

 14. november 2019

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Frivelle, tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 29019

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Frivelle

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 1,5 mg levonorgestrel.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Tabletter

Rund, bikonveks, hvid tablet mærket med "C" på den ene side og "1" på den anden side, med en diameter på 6 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Akut svangerskabsforebyggelse til anvendelse indenfor 72 timer efter ubeskyttet samleje eller efter svigt af svangerskabsforebyggende metode.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Oral anvendelse.

Dosering

Der skal tages **én tablet** **så hurtigt som muligt, helst inden for 12 timer**, og ikke senere end 72 timer **efter ubeskyttet samleje** (se pkt. 5.1).

Ved opkastning mindre end tre timer efter indtagelse af tabletten bør der straks tages yderligere 1 tablet.

Kvinder, som har taget enzym-inducerende lægemidler inden for de seneste 4 uger, og som har behov for nødprævention, rådes til at anvende ikke-hormonel nødprævention, dvs. kobberspiral. Kvinder, som ikke kan eller vil anvende kobberspiral, kan tage en dobbeltdosis levonorgestrel (dvs. 2 tabletter på én gang) (se pkt. 4.5).

Frivelle kan tages når som helst i en menstruationscyklus, medmindre menstruationen er forsinket.

Efter anvendelse af nødprævention anbefales det at anvende lokal svangerskabs­forebyggelse (f.eks. kondom, spermicid eller pessar) indtil starten af næste menstruationsperiode. Anvendelse af levonorgestrel kontraindicerer ikke fortsat brug af almindelige hormonale kontraceptiva.

Pædiatrisk population:

Frivelle bør ikke anvendes til børn. Der er ingen relevant anvendelse af Frivelle til børn i den præpubertale alder til indikationen nødprævention.

Der findes kun meget begrænsede tilgængelige data vedrørende anvendelse til kvinder under 16 år.

**4.3 Kontraindikationer**

 Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

|  |
| --- |
| Nødprævention er en metode til **lejlighedsvis** anvendelse. Den bør aldrig erstatte en almindelig svangerskabsforebyggende metode. Nødprævention forhindrer ikke graviditet i alle tilfælde. Hvis der er usikkerhed om tidspunktet for det ubeskyttede samleje, eller hvis kvinden har haft ubeskyttet samleje mere end 72 timer tidligere i samme menstruationscyklus, kan graviditet allerede være indtrådt. Behandling med levonorgestrel efter det andet samleje kan derfor ikke i alle tilfælde forhindre graviditet. Hvis menstruationen er forsinket i mere end fem dage, ved unormal blødning på det forventede menstruationstidspunkt eller ved anden mistanke om graviditet skal graviditet udelukkes med en graviditetstest. |

Hvis graviditet indtræder efter behandling med levonorgestrel, bør muligheden for ektopisk graviditet overvejes. Risikoen for ektopisk graviditet vurderes dog som værende lav, da levonorgestrel forhindrer såvel ægløsning som befrugtning. Eventuel ektopisk graviditet kan fortsætte med at udvikle sig på trods af blødning fra livmoderen. Levonorgestrel bør derfor ikke anvendes til patienter med risiko for ektopisk graviditet (tidligere tilfælde af salpingitis eller ektopisk graviditet).

Levonorgestrel bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion. Alvorlige malabsorptionssyndromer, som f.eks. Crohn's sygdom, kan nedsætte virkningen af levonorgestrel.

Efter indtagelse af levonorgestrel kommer der sædvanligvis menstruation som normalt og til forventet tid.

Den kan dog nogle gange komme nogle få dage tidligere eller senere end forventet. Det anbefales at gå til lægen for at finde en passende metode til almindelig svangerskabsforebyggelse. Hvis blødningen hos p-pillebrugere udebliver i førstkommende p-pillefri periode efter anvendelsen af levonorgestrel efter almindelig svangerskabs­forebyggelse, bør der undersøges for eventuel graviditet.

Gentagen anvendelse af nødprævention inden for én menstruationscyklus frarådes, da det kan forstyrre cyklus. Levonorgestrel er ikke lige så effektiv som konventionelle svangerskabsforebyggende metoder og bør kun anvendes som nødprævention. Kvinder, som gentagne gange anvender nødprævention, bør anbefales at overveje en mere permanent svangerskabsforebyggende metode.

Anvendelse af nødprævention erstatter ikke de sædvanlige forholdsregler mod seksuelt overførte sygdomme.

Begrænsede og inkonklusive data tyder på, at levonorgestrels virkning kan være nedsat ved stigende kropsvægt eller body mass indeks (BMI) (se pkt. 5.1). Det gælder for alle kvinder uanset legemsvægt og BMI, at nødprævention skal tages snarest muligt efter et ubeskyttet samleje.

