poolväärtusajaga ligikaudu 26 tundi. Levonorgestreel ei eritu muutumatul kujul, vaid üksnes metaboliitidena. Levonorgestreeli metaboliidid erituvad peaaegu võrdses koguses nii uriini kui ka väljaheitega.

### Farmakokineetika rasvunud naistel

Farmakokineetiline uuring näitas, et rasvunud naistel ( $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) levonorgestreeli kontsentratsioon väheneb ( $C_{\max}$  ja  $AUC_{0-24}$  vähenesid 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 levonorgestreeli manustamisel (Edelman et al., 2016). Nende andmete kliiniline tähtsus on teadmata.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Levonorgestreeliga läbi viidud loomkatsetes on suurte annuste korral täheldatud emasloodeltel virilisatsiooni nähte.

Korduvtoksilisuse, mutageensuse ja kartsinogeensuse uuringud ei ole näidanud muud kahjulikku toimet inimesele, kui on mainitud käesoleva ravimi omaduste kokkuvõtte teistes alalõikudes.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mikrokristalliline tselluloos  
Laktoosmonohüdraat  
Poloksameer 188  
Naatriumkroskarmelloos  
Magneesiumstearaat

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PVDC/alumiinium blister.

Igas karbis on 1 blister 2 tabletiga.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

UAB „Orivas“  
J. Jasinskio g. 16B  
LT-03163 Vilnius  
Leedu

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

833713

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.12.2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.02.2019

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Veebruar 2021