

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NORLEVO 1.5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin Madde:

Levonorgestrel 1,5 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz Monohidrat (sığır sütü) 90,9 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Bir yüzünde "NL 1.5" baskısı bulunan beyaz, yuvarlak, bikonveks tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

NORLEVO, korunmasız cinsel ilişkinin ardından veya kontraseptif metodun etki göstermediği durumlarda, ilişkiden sonraki 72 saat içinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Uygulama şekli:

Oral olarak kullanılır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, tek bir seferde 1 tabletin alınmasını gerektirir. Korunmasız cinsel ilişkiden sonra ne kadar erken alınırsa, yöntemin etkinliği o derece yüksektir. Bu nedenle tablet, korunmasız cinsel ilişkiden sonra mümkün olan en kısa zamanda, tercihen 12 saat içerisinde ve 72 saatlik (3 gün) bir süreyi aşmaksızın alınmalıdır.

Son 4 hafta boyunca enzim indükleyici ilaç kullanan ve acil kontrasepsiyona ihtiyaç duyan kadınlara, hormonal olmayan bir acil kontrasepsiyon önerilmelidir (ör: Cu-RİA kullanılması veya Cu-RİA'yı kullanamayan/kullanmak istemeyen kadınlar için levonorgestrelin çift doz uygulanması (ör: 2 tabletin birlikte alınması)) (bkz. Bölüm 4.5).

NORLEVO menstrüel siklusun herhangi bir anında alınabilir.

Tableti aldıktan sonra 3 saat içerisinde kusma olursa, derhal bir tablet daha alınmalıdır.

NORLEVO kullandıktan sonra, gelecek menstrüel siklusa kadar bir lokal kontraseptif yöntem (kondom, spermisid, servikal başlık) kullanılması önerilir. NORLEVO kullanımı düzenli hormonal kontrasepsiyona devam edilmesi için bir kontrendikasyon oluşturmaz.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Dozaj ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Ağır hepatik yetmezlikte kullanımı önerilmez.

Pediyatrik popülasyon:

NORLEVO'nun ergenlik öncesi yaştaki çocuklarda acil kontrasepsiyon endikasyonu uygun kullanımı yoktur.

NORLEVO'nun çocuklarda kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Bu popülasyonda kullanımı endike değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

NORLEVO, bileşimindeki etkin madde olan levonorgestrele veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık öyküsü olduğu durumlarda ve gebelikte kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Acil kontrasepsiyon **ara sıra** kullanılan bir yöntemdir. Hiç bir durumda düzenli bir kontraseptif yöntemin yerini almamalıdır.

Acil kontrasepsiyon, özellikle korunmasız cinsel ilişkinin zamanı hakkında bir belirsizlik olduğu durumda, gebeliği her zaman önlemez. Aynı menstrüel siklusta, 72 saatten daha önce korunmasız bir cinsel ilişki varsa, gebe kalma gerçekleşebilir. Bu durumda, ikinci cinsel ilişkiden sonra NORLEVO ile tedavi gebeliği önlemede etkisiz kalabilir. Şüphe durumunda (menstrüel siklusun 5 günden daha uzun süre gecikmesi veya beklenen menstrüel siklus tarihinde anormal kanama, gebelik belirtileri), bir gebelik testi yaparak gebeliğin olmadığını kontrol edilmesi gerekir.

Vücut ağırlığının veya vücut kitle indeksinin (VKİ) artmasıyla birlikte NORLEVO'nun etkinliğinin azalabileceğini gösteren sınırlı ve kesin olmayan veriler vardır (bkz. Bölüm 5.1). Tüm kadınlarda, kadının kilosuna veya VKİ'ne bakılmaksızın NORLEVO'nun korunmasız cinsel ilişkiden sonra mümkün olan en kısa zamanda alınması gerekir.

NORLEVO ile tedaviden sonra gebelik oluşursa, bir ektopik gebelik olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. NORLEVO ovülasyonu ve fertilizasyonu önlediğinden, ektopik gebeliğin mutlak riski muhtemelen düşük olacaktır. Uterin kanama olmasına rağmen ektopik gebelik devam edebilir. Bu yüzden, ektopik gebelik yönünden riskli hastalarda (daha önce salpinjit veya ektopik gebelik öyküsü olanlar) NORLEVO önerilmemektedir.

Şiddetli karaciğer işlev bozukluğu olan hastalarda NORLEVO önerilmemektedir.

Crohn hastalığı gibi şiddetli malabsorbsiyon sendromları NORLEVO'nun etkinliğini bozabilir.

