

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levonorgestrel Norfri 1,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 1,5 mg levonorgestrel.

Hjelpestoffer med kjent effekt: 43 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Rund og hvit tablett, med diameter på ca. 6 mm og merket "C" trykt på den ene siden og "1" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Postkoital antikonsepsjon til anvendelse innen 72 timer etter et ubeskyttet samleie eller når bruk av annen prevensjon har mislykkes.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Ta tablett så snart som mulig, helst innen 12 timer, og senest innen 72 timer etter at du har hatt et ubeskyttet samleie (se pkt. 5.1).

Hvis kvinnen kaster opp innen tre timer etter å ha tatt tablett, bør hun straks ta en ny tablett.

Kvinner som har brukt enzyminduserende legemidler i løpet av de siste 4 ukene og trenger nødprevensjon anbefales å bruke en ikke-hormonell nødprevensjon, dvs. en kobberspiral, eller å ta en dobbelt dose levonorgestrel (dvs. 2 tabletter samtidig) for de kvinnene som ikke kan eller ikke ønsker å bruke kobberspiral (se pkt. 4.5).

Levonorgestrel Norfri 1,5 mg tablett kan brukes når som helst i menstruasjonssyklusen, med mindre siste blødning er forsinket.

Etter anvendelse av postkoital antikonsepsjon anbefales det å bruke en lokal barrieremetode (f.eks. kondom, pessar, sæddrepende middel, cervikalt pessar) inntil neste menstruasjon. Bruk av levonorgestrel kontraindiserer ikke den fortsatte anvendelse av et vanlig hormonelt prevensjonsmiddel.

Pediatrisk populasjon:

Det finnes ingen relevant bruk av Levonorgestrel Norfri 1,5 mg tabletter til barn i prepubertetsalder på indikasjonen nødprevensjon.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Postkoital antikonsepsjon skal kun brukes i en nødsituasjon. Metoden bør ikke under noen omstendigheter erstatte vanlige prevensjonsmetoder.

Postkoital antikonsepsjon forhindrer ikke en graviditet i ethvert tilfelle. Hvis det er usikkerhet om når det ubeskyttede samleiet fant sted eller om kvinnen har hatt et ubeskyttet samleie mer enn 72 timer tidligere i samme menstruasjonssyklus, kan befruktning ha funnet sted. Behandling med levonorgestrel etter annet samleie kan derfor være uten effekt. Hvis menstruasjonen er forsinket mer enn 5 dager, hvis unormal blødning forekommer på den forventede datoen for menstruasjonen eller graviditet er mistenkt av annen årsak, bør graviditet utelukkes.

Hvis graviditet forekommer etter behandling med levonorgestrel, bør risikoen for ektopisk svangerskap overveies. Den absolutte risiko for ektopisk svangerskap er sannsynligvis lav siden levonorgestrel hindrer eggløsning og befruktning. Det ektopiske svangerskapet kan fortsette selv om det forekommer metroragi.

Derfor anbefales ikke levonorgestrel hos pasienter som er i risikogruppen for ektopisk svangerskap (anamnese med salpingitt eller ektopisk svangerskap).

Levonorgestrel anbefales ikke til kvinner med alvorlig leverfunksjonsnedsettelse.

Alvorlig malabsorpsjon som f.eks. Crohns sykdom, kan nedsette levonorgestrels effekt.

Etter inntak av Levonorgestrel Norfri 1,5 mg tablett er menstruasjonen oftest normal og forekommer på den forventede dagen. Menstruasjonen kan forekomme få dager tidligere eller senere enn forventet. Det anbefales i samråd med legen å påbegynne eller tilpasse en ordinær prevensjonsmetode. Graviditet skal utelukkes hvis levonorgestrel tas under p-pillebruk og menstruasjonen uteblir.

Gjentatt inntak av Levonorgestrel Norfri 1,5 mg tablett innen en menstruasjonssyklus anbefales ikke, på grunn av risiko for sykklusforstyrrelser.

Begrensede og ikke entydige data tyder på at effekten av Levonorgestrel Norfri 1,5 mg tablett kan reduseres med økende kroppsvekt eller kroppsmasseindeks (BMI) (se punkt 5.1). Alle kvinner bør ta nødprevensjon så snart som mulig etter ubeskyttet samleie, uansett kroppsvekt eller BMI.

Levonorgestrel er ikke like effektiv som regelmessig bruk av p-piller, og bør derfor kun brukes i nødstilfeller. Kvinner som gjentatte ganger henvender seg om postkoital antikonsepsjon, bør anbefales å vurdere en langsiktig prevensjonsmetode.

Postkoital antikonsepsjon erstatter ikke nødvendig beskyttelse mot seksuelt overførbare sykdommer.

