

 17. januar 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Levonorgestrel "Stada", tabletter**

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

30014

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Levonorgestrel "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 1,5 mg levonorgestrel.

 Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: Hver tablet indeholder 154 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Rund, hvid til næsten hvid, 8 mm i diameter, ikke-filmovertrukket flad tablet mærket 1.5 på den ene side og glat på den anden side.

**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**

Dosering

En tablet skal tages hurtigst muligt, helst indenfor 12 timer og ikke senere end 72 timer (3 dage) 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. en kobberspiral. Kvinder, som ikke kan eller ikke vil anvende kobberspiral, kan tage en dobbeltdosis levonorgestrel (dvs. 2 tabletter på én gang) (Se pkt. 4.5).

Levonorgestrel "Stada" kan tages når som helst i en menstruationscyklus, medmindre menstruationsblødning er forsinket.

Efter anvendelse af nødprævention anbefales det at anvende lokal svangerskabs­forebyggelse som f.eks. kondom, sæddræbende middel eller pessar indtil starten af næste menstruationsperiode. Anvendelse af Levonorgestrel "Stada" kontraindicerer ikke fortsat brug af sædvanlig hormonale kontraceptiva.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Levonorgestrel "Stada" som nødprævention til præpubertale børn.

Administration

Oral anvendelse

**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 tidligere, det vil sige mere end 72 timer før det aktuelle samleje, men inden for samme menstruationscyklus, kan graviditet allerede være indtrådt. Behandling med levonorgestrel 1,5 mg efter det aktuelle 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 graviditet mistænkes af anden grund, bør graviditet udelukkes.

**Hvis graviditet indtræder efter behandling med levonorgestrel 1,5 mg, bør muligheden for ektopisk graviditet overvejes**. Den absolutte risiko for ektopisk graviditet er sandsynligvis lav, da levonorgestrel 1,5 mg forhindrer ægløsning og befrugtning. Ektopisk graviditet kan fortsætte, på trods blødning fra livmoderen.

Derfor anbefales levonorgestrel 1,5 mg ikke til patienter med risiko for ektopisk graviditet (tidligere tilfælde af salpingitis eller ektopisk graviditet).

Levonorgestrel 1,5 mg anbefales ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion. Alvorligemalabsorptionssyndromer, som f.eks. Crohn's sygdom, kan nedsætte effekten af levonorgestrel 1,5 mg.

Efter indtagelse af levonorgestrel 1,5 mg kommer der sædvanligvis en menstruation til forventet tid. Den kan dog nogle gange komme nogle få dage tidligere eller senere end forventet. Kvinder bør anbefales at gå til lægen for at finde en passende metode til almindelig svangerskabsforebyggelse. Hvis menstruationen hos p-pillebrugere udebliver i førstkommende p-pillefri periode efter anvendelsen af levonorgestrel 1,5 mg efter regelmæssig hormonel prævention, bør der undersøges for eventuel graviditet.

Gentagen anvendelse af nødprævention indenfor én menstruationscyklus kan ikke anbefales, da det medfører muligheden for forstyrrelse af cyklus.

Begrænsede og inkonklusive data tyder på, at virkningen levonorgestrel 1,5 mg 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.

Levonorgestrel 1,5 mg er ikke så effektivt som en konventionel regelmæssig præventionsmetode og er kun egnet som en nødforanstaltning. Kvinder som gentagne gange anvender nødprævention bør anbefales at overveje en mere permanent metode til svangerskabsforebyggelse.

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

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til personer med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af heriditær lactasemangel (Total lactase Deficiency) eller glucose/galactose malabsorption.

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

*Forhold som bør overvejes*

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. en 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 (dobbelt dosis levonorgestrel med samtidig brug af et enzym-inducerende lægemiddel) ikke er undersøgt.

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

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

 Levonorgestrel 1,5 mg bør ikke gives til gravide kvinder. Det vil ikke forstyrre en graviditet. I tilfælde af behandlingssvigt med persisterende graviditet til følge, har begrænsede epidemiologiske studier vist, at der ikke er risiko for misdannelser på fosteret, men der foreligger ingen kliniske data om de mulige konsekvenser, hvis der indtages doser højere end 1,5 mg levonorgestrel (se pkt. 5.3).

 Amning

Levonorgestrel udskilles i modermælken. Potentiel eksponering af levonorgestrel til et spædbarn kan reduceres, hvis der ammes umiddelbart inden indtagelse af levonorgestrel 1,5 mg samt at undgå amning i mindst 8 timer efter indtagelsen af levonorgrestel 1,5 mg.

