

 15. oktober 2019

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Levodonna, tabletter**

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

 28378

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Levodonna

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver tablet indeholder 1,5 mg levonorgestrel.

 Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: 43,3 mg lactosemonohydrat.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Tabletter.

 Levodonna er en rund og hvid tablet med en diameter på cirka 6 mm, der er mærket med ”C” på den ene side og med ”1” på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Nødprævention til indtagelse senest 72 timer efter ubeskyttet samleje eller efter svigt af en præventionsmetode.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

 Dosering

 Der tages en tablet så hurtigt som muligt, helst i løbet af 12 timer og senest 72 timer efter ubeskyttet samleje (se pkt. 5.1).

 I tilfælde af opkastning inden for tre timer efter indtagelse af tabletten, skal der omgående tages en ny 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).

 Levodonna kan anvendes på et hvilket som helst tidspunkt i løbet af en menstruationscyklus, medmindre menstruationen er forsinket.

 Efter brug af nødprævention anbefales det at anvende en barrieremetode (f.eks. kondom, spermicide, spiral eller pessar), indtil den næste menstruation starter. Brug af Levodonna udgør ikke en kontraindikation for fortsat brug af almindelig hormonel prævention.

 *Pædiatrisk population*

 Det er ikke relevant at anvende Levodonna til præpubertære børn til nødprævention.

**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 beregnet til lejlighedsvis brug. Det bør under ingen omstændigheder erstatte en almindelig præventionsmetode.Nødprævention forebygger ikke graviditet i alle tilfælde. Hvis der er usikkerhed omkring tidspunktet for ubeskyttet samleje, eller hvis kvinden har haft ubeskyttet samleje mere end 72 timer tidligere i samme menstruationscyklus, kan befrugtning have fundet sted. Behandling med Levodonna efter andet samleje kan derfor være uden graviditetsforebyggende effekt. Hvis menstruationen er forsinket med mere end 5 dage, eller hvis kvinden får abnorm blødning på den forventede menstruationsdag, eller hvis der er mistanke om graviditet af en hvilken som helst anden årsag, skal graviditet udelukkes.  |

 **Hvis kvinden bliver gravid efter behandling med Levodonna, bør muligheden for ektopisk graviditet overvejes.** Den absolutte risiko for ektopisk graviditet er sandsynligvis lav, da Levodonna forebygger ægløsning og befrugtning. Ektopisk graviditet kan fortsætte til trods for livmoderblødning.

 Levodonna er derfor frarådet hos patienter med risiko for ektopisk graviditet (salpingitis eller ektopisk graviditet i anamnesen).

 Levodonna er frarådet hos patienter med svær hepatisk dysfunktion.

 Svære malabsorptionssyndromer, såsom Crohns sygdom, kan nedsætte virkningen af Levodonna.

 Efter indtag af Levodonna er menstruationen som regel normal og indtræder på den forventede dato. Den kan nogle gange indtræde nogle få dage tidligere eller senere end forventet. Kvinder bør rådes til at konsultere deres læge med henblik på opstart eller korrekt brug af en almindelig præventionsmetode. Hos kvinder, der anvender almindelige hormonelle antikonceptiva, og som ikke får bortfaldsblødning i den næste pillefri periode efter indtagelse af Levodonna, skal graviditet udelukkes.

 Gentagen administration i samme menstruationscyklus frarådes, da det kan ændre kvindens cyklus.

 Levodonna er ikke lige så effektiv som konventionelle regelmæssige præventionsmetoder og er kun velegnet til nødprævention. Kvinder, der gentagne gange beder om nødprævention, bør rådgives til at overveje brug af langsigtede præventionsmetoder.

 Nødprævention beskytter ikke mod seksuelt overførte sygdomme, og kvinden skal derfor tage de nødvendige forholdsregler.

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. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

**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 og 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**

 Graviditet

 Levodonna bør ikke gives til gravide kvinder. Det vil ikke afbryde en graviditet. De begrænsede epidemiologiske data har ikke vist nogen uønskede virkninger på fostret i tilfælde af, at graviditeten fortsættes, men der foreligger ingen kliniske data vedrørende de potentielle konsekvenser af indtagelse af doser over 1,5 mg levonorgestrel (se pkt. 5.3).

 Amning

 Levonorgestrel udskilles i human mælk. Den potentielle eksponering for levonorgestrel hos spædbarnet kan reduceres, hvis den ammende kvinde tager tabletten umiddelbart efter amning og undgår amning i mindst 8 timer efter indtagelse af Levodonna.