NORLEVO alımından sonra, tromboemboli vakaları bildirilmiştir. Geçmişinde diğer tromboembolik risk faktörleri (özellikle trombofiliyi düşündürten kişisel ya da ailesel geçmiş) bulunan kadınlarda bir tromboembolik bir olayın meydana gelme olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

NORLEVO alımından sonra, menstrüel sikluslar genellikle normal düzeydedir ve beklenen tarihte gerçekleşir. Bazen beklenenden birkaç gün önce veya sonra oluşabilir. Düzenli bir kontrasepsiyon yönteminin başlatılması veya adapte edilmesi için tıbbi bir ziyaret önerilmektedir. Düzenli hormonal kontrasepsiyondan sonra NORLEVO kullanımını takiben sonraki ilaçsız periyotta menstrüel siklusun olmaması durumunda, gebelik olasılığı ekarte edilmelidir.

Hasta için yüksek hormon yükü ve şiddetli siklus bozuklukları olasılığı nedeniyle, bir menstrüel siklusa tekrarlanan uygulamalar önerilmemektedir. Acil kontrasepsiyon uygulamasına tekrar tekrar başvuran kadınlara, uzun süreli doğum kontrol yöntemlerini düşünmeleri önerilmelidir.

Acil kontrasepsiyon kullanımı cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı gerekli önlemlerin yerini tutmaz.

NORLEVO ve ulipristal asetat içeren ilaçların birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

NORLEVO laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu problemleri olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Levonorgestrelin metabolizması, karaciğer enzimlerini indükleyen ilaçlarla (esas olarak CYP3A4 enzim indükleyiciler) birlikte kullanılması durumunda artar. Efavirenz ile birlikte kullanıldığında levonorgestrel plazma seviyelerinde (AUC) yaklaşık %50 düşüş olduğu saptanmıştır.

Levonorgestrelin plazma düzeylerini benzer şekilde azaltma kapasitesine sahip olduğundan şüphelenilen ilaçlar; barbitüratlar (pirimidon dahil), fenitoin, karbamazepin, *Hypericum perforatum* (St. John's wort) içeren bitkisel ilaçlar, rifampisin, ritonavir, rifabutin, griseofulvin'dir.

Son 4 hafta boyunca enzim indükleyici ilaç kullanan ve acil kontrasepsiyona ihtiyaç duyan kadınlarda, hormonal olmayan bir acil kontrasepsiyonun (ör: Cu-RİA) kullanımını düşünülmelidir. Cu-RİA kullanamayan veya kullanmak istemeyen kadınlar için çift doz levonorgestrel almak (yani korunmasız cinsel ilişkiden sonraki 72 saat içinde 3000 mcg) bir seçenektir, ancak bu spesifik kombinasyon (bir enzim indükleyicisinin eşzamanlı kullanımı sırasında çift doz levonorgestrel) ile ilgili çalışma yapılmamıştır.

Levonorgestrel içeren ilaçlar, siklosporin metabolizmasının olası inhibisyonu nedeniyle siklosporin toksisitesi riskini arttırabilir.

Ulipristal asetat, bir progesteron reseptör modülatörü olup, levonorgestrelin progestasyonel etkinliği ile etkileşebilir. Bu nedenle, levonorgestrel ile ulipristal asetat içeren ilaçların birlikte kullanımını önerilmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlarda etkileşim çalışmaları ile ilgili bilgiye rastlanmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonlarda etkileşim çalışmaları ile ilgili bilgiye rastlanmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'tir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

NORLEVO önceden oluşmuş gebelik durumunda endike değildir.

NORLEVO var olan gebeliği sonlandırmaz.

NORLEVO uygulamasının başarısızlığı sonucu oluşan ve devam eden bir gebelik durumunda, epidemiyolojik çalışmalar progestinlerin fetüs üzerine malformatif bir etkisi olmadığını göstermektedir (bkz. Bölüm 5.3).

1.5 mg'dan daha yüksek levonorgestrel dozları alınmasının doğacak çocuk için sonuçları hakkında herhangi bir bilgi mevcut değildir.

NORLEVO gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Levonorgestrel anne sütüne geçmektedir.

Emziren annenin NORLEVO tableti emzirmenin hemen ardından alması ve tablet alımını takiben en az 8 saat boyunca emzirmeye ara verilmesi bebeğin levonorgestrele potansiyel maruziyetini azaltabilir.

Üreme yeteneği / Fertilite

NORLEVO ile acil kontrasepsiyon tedavisini takiben fertilitede hızlı bir geri dönüş olasıdır, bu yüzden gebelikten korunmak için NORLEVO kullanımını takiben mümkün olan en kısa süre içinde düzenli bir kontrasepsiyona devam edilmeli veya başlanmalıdır.