Dette lægemiddel indeholder lactosemonohydrat. Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter med sjældne arvelige lidelser som galactoseintolerans, Lapp-lactasemangel eller glucose-galactose-malabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Metaboliseringen af levonorgestrel øges ved samtidig behandling med stoffer, der inducerer leverenzymer, hovedsageligt CYP3A4-induktorer. Samtidig administration af efavirenz er vist at reducere levonorgestrels plasmakoncentration (AUC) med ca. 50 %.

Lægemidler, der er mistænkt for at have en sammenlignelig evne til at reducere plasmakoncentrationen af levonorgestrel, inkluderer barbiturater (herunder primidon), phenytoin, carbamazepin, naturlægemidler indeholdende perikon (*Hypericum perforatum*), rifampicin, ritonavir, rifabutin, griseofulvin.

Til kvinder, som har taget enzym-inducerende lægemidler inden for de seneste 4 uger, og som har behov for nødprævention, bør ikke-hormonel nødprævention (dvs. kobberspiral) overvejes. En dobbeltdosis levonorgestrel (dvs. 3000 mikrogram inden for 72 timer efter det ubeskyttede samleje) er en mulighed for kvinder, som ikke kan eller ønsker at anvende kobberspiral, skønt denne specifikke kombination (en dobbeltdosis levonorgestrel under samtidig brug af et enzym-inducerende lægemiddel) ikke er undersøgt.

Lægemidler, der indeholder levonorgestrel, kan øge risikoen for ciclosporintoksicitet på grund af mulig hæmning af metaboliseringen af ciclosporin.

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

Levonorgestrel øger muligheden for forstyrrelse af cyklus, hvilket i nogle tilfælde fører til tidligere eller senere ægløsning. Disse ændringer kan medføre ændret fertilitet, men der findes ingen tilgængelige data om fertiliteten på længere sigt.

Graviditet

Levonorgestrel bør ikke anvendes til gravide kvinder. Levonorgestrel kan ikke afbryde en allerede eksisterende graviditet. I tilfælde af fortsat graviditet tyder begrænsede epidemiologiske data ikke på, at der er bivirkninger for fosteret. Der findes ingen kliniske data om de mulige konsekvenser, hvis der tages højere doser end 1,5 mg levonorgestrel (se pkt. 5.3).

Amning

Levonorgestrel udskilles i modermælken. Den mulige risiko, barnet udsættes for med levonorgestrel, kan reduceres, hvis den ammende kvinde tager tabletten umiddelbart efter amning og undgår at amme i mindst 8 timer efter indtagelsen af levonorgestrel.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

 Den hyppigst rapporterede bivirkning er kvalme.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorgan-klasse** | **Hyppighed**  | **Bivirkning** |
| Nervesystemet | Meget almindelig (≥ 1/10)  | Hovedpine |
| Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10) | Svimmelhed |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig (≥ 1/10)  | Kvalme, abdominalsmerter |
| Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)  | Diarré, opkastning |
| Det reproduktive system og mammae | Meget almindelig (≥ 1/10) | Blødning ikke relateret til menstruation\* |
| Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10) | BrystspændingForsinkelse af menstruation i mere end 7 dage\*\*, uregelmæssig blødning og pletblødning |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet | Meget almindelig (≥ 1/10) | Træthed |

\* Blødningsmønsteret kan midlertidigt blive forstyrret, men de fleste kvinder får deres næste menstruation 5-7 dage efter den forventede dato.

\*\* Hvis den næste menstruation er mere end 5 dage forsinket, bør der undersøges for graviditet.

Følgende bivirkninger er indberettet efter markedsføringen:

**Mave-tarm-kanalen**

Meget sjælden (<1/10.000): Abdominalsmerter

**Hud og subkutane væv:**

Meget sjælden (< 1/10.000): Udslæt, urticaria, pruritus

**Det reproduktive system og mammae:**

Meget sjælden (<1/10.000): Bækkensmerter, dysmenoré

**Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**

Meget sjælden (<1/10.000): Ansigtsødem

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 Der er ikke rapporteret om alvorlige bivirkninger i forbindelse med akut indtagelse af store doser af orale antikonceptionsmidler. Overdosis kan give kvalme, og efterfølgende blødning kan forekomme. Der er ingen specifik antidot, og behandling bør være symptomatisk.

**4.10 Udlevering**

 HA

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: G 03 AD 01. Kønshormoner og modulatorer af genitalsystemet, nødprævention.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Levonorgestrels præcise virkemåde som nødprævention kendes ikke.

Ved den anbefalede dosis menes levonorgestrel at fungere primært ved at forhindre ægløsning og befrugtning, hvis samleje har fundet sted i den præovulatoriske fase, hvor der er størst sandsynlighed for befrugtning. Levonorgestrel har ingen virkning, når implantationsprocessen er startet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Resultaterne fra et randomiseret, dobbeltblindet klinisk studie udført i 2001 (Lancet 2002; 360: 1803-1810) viste, at en enkelt dosis levonorgestrel på 1500 mikrogram (taget senest 72 timer efter ubeskyttet samleje) forebyggede 84 % af forventede graviditeter (sammenlignet med 79 % ved indtagelse af to tabletter på 750 mikrogram med 12 timers mellemrum).