 Fertilitet

 Levonorgestrel øger muligheden for forstyrrelser i menstruationscyklus, som nogle gange kan føre til tidligere eller senere ægløsning, hvilket resulterer i modificeret fertilitetsdato. Selv om der ikke er nogen fertilitetsdata på lang sigt, forventes det er der sker en hurtig tilbagevenden til fertilitet efter behandling med levonorgestrel, bør der fortsættes eller opstartes brug af regelmæssig prævention så hurtig som muligt efter brug af levonorgrestel.

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

Ikke mærkning.

Der er ikke lavet undersøgelser vedrørende påvirkningen af evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Den mest almindelig rapporterede bivirkning var kvalme.

|  |  |
| --- | --- |
| **Organklasse** | **Hyppighed** |
| **Meget almindelig (≥1/10)** | **Almindelig (≥1/100 til <1/10)** |
| Nervesystemet | Hovedpine | Svimmelhed |
| Mave-tarm-kanalen | KvalmeLaveresiddende mavesmerter | Diarré1Opkastning |
| Det reproduktive system og mammae  | Blødning ikke relateret til menstruation\* | Forsinkelse af menstruation mere end 7 dage \*\*Uregelmæssig menstruationBrystømhed |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Træthed1 |  |

 \* Blødningsmønstre kan midlertidigt forstyrres, men de fleste kvinder vil have deres næste menstruation inden for 5-7 dage efter den forventede tid.

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

 *Fra overvågning efter post-marketing er der desuden rapporteret om følgende bivirkninger:*

 *Gastrointestinale lidelser*

 *Meget sjælden (<1/10.000): mavesmerter*

 *Hud og subkutan væv lidelser*

 *Meget sjælden (<1/10.000): udslæt, urticaria, kløe*

 *Reproduktionssystem og bryst lidelser:*

 *Meget sjælden (<1/10.000): smerter i bækken, dysmenorré*

 *Generelle lidelser 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. Sundhedspersoner 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 p-piller. 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 i det genitale system, nødprævention.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Ved det anbefalede regime antages levonorgestrel hovedsagelig at virke ved at forhindre ægløsning og befrugtning, hvis samleje har fundet sted i præovulatorisk fase, når sandsynligheden for befrugtning er den højeste. Levonorgestrel 1,5 mg er ikke effektivt, når implantationsprocessen er påbegyndt.

Klinisk virkning og sikkerhed

Resultater fra et randomiseret, dobbeltblindt klinisk studie udført i 2001 (Lancet 2002; 360: 1803-1810) viste, at en 1500 mikrogram enkeltdosis levonorgestrel (taget inden for 72 timer efter ubeskyttet samleje) forhindrede 84 % af de forventede graviditeter (sammenlignet med 79 %, hvor to 750 mikrogram tabletter blev taget med 12 timers mellemrum).

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 | 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)** | **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 |

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

Pædiatrisk population

Et prospektivt observationsstudie viste, at ud af 305 behandlinger med levonorgestrel som nødprævention, blev 7 kvinder gravide, hvilket svarede til en frekvens for svigt (*failure rate*) på 2,3 %. Frekvensen for svigt hos kvinder under 18 år (2,6 % eller 4/153) var sammenlignelig med frekvensen for svigt hos kvinder på 18 år og ældre (2,0 % eller 3/152).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Levonorgestrel absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt efter oral administration.

Fordeling

Resultaterne af et farmakokinetisk studie udført med 16 raske kvinder viste, at efter indtagelse af en tablet af levonorgestrel 1,5 mg, blev maksimale serumniveauer af levonorgestrel på 18,5 ng/ml fundet ved 2 timer. Efter opnåelse af maksimalt serumniveau faldt koncentrationen af levonorgestrel med en gennemsnitlig eliminationshalveringstid på ca. 26 timer.

Biotransformation

Levonorgestrel udskilles ikke i uændret form, men som metabolitter.

Elimination

Levonorgestrel metabolitter udskilles i omtrent samme forhold i urin og fæces. Biotransformationen følger de velkendte ruter for steroidmetabolisme, dvs. levonorgestrel hydroxyleres i leveren, primært af CYP3A4, og at dets metabolitter udskilles som glucuronidkonjugate (se pkt. 4.5)

Levonorgestrel bindes til serumalbumin og kønshormonbindende globulin (SHBG). Kun omtrent 1,5 % af de totale serumniveauer er til stede som 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 via mælken til det ammede spædbarn.

**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 sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet ud over de informationer, der er angivet i andre afsnit i dette produktresumé.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Povidon K25 (E2302)

Kolloid vandfri silica (E551)

Magnesiumstearat (E572)

**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 med 1 tablet. Blisterpakningen er pakket i karton.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

En risiko for miljøpåvirkning kan ikke udelukkes for levonorgestrel. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**Stada Nordic ApS
Marielundvej 46 A
2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

56809

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

29. juni 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

17. januar 2022