Klinik çalışmalarda, insanlarda levonorgestrel kullanımı sonrası fertilitte üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. Benzer şekilde klinik olmayan çalışmalar hayvanlarda herhangi bir advers etki göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NORLEVO'nun araç ve makine kullanım becerileri üzerindeki etkisi konusunda yapılmış hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte, yorgunluk veya baş dönmesi hissederseniz, araç ya da makine kullanımından kaçınmalısınız.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki tabloda, NORLEVO 1,5 mg alan kadınlar ile yapılan klinik çalışmalar* sırasında bildirilmiş yan etkilerin sıklığı yer almaktadır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100, < 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000, < 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000, < 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Vücut Sistemi	Yan etki sıklığı	
	Çok yaygın ($\geq 1/10$)	Yaygın ($\geq 1/100 - < 1/10$)
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi Baş ağrısı	
Gastrointestinal hastalıkları	Bulantı Karın ağrısı	İshal ¹ Kusma
Üreme sistemi hastalıkları ve meme hastalıkları	Uterin ağrı Memelerde hassasiyet Adetlerde gecikme ⁴ Ağır adet kanaması ² Kanama ¹	Dismenore ³
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Yorgunluk ¹	

* Çalışma 1 (n=544): Contraception, 2002, 66, 269-273

* Çalışma 2 (n=1359): Lancet, 2002, 360:1803-10

* Çalışma 3 (n=1117): Lancet 2010; 375:555-62

* Çalışma 4 (n=840): Obstetrics and Gynecology 2006; 108:1089-1097

¹ Çalışma 1'de kaydedilmedi

² Çalışma 2'de kaydedilmedi

³ Çalışma 1 veya 2'de raporlanmadı

⁴ Gecikme 7 günden daha uzun süre olarak tanımlandı

Yukarıdaki istenmeyen etkiler genellikle NORLEVO alındıktan sonraki 48 saat içinde kaybolmaktadır. Memelerde hassasiyet, lekelenme ve düzensiz kanama hastaların yaklaşık %30'unda bildirilmiş olup, gecikebilen sonraki menstrüel sıklusa kadar sürebilir.

NORLEVO alımından sonra farinks/yüz ödemi ve kutanöz reaksiyonları gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.

NORLEVO'nun pazarlama sonrası döneminde tromboembolik olaylar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine

olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel:0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Oral kontraseptiflerin yüksek dozlarının akut alımını takiben ciddi yan etkiler bildirilmemiştir. Aşırı doz, bulantıya neden olabilir ve kesilme kanaması oluşabilir. Spesifik antidotu yoktur ve tedavi semptomatik olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Sistemik kullanılan hormonal kontraseptifler, Acil Kontraseptifler
ATC Kodu: G03AD01

Etki Mekanizması

NORLEVO'nun etkin maddesi olan levonorgestrel'in başlıca etki mekanizması, lüteinizan hormon (LH) pikinin baskılanması yoluyla ovülasyonun önlenmesi ve/veya geciktirilmesidir. Levonorgestrel, ancak LH miktarındaki artıştan önce uygulandığında, ovülasyon süreci üzerinde etkili olabilmektedir. Levonorgestrel, menstrüel siklusta daha sonraki bir zamanda alındığında acil kontraseptif etki göstermemektedir.

Klinik Etkililik ve Güvenlilik

Klinik çalışmalarda, levonorgestrel kullanımını sonrası önlenen olası gebeliklerin oranı %52'den (Glasier, 2010) %85'e (Von Hertzen, 2002) dek değişmektedir. Korunmasız cinsel ilişkiden sonra levonorgestrel'in alımı geciktikçe, ilaç etkinliğinin azaldığı görülmektedir.

Yüksek vücut ağırlığı / VKİ'nin gebelik önleme etkinliği üzerindeki etkisi hakkında kesin olmayan ve sınırlı veriler vardır. Üç WHO (Dünya Sağlık Örgütü) çalışmasında artan vücut ağırlığı/ VKİ ile birlikte ilacın etkinliğinde azalma eğilimi gözlemlenmemiştir (Tablo 1); diğer iki çalışmada (Creinin ve ark., 2006 ve Glasier ve ark., 2010) ise artan vücut ağırlığı veya VKİ ile birlikte gebelik önleme etkinliğinde bir azalma gözlemlenmiştir (Tablo 2). Ancak bu iki meta-analizde de korunmasız cinsel ilişkiden 72 saat sonra ilaç kullanan (levonorgestrel'in endikasyon dışı kullanımı) ve başka korunmasız cinsel ilişkiler de yaşamış olan kadınlar kapsam dışı bırakılmıştır. Obez kadınlarda yapılan farmakokinetik çalışmalar için Bölüm 5.2'ye bakınız.

