

11. januar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tomonil, tabletter**

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

30853

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tomonil

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 1,5 mg levonorgestrel

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 120.0 mg laktosemonohydrat

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Hvide til næsten hvide, runde konisk kantede tabletter med flad overflade og mærket med "J06" på den ene side, glat på den anden side, med en diameter på omkring 8 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 administration**

Dosering

En tablet skal tages hurtigst muligt, helst indenfor 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. 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).

Tomonil kan tages når som helst i menstruationscyklus, medmindre menstruationsblødning er forsinket.

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

*Pædiatrisk population*

Det er ikke relevant at anvende Tomonil 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. Det 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 undfangelsen være fundet sted. Behandling af det andet samleje kan derfor være ineffektiv til forebyggelse af graviditet. Hvis menstruationen forsinkes med mere end 5 dage eller abnorm blødning forekommer på den forventede menstruationsdato, eller hvis graviditet mistænkes af anden grund, bør graviditet udelukkes. |

**Hvis graviditet indtræder efter behandling med Tomonil, bør muligheden for ektopisk graviditet overvejes.** Risikoen for ektopisk graviditet vurderes dog som værende lav, da Tomonil forhindrer såvel ægløsning som befrugtning. En eventuel ektopisk graviditet kan fortsætte med at udvikle sig på trods af blødning fra livmoderen.

Derfor anbefales Tomonil ikke til patienter med risiko for ektopisk graviditet (tidligere tilfælde af salpingitis eller ektopisk graviditet).

Tomonil anbefales ikke til patienter med svært nedsat leverdysfunktion.

Alvorligemalabsorptionssyndromer, som f.eks. Crohn's sygdom, kan nedsætte effekten af Tomonil.

Efter indtagelse af Tomonil kommer der sædvanligvis en menstruation af normal styrke og 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 Tomonil, ved regelmæssig brug af hormonel prævention, bør der undersøges for eventuel graviditet.

Gentagen administration inden for samme menstruationscyklus er ikke tilrådeligt på grund af muligheden for forstyrrelse af cyklussen.

Begrænsede og utilstrækkelige data tyder på, at virkningen af Tomonil kan være nedsat ved øget legemsvægt eller body mass index (BMI) (se pkt. 5.1 og 5.2). Alle kvinder skal tage nødprævention hurtigst muligt efter ubeskyttet samleje, uanset kvindens kropsvægt eller BMI.

Levonorgestrel 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.

Tomonil indeholder lactosemonohydrat.

Bør ikke anvendes til personer med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp lactase Deficiency) 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 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 metaboliseringen af ciclosporin.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Levonorgestrel bør ikke gives til gravide kvinder. Det vil ikke stoppe en graviditet. Ved fortsat graviditet indikerer begrænsede epidemiologiske data ingen negative virkninger på fosteret, men der er ingen kliniske data om de mulige konsekvenser, hvis der tages doser over 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. Disse ændringer kan resultere i ændret fertilitetsdato, men der er ikke nogen frugtbarhedsdata på længere sigt.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

Den hyppigst rapporterede uønskede bivirkning var kvalme.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse**  **MedDRA17.0** | **Bivirkningshyppighed** | |
|  | **Meget almindelig**  **(≥ 10%)** | **Almindelig**  **(≥ 1% til <10%)** |
| **Nervesystemet** | Hovedpine | Svimmelhed |
| **Mave-tarmkanalen** | Kvalme  Smerter i den nedre del af maven | Diarré  Opkastning |
| **Det reproduktive system og mammae** | Blødning ikke relateret til menstruation\* | Mere end 7 dages forsinkelse af menstruationen\*\*  Uregelmæssig menstruation  Brystømhed |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Træthed |  |

\* Blødningsmønstre kan være midlertidigt forstyrres, men de fleste kvinder vil få deres næste menstruation senest 5-7 dage efter den 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 sjældne (<1/10.000): mavesmerter

*Hud og subkutane væv*

Meget sjældne (<1/10.000): udslæt, urtikaria, kløe,

*Det reproduktive system- og mammae*

Meget sjældne (<1/10.000): bækkensmerter, dysmenorré

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

Meget sjældne (<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 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**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kønshormoner og modulatorer i genitialsystemet, nødprævention. TC-kode: G 03 AD 01.