Et andet studie udført i 1997 (Lancet 1998; 352: 428–33) viste, at indtagelse af to doser på 750 mikrogram med 12 timers mellemrum forebyggede 85 % af forventede graviditeter.

Der er begrænsede og inkonklusive data vedrørende virkningen af høj kropsvægt/højt BMI på den kontraceptive effekt. I tre WHO-studier blev der ikke observeret tendens til reduceret effekt i forbindelse med øget kropsvægt/BMI (tabel 1), hvorimod to andre studier (Creinin et al., 2006 og Glasier et al., 2010) viste en reduceret effekt ved stigende kropsvægt eller BMI (tabel 2). Begge metaanalyser udelukkede indtagelse senere end 72 timer efter et ubeskyttet samleje (dvs. off-label-anvendelse af levonorgestrel) og kvinder, som havde yderligere ubeskyttede samlejer.

Tabel 1: Metaanalyse af tre WHO-studier (von Hertzen et al., 1998 og 2002; Dada et al., 2010)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| BMI (kg/m2) | Undervægt0-18,5 | Normal18,5-25 | Overvægt25-30 | Fedme≥30 |
| N i alt | 600 | 3.952 | 1.051 | 256 |
| N graviditeter | 11 | 39 | 6 | 3 |
| Graviditetshyppighed | 1,83 % | 0,99 % | 0,57 % | 1,17 % |
| Konfidensinterval | 0,92 – 3,26 | 0,70 – 1,35 | 0,21 – 1,24 | 0,24 – 3,39 |

Tabel 2: Metaanalyse af studier af Creinin et al., 2006 og Glasier et al., 2010

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| BMI (kg/m2) | Undervægt0-18,5 | Normal18,5-25 | Overvægt25-30 | Fedme≥30 |
| N i alt | 64 | 933 | 339 | 212 |
| N graviditeter | 1 | 9 | 8 | 11 |
| Graviditetshyppighed | 1,56 % | 0,96 % | 2,36 % | 5,19 % |
| Konfidensinterval | 0,04 – 8,40 | 0,44 – 1,82 | 1,02 – 4,60 | 2,62 – 9,09 |

I den anvendte dosering forventes levonorgestrel hverken at påvirke blodets koagulationsfaktorer eller lipid- og kulhydratmetabolismen signifikant.

Pædiatrisk population:

Et prospektivt observationsstudie viste, at ud af 305 behandlinger med levonorgestrel nødpræventionstabletter, blev syv kvinder gravide. Dette resulterede i en samlet fejlprocent på 2,3 %. Fejlprocenten hos kvinder under 18 år (2,6 % eller 4/153) var sammenlignelig med fejlprocenten hos kvinder fra 18 år og derover (2,0 % eller 3/152).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Oralt administreret levonorgestrel absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt.

Fordeling

Resultaterne af et farmakokinetisk studie med 16 raske kvinder viste, at efter indtagelse af én tablet med 1,5 mg levonorgestrel sås den maksimale serumkoncentration på 18,5 ng/ml efter 2 timer.

Efter opnåelse af det maksimale serumniveau faldt koncentrationen af levonorgestrel med en gennemsnitlig halveringstid på omkring 26 timer.

Biotransformation

Levonorgestrel udskilles ikke i uændret form, men som metabolitter.

Elimination

Levonorgestrels metabolitter udskilles i omtrent samme forhold i urin og fæces. Biotransformationen følger de velkendte ruter for steroidmetabolisme, dvs. at levonorgestrel hydroxyleres i leveren, og at dets metabolitter udskilles som glucuronidkonjugater. Der er ikke påvist nogen farmakologisk aktive metabolitter.

Levonorgestrel bindes til serumalbumin og til kønshormonbindende globulin (SHBG). Kun omkring 1,5 % af de totale serumniveauer udgøres af frit steroid, men 65 % er specifikt bundet til SHBG. Den absolutte biotilgængelighed af levonorgestrel blev fastlagt til at være næsten 100 % af den administrerede dosis.

Omkring 0,1 % af den maternelle dosis kan overføres til det ammede barn via mælken.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

 I dyreforsøg har levonorgestrel i høje doser vist virilisering af hunkønsfostre.

Prækliniske data viser ingen særlige risici for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser ud over de oplysninger, der er anført under andre punkter i dette produktresumé.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Mikrokrystallinsk cellulose

Lactosemonohydrat

Croscarmellosenatrium

Poloxamer

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 PVC/PVDC/aluminiumblisterpakning

Pakningsstørrelser: 1 stk.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Orifarm Generics A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 53303

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 7. januar 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 14. november 2019