Tablo 1: Üç WHO araştırmasını (Von Hertzen ve ark., 1998 ve 2002; Dada ve ark., 2010) kapsayan meta-analiz

VKI (kg/m ²)	Düşük kilo 0 – 18,5	Normal kilo 18,5 – 25	Fazla kilo 25 - 30	Obez ≥ 30
Toplam sayı	600	3952	1051	256
Gebelik sayısı	11	39	6	3
Gebelik oranı	%1,83	%0,99	%0,57	%1,17
Güven Aralığı	0,92 – 3,26	0,7 – 1,35	0,21 – 1,24	0,24 – 3,39

Tablo 2: Creinin ve ark. 2006 ve Glasier ve ark. 2010 araştırmalarını kapsayan meta-analiz

VKI (kg/m ²)	Düşük kilo 0 – 18,5	Normal kilo 18,5 – 25	Fazla kilo 25 - 30	Obez ≥ 30
Toplam sayı	64	933	339	212
Gebelik sayısı	1	9	8	11
Gebelik oranı	%1,56	%0,96	%2,36	%5,19
Güven Aralığı	0,04 – 8,4	0,44 – 1,82	1,02 – 4,6	2,62 – 9,09

Kullanılan rejimde, levonorgestrelin pıhtılaşma faktörlerinde ve lipid ve karbonhidrat metabolizmasında önemli düzeyde bir modifikasyonu indüklemesi beklenmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Yapılan bir prospektif gözlemsel çalışma, levonorgestrel içeren acil kontraseptif tabletler ile 305 kadında yapılan tedavide, totalde % 2,3 başarısızlık oranı ile 7 kadının gebe kaldığını göstermiştir. 18 yaş altı kadınlardaki başarısızlık oranı (% 2,6 veya 4/153) ile 18 yaş ve üzeri kadınlardaki (% 2 veya 3/152) başarısızlık oranı karşılaştırılabilir düzeydedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Oral olarak uygulanan levonorgestrel 1,5 mg'ın plazma terminal yarılanma ömrü yaklaşık 43 saattir. Levonorgestrelin maksimal plazma konsantrasyonları yaklaşık 40 nmol/litre olup bu konsantrasyonlara 3 saatte ulaşılır.

Dağılım/Biyotransformasyon

Levonorgestrel karaciğerde hidroksillenir ve metabolitleri glukuronid konjugatları olarak atılır.

Eliminasyon

Oral olarak uygulanan levonorgestrelin biyoyararlanımı yaklaşık %100'dür. Levonorgestrel, plazmada SHBG (Seks Hormon Bağlayıcı Globulin)'ye güçlü bir şekilde bağlanır. Levonorgestrel vücuttan böbrek (% 60-80) ve karaciğer (%40-50) yolu ile atılır.

Obez kadınlardaki farmakokinetik

Bir farmakokinetik çalışma, obez kadınlarda (VKİ ≥ 30 kg/m²) toplam levonorgestrel konsantrasyonlarının, normal VKİ'si (< 25 kg/m²) olan kadınlara kıyasla azaldığını (C_{maks} ve AUC₀₋₂₄ 'te yaklaşık %50 azalma) göstermiştir (Praditpan ve arkadaşları, 2017). Başka bir çalışmada ayrıca obez ve normal VKİ'li kadınlar arasında toplam levonorgestrel C_{maks}'ında yaklaşık %50 azalma rapor edilirken; obez kadınlarda dozun iki katına çıkarılmasının (3 mg), 1,5 mg levonorgestrel alan normal kadınlarda gözlenenlere benzer plazma konsantrasyon seviyeleri sağladığı görülmüştür (Edelman ve arkadaşları, 2016). Bu verilerin klinik önemi belirsizdir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik olmayan veriler; güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenisite potansiyelinin konvansiyonel çalışmaları doğrultusunda insanlar üzerinde diğer bölümlerde yer alan bilgilerin ötesinde hiçbir tehlike oluşturmadığını ortaya koymuştur. Levonorgestrel ile hayvan deneylerinde, yüksek dozlarda dişi fetuslarda virilizasyon saptanmıştır.

Farelerde yapılan bir klinik öncesi araştırma, levonorgestrel uygulanan yavruların doğurganlığı üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir. İmplantasyondan önce ön-embriyo gelişimi üzerinde levonorgestrele maruz kalmanın sonucunu araştıran iki çalışma, levonorgestrelin döllenme ve fare ön embriyolarının in vitro büyümesi üzerinde advers bir etkiye sahip olmadığını göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır sütü)
Mısır nişastası
Povidon
Kolloidal susuz silika
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

1 tablet içeren PVC/PE/PVDC/Alu folyo blister ambalajlarda.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mahallesi, Eski Büyükdere Caddesi No:4 34467
Maslak /Sarıyer/ İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2017/794

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 12.10.2017

Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