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 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 enkelt dosis levonorgestrel (taget inden for 72 timer efter ubeskyttet sex) forhindrede 84% af de forventede graviditeter (sammenlignet med 79 %, da 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. (For farmakokinetiske studier i overvægtige kvinder, se pkt. 5.2).

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **BMI (kg/m2)** | **Undervægtig**  **0 - 18.5** | **Normal**  **18,5-25** | **Over gennemsnittet**  **25-30** | **Fedme**  **≥ 30** |
| **N total** | 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: Meta-analyse af studier af Creinin et al., 2006 og Glasier et al., 2010

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **BMI (kg/m2)** | **Undervægtig**  **0 - 18.5** | **Normal**  **18,5-25** | **Over gennemsnittet**  **25-30** | **Overvægtig**  **≥ 30** |
| **N total** | 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

Oralt administreret levonorgestrel absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt.

Den absolutte biotilgængelighed af levonorgestrel var bestemt til at være næsten 100% af den administrerede dosis.

Resultaterne af et farmakokinetisk studie, udført med 16 raske kvinder, viste, at der efter indtagelse af en tablet levonorgestrel 1,5 mg blev fundet maksimale serumniveauer af levonorgestrel på 18.5 ng/ml efter 2 timer.

Distribution

Levonorgestrel er bundet til serumalbumin og kønshormonbindende globulin (SHBG). Kun ca. 1.5 % af det totale serumniveau er til stede som fri steroid, men 65 % er specifikt bundet til SHBG.

Ca. 0.1 % af moderdosis kan overføres via mælken til det ammende spædbarn.

Biotransformation

Biotransformationen følger de kendte veje for steroidmetabolisme, levonorgestrel hydroxyleres i leveren, og metabolitterne udskilles som glucuronidkonjugater.

Der er ikke fundet farmakologisk aktive metabolitter.

Elimination

Efter opnåelse af maksimale serumniveauer faldt koncentrationen af levonorgestrel med en gennemsnitlig eliminationshalveringstid på ca. 26 timer.

Levonorgestrel udskilles ikke i uændret form, men som metabolitter. Levonorgestrel metabolitter udskilles i omtrent lige proportioner med urin og fæces.

Farmakokinetik hos overvægtige kvinder

Et farmakokinetisk studie viste, at de samlede levonorgestrel koncentrationer er lavere hos overvægtige kvinder (BMI ≥ 30 kg/m2) (Cmax og AUC0-24 reduceret med ca. 50 %) sammenlignet med kvinder med normal BMI (<25 kg/m2) (Praditpan et al., 2017). Et andet studie viste også lavere total levonorgestrel Cmax med ca. 50 % mellem overvægtige kvinder og kvinder med et normal BMI, mens fordobling af dosis (3 mg) hos overvægtige kvinder syntes at give plasmakoncentrationsniveauer svarende til dem, der blev observeret hos normale kvinder, der fik 1,5 mg levonorgestrel (Edelman et al., 2016). Den kliniske relevans af disse data er uklar.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Dyreforsøg med levonorgestrel har vist virilisering af kvindelige fostre ved høje doser. Prækliniske data fra konventionelle undersøgelser af kronisk toksicitet, mutagenicitet og arcinogenicitet viser ingen særlig risiko for mennesker, udover det, der er angivet i andre afsnit af produktresuméet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Majsstivelse

Kartoffelstivelse

Talcum

Siliciumdioxid, vandfri kolloid

Magnesiumstearat E 470 b

Laktosemonohydrat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

4 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klar og gennemsigtig PVC/aluminium-blister, der indeholder en tablet.

Blisterpakningen er pakket i en foldet karton.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Eventuelt ubrugt lægemiddel eller affaldsmateriale bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale regler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

NAARI B.V

Kanaalstraat 12 B

5347KM Oss

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

59920

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

23. august 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

11. januar 2024