Fertilitet

Levonorgestrel øger risikoen for cyklusforstyrrelser, som undertiden kan føre til, at ægløsning indtræder på en tidligere eller senere dato, så fertilitetsdatoen også bliver ændret. Selvom der ikke foreligger nogen langsigtede fertilitetsdata, forventes det, at fertiliteten hurtigt vender tilbage efter behandling med levonorgestrel, og derfor bør regelmæssig antikonceptiva fortsættes eller iværksættes, så hurtigt som muligt efter brug af levonorgestrel som nødprævention.

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

 Ikke mærkning.

 Der er ikke udført studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

 Den hyppigst indberettede bivirkning er kvalme.

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse**  | **Bivirkningshyppighed** |
|  | **Meget almindelig (≥ 1/10)** | **Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)** |
| Nervesystemet | Hovedpine | Svimmelhed |
| Mave-tarm-kanalen | KvalmeSmerter i den nedre del af maven  | DiarréOpkastning |
| Det reproduktive system og mammae  | Blødning, der ikke er relateret til menstruation\* | Mere end 7 dages forsinkelse af menstruationen\*\*Uregelmæssig menstruationBrystømhed |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Træthed |  |

\*Blødningsmønstret kan være midlertidigt forstyrret, men de fleste kvinder vil få deres næste menstruation senest 7 dage efter det forventede tidspunkt.

\*\* Hvis den næste menstruation er mere end 5 dage forsinket, skal graviditet udelukkes.

*Efter markedsføring er der desuden rapporteret om følgende bivirkninger:*

*Mave-tarm-kanalen*Meget sjælden (< 1/10.000): mavesmerter

*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 efter akut indtagelse af store doser orale antikonceptiva. Overdosering kan forårsage kvalme, og bortfaldsblødning kan indtræde. Der er ingen specifik modgift, og behandlingen bør være symptomatisk.

**4.10 Udlevering**

 HA

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 ATC-kode: G03AD01, farmakoterapeutisk klassifikation: kønshormoner og modulatorer af kønssystemet, nødprævention.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Virkningsmekanisme:

Levodonnas præcise virkningsmekanisme kendes ikke. I den anbefalede dosis menes levonorgestrel primært at virke ved at forhindre ægløsning og befrugtning, hvis samlejet har fundet sted i den præovulatoriske fase, hvor der er størst sandsynlighed for befrugtning. Det kan også forårsage endometrieforandringer, der vanskeliggør implantation. Levodonna virker ikke, 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 af Levodonna 1,5 mg (taget senest 72 timer efter ubeskyttet samleje) forebyggede 84 % af forventede graviditeter (sammenlignet med 79 % ved indtagelse af to tabletter på 0,75mg med 12 timers mellemrum).

Ved brug af det anbefalede doseringsregime forventes levonorgestrel ikke at inducere signifikante ændringer i blodstørkningsparametrene eller i lipid- og kulhydrat­metabolismen.

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)** | **Undervægt****0-18,5** | **Normal****18,5-25** | **Overvægt****25-30** | **Fedme****≥ 30** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **N i alt** | 600 | 3952 | 1051 | 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)** | **Undervægt****0-18,5** | **Normal****18,5-25** | **Overvægt****25-30** | **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 |

*Pædiatrisk population*

I et prospektivt observationsstudie med 305 behandlinger med levonorgestrel-nødpræventionstabletter blev 7 kvinder gravide, hvilket gav en samlet svigtprocent på 2,3. Svigtprocenten hos kvinder under 18 år (2,6 % eller 4/153) var sammenlignelig med svigtprocenten hos kvinder over 18 år (2,0 % eller 3/152).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Absorption

 Efter oral administration er absorptionen af levonorgestrel hurtig og næsten fuldstændig.

Fordeling

Efter indtagelse af én Levodonna-tablet blev de maksimale serumniveauer af levonorgestrel (18,5 ng/ml) opnået efter 2 timer. Efter opnåelse af maksimalt serumniveau falder 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 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**

 Dyreforsøg har vist virilisering af hunfostre ved brug af høje doser.

 Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af kronisk toksicitet, mutagenicitet og karcinogenicitet ud over de oplysninger, der er angivet i andre afsnit i dette produktresumé.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Cellulose, mikrokrystallinsk

 Lactosemonohydrat

 Poloxamer 188

 Croscarmellosenatrium

 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**

 Blisterkort af PVC/PVDC/aluminium.

 Hver æske indeholder et blisterkort med én tablet.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Sandoz A/S

 Edvard Thomsens Vej 14

 2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 50750

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 20. december 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 15. oktober 2019