Dette legemidlet inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, Lapp laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Levonorgestrels metabolisme øker ved samtidig bruk av leverenzyminduserere, hovedsaklig CYP3A4 enzyminduserere. Det er vist at samtidig administrering av efavirenz reduserer plasmanivåer av levonorgestrel (AUC) med ca. 50 %.

Legemidler som antas å ha lignende kapasitet til å redusere plasmanivåene for levonorgestrel, omfatter barbiturater (inkludert primidon), fenytoin, karbamazepin, plantebaserte legemidler som inneholder Johannesurt (*Hypericum Perforatum*), rifampicin, ritonavir, rifabutin og griseofulvin.

For kvinner som har brukt enzyminduserende legemidler i løpet av de siste 4 ukene og trenger nødprevensjon, skal det vurderes å bruke en ikke-hormonell nødprevensjon (dvs. en kobberspiral). Å ta en dobbelt dose levonorgestrel (dvs. 3000 mikrogram innen 72 timer etter ubeskyttet samleie) er en

mulighet for kvinner som ikke kan eller ikke ønsker å bruke kobberspiral, selv om denne spesielle kombinasjonen (en dobbelt dose levonorgestrel ved samtidig bruk av en enzyminduserer) ikke er studert.

Legemidler som inneholder levonorgestrel kan øke risikoen for ciklosporintoksisitet på grunn av mulig inhibering av ciklosporinmetabolismen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Levonorgestrel skal ikke gis til gravide. Levonorgestrel Norfri 1,5 mg tablett vil ikke avbryte en eksisterende graviditet. Begrensede epidemiologiske data indikerer ikke skadelige effekter på fosteret ved en pågående graviditet. Det finnes imidlertid ingen kliniske data med hensyn til potensielle konsekvenser ved inntak av doser over 1,5 mg levonorgestrel (se pkt. 5.3).

Amming

Levonorgestrel utskilles i morsmelken. Spedbarnets potensielle eksponering for levonorgestrel kan reduseres dersom den ammende kvinnen tar tablettene umiddelbart etter amming og unngår amming i minst 8 timer etter inntak av levonorgestrel.

Fertilitet

Levonorgestrel øker muligheten for syklusforstyrrelser som noen ganger kan føre til tidligere eller senere ovulasjonsdato og resultere i modifisert fertilitetsdato. Selv om det ikke foreligger fertilitetsdata ved langvarig bruk, forventes det en rask gjenoppretting av fertiliteten etter behandling med levonorgestrel og regelmessig prevensjon bør derfor fortsettes eller påbegynnes så snart som mulig etter bruk av levonorgestrel som postkoital antikonsepsjon.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser av påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Den vanligst rapporterte bivirkningen var kvalme.

Organklasser MedDRA 14.1	Frekvens av bivirkninger	
	Svært vanlige (≥10 %)	Vanlige (≥1 % til <10 %)
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Nedre abdominale smerter	Diaré Oppkast
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Blødninger ikke relatert til menstruasjon*	Forsinkelse av menstruasjon på mer enn 7 dager** Uregelmessig menstruasjon Ømhet i brystene
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Tretthet	

*Blødningsmønsteret kan forstyrres midlertidig, men de fleste kvinner vil få sin neste menstruasjonsblødning innen 5-7 dager av forventet tidspunkt.

**Hvis den neste menstruasjonen kommer mer enn 5 dager for sent, bør graviditet utelukkes.

I perioden etter markedsføringen har det blitt rapportert om følgende bivirkninger:

Gastrointestinale sykdommer

Svært sjeldne (<1/10 000): abdominale smerter

Hud- og underhudssykdommer

Svært sjeldne (<1/10 000): utslett, urtikaria, pruritus,

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Svært sjeldne (<1/10 000): bekken smerter, dysmenoré

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært sjeldne (<1/10,000): ansiktsødem

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ikke meldt om alvorlige bivirkninger etter akutt inntak av store doser orale prevensjonsmidler. Overdose kan forårsake kvalme, og det kan oppstå gjennombruddsblødninger. Det finnes ingen antidot, og behandlingen bør være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kjønnshormoner og modulatorer av genitalsystemet, postkoital antikonsepsjon, progestogener; ATC kode: G03AD01

Virkningsmekanisme

Ved den anbefalte bruken antas levonorgestrel hovedsakelig å fungere ved å forhindre eggøsning og befruktning hvis samleiet har funnet sted i den preovulatoriske fasen, når muligheten for befruktning er størst. Levonorgestrel er ikke effektivt når implantasjonsprosessen er påbegynt.

Klinisk effekt og sikkerhet

Resultater fra en randomisert, dobbeltblindet, klinisk studie gjennomført i 2001 (Lancet, 2002; 360: 1803-1810) viste at en enkeltdose av Levonorgestrel Norfri 1,5 mg tablett (innen 72 timer fra det ubeskyttede samleie) forhindrer 84 % av forventede graviditeter (sammenlignet med 79 % når to tabletter á 750 mikrogram levonorgestrel ble tatt med et 12 timers intervall).

Det er begrensende og ikke entydige data om betydningen av høy kroppsvekt/høy BMI på effekten av prevensjon. I tre WHO-studier er det ikke observert noe trend med redusert effekt ved økende kroppsvekt/BMI (tabell 1), i to andre studier (Creinin m.fl., 2006 og Glasier m.fl., 2010) ble det observert redusert effekt av prevensjon ved økende kroppsvekt eller BMI (tabell 2). Begge metaanalysene utelukket inntak mer enn 72 timer etter ubeskyttet samleie (dvs. ikke forskriftsmessig bruk av levonorgestrel) og kvinner som hadde flere tilfeller av ubeskyttet samleie.

Tabell 1: Metaanalyser av tre WHO-studier (Von Hertzen m.fl., 1998 og 2002; Dada m.fl., 2010)

BMI (kg/m ²)	Undervektige 0–18,5	Normale 18,5–25	Overvektige 25–30	Svært overvektige ≥30
N totalt	600	3952	1051	256
N graviditeter	11	39	6	3
Andel graviditeter	1,83 %	0,99 %	0,57 %	1,17 %

BMI (kg/m²)	Undervektige 0–18,5	Normale 18,5–25	Overvektige 25–30	Svært overvektige ≥30
Konfidens- intervall	0,92–3,26	0,70–1,35	0,21–1,24	0,24–3,39

Tabell 2: Metaanalyse av studier av Creinin m.fl., 2006 og Glasier m.fl., 2010

BMI (kg/m²)	Undervektige 0–18,5	Normale 18,5–25	Overvektige 25–30	Svært overvektige ≥30
N totalt	64	933	339	212
N graviditeter	1	9	8	11
Andel graviditeter	1,56 %	0,96 %	2,36 %	5,19 %
Konfidens- intervall	0,04–8,40	0,44–1,82	1,02–4,60	2,62–9,09

Ved den anbefalte bruken forventes levonorgestrel ikke signifikant å påvirke koagulasjonsfaktorer, lipid- og karbohydratstoffsiftet.

Pediatrisk populasjon

En prospektiv observasjonsstudie viste at av 305 behandlinger med levonorgestrel tabletter som nødprevensjon ble syv kvinner gravide, noe som ga en sviktprosent på 2,3 %. Sviktprosenten hos kvinner under 18 år (2,6 % eller 4/153) var sammenlignbar med sviktprosenten hos kvinner over 18 år (2,0 % eller 3/152).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Oralt administrert levonorgestrel absorberes raskt og nærmest fullstendig.

Distribusjon

Resultater av en farmakokinetisk studie utført med 16 friske frivillige kvinner viste at maksimal serumkonsentrasjon av levonorgestrel var 18,5 ng/ml målt to timer etter inntak av én tablett Levonorgestrel Norfri 1,5 mg tablett. Etter at den maksimale plasmakonsentrasjonen ble nådd, sank plasmakonsentrasjonen av levonorgestrel med en gjennomsnittlig halveringstid på ca. 26 timer.

Biotransformasjon

Levonorgestrel utskilles ikke i uendret form, men som metabolitter.

Eliminasjon

Levonorgestrel metabolitter utskilles i omtrent like mengder i urin og fæces. Biotransformasjonen skjer på samme måte som for øvrige steroider, levonorgestrel hydroksyleres av leverenzymmer, hovedsakelig av CYP3A4 og dets metabolitter utskilles etter glukuronidering av glukuronidase-enzymmer i leveren (se pkt. 4.5).

Det er ingen kjente farmakologisk aktive metabolitter.

Levonorgestrel bindes til serumalbumin og kjønnshormonbindende globulin (SHBG). Bare ca. 1,5 % av de totale serumnivåene foreligger som frie steroider, mens 65 % er spesifikt bundet til SHBG. Den absolutte biotilgjengeligheten til levonorgestrel ble fastsatt til nesten 100 % av administrert dose.

Omtrent 0,1 % av dosen gitt moren kan overføres via melk til barn som ammes.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyreeksperimenter med levonorgestrel har vist virilisering av hunnfostre ved høye doser.

Ikke-kliniske data har ikke avdekket noen spesiell risiko for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatte doser, gentoksisitet eller karsinogent potensial, utover den informasjonen som finnes ellers i denne preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Laktosemonohydrat
Poloksamerer
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterbrett i aluminium/PVC med én tablett. Blisterbrettet er pakket i en brettet eske.

6.6 Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Evolan Pharma AB
Box 120
182 12 Danderyd
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSENUMMER

17-11832

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

18.12.2018

10. OPPDATERINGSDATO

03.07.2020