

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NORLEVO® 1,5 mg -tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 1,5 mg levonorgestreeliä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää 90,90 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on merkintä NL 1.5

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Raskauden jälkiesitys 72 tunnin kuluessa yhdynnästä, jossa ei ole käytetty ehkäisyä tai jos ehkäisy on pettänyt.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Hoito edellyttää **yhden tabletin** ottamista. Hoidon teho on sitä parempi, mitä nopeammin suojaamattoman yhdynnän jälkeen se aloitetaan. Siksi tabletti on otettava **niin pian kuin mahdollista suojaamattoman yhdynnän jälkeen, mieluiten 12 tunnin kuluessa** ja enintään 72 tunnin (3 päivän) kuluessa yhdynnästä.

Jos nainen on käyttänyt edeltävien 4 viikon aikana entsyymitoimintaa indusoivia lääkkeitä ja tarvitsee jälkiesityä, hänen on suositeltavaa käyttää hormonitonta jälkiesityä eli kuparikierukkaa; mikäli nainen ei voi tai ei halua käyttää kuparikierukkaa, hänen tulee ottaa kaksinkertainen annos levonorgestreeliä (ts. 2 tablettia yhtä aikaa) (ks. kohta 4.5).

NorLevo voidaan ottaa missä kuukautiskierron vaiheessa tahansa.

Jos oksentelua esiintyy kolmen tunnin kuluessa tabletin ottamisesta, tulee välittömästi ottaa toinen tabletti.

Jälkiesityksen jälkeen suositellaan paikallisen ehkäisymenetelmän (kondomi, spermisidi, pessaari) käyttöä siihen saakka, kunnes seuraava kuukautisvuoto alkaa. NorLevo-valmisteen käyttö ei ole säännöllisen hormonaalisen ehkäisyn jatkamisen vasta-aihe.

##### *Pediatriset potilaat*

NorLevo-valmisteen käyttöaihe, jälkiesitys, ei ole relevantti esipuberteetti-ikäisille lapsille.

##### Antotapa

Suun kautta

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jälkikiehkäisy on **tilapäisesti käytettävä** menetelmä. Se ei missään tapauksessa saa korvata säännöllistä raskaudenehkäisyä.

Jälkikiehkäisy ei estä raskautta kaikissa tapauksissa, varsinkin jos suojaamattoman yhdynnän ajankohta on epävarma. Jos kuukautiset myöhästyvät yli 5 päivää tai epänormaalia vuotoa esiintyy silloin kun kuukautisten pitäisi alkaa tai esiintyy raskauden oireita, tulee mahdollinen raskaus sulkea pois tekemällä raskaustesti.

Jos nainen on ollut suojaamattomassa yhdynnässä yli 72 tuntia aikaisemmin saman kuukautiskierron aikana, on hedelmöittyminen voinut tapahtua. Jälkimmäisen yhdynnän jälkeen NorLevo-hoidon ehkäisyteho voi olla riittämätön.

Rajalliset ja vahvistamattomat tiedot viittaavat siihen, että NorLevo-valmisteen teho saattaa heikentyä naisen painon ja painoindeksin (BMI:n) kasvaessa (ks. kohta 5.1). Jälkikiehkäisy on aina otettava mahdollisimman pian suojaamattoman yhdynnän jälkeen huolimatta siitä, kuinka paljon nainen painaa tai mikä hänen painoindeksinsä on.

Jos havaitaan, että nainen on raskaana NorLevo-hoidon jälkeen, kohdunulkoisen raskauden mahdollisuus tulee ottaa huomioon. Kohdunulkoisen raskauden riski on todennäköisesti pieni, sillä NorLevo vaikuttaa ovulaatioon ja hedelmöittymiseen. Kohdunulkoisen raskaus saattaa jatkua vuodosta huolimatta. Tämän vuoksi NorLevo-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on kohdunulkoisen raskauden riski (aikaisempi munanjohdinten tulehdus tai kohdunulkoisen raskaus).

NorLevo-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Vaikeat imeytymishäiriöt, kuten Crohnin tauti, voivat heikentää NorLevo-valmisteen tehoa.

Tromboembolisia tapahtumia on raportoitu NorLevo-valmisteen käytön jälkeen. Tromboembolisten tapahtumien mahdollisuus pitää ottaa huomioon, jos naisella on muita aikaisempia tromboembolisia riskitekijöitä, erityisesti jos hänellä itsellään tai hänen perheenjäsenillään on aiemmin ollut tromboositaipumusta.

NorLevo-valmisteen käytön jälkeen kuukautisvuodon määrä on yleensä normaali ja kuukautiset tulevat odotettuun aikaan. Ne voivat joskus tulla muutamaa päivää odotettua aikaisemmin tai myöhemmin. Lääkärissä käyntiä suositellaan säännöllisen ehkäisyn aloittamiseksi tai käytetyn ehkäisyn muuttamiseksi. Jos ehkäisynä käytetään ehkäisytabletteja (e-pillereitä) ja kuukautiset eivät ala pilleritauon aikana NorLevo-valmisteen käytön jälkeen, raskauden mahdollisuus tulee sulkea pois.

NorLevo-valmistettä ei tulisi käyttää toistuvasti saman kuukautiskierron aikana, sillä potilaan saama hormonimäärä saattaa kohota haitallisen suureksi ja kuukautiskierto saattaa häiriintyä. Jos naisella on toistuvasti tarvetta raskauden jälkikiehkäisyyteen, hänelle tulee suositella pitkäaikaisen ehkäisymenetelmän käyttöä.

Jälkikiehkäisyn käyttö ei korvaa sukupuolitautien ehkäisyn käytettäviä varotoimia.

NorLevo-valmisteen ja ulipristaaliasetaattia sisältävien lääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on jokin seuraavista harvinaisista perinnöllisistä tiloista, ei tulisi käyttää tätä lääkettä: galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosin ja galaktoosin imeytymishäiriö.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

##### **Huomioitavat yhteisvaikutukset:**

Maksan entsyymejä indusoivien aineiden, lähinnä CYP3A4-entsyymitoimintaa indusoivien aineiden samanaikainen käyttö tehostaa levonorgestreelin metaboliaa. Efavirensin samanaikaisen annon on todettu pienentävän plasman levonorgestreelipitoisuuksia (AUC-arvoa) noin 50 %.

Lääkeaineita, joiden epäillään voivan pienentää samalla tavoin plasman levonorgestreelipitoisuuksia, ovat barbituraatit (myös primidoni), fenytoiini, karbamatsepiini, mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet, rifampisiini, ritonaviiri, rifabutiini ja griseofulviini. Jos nainen on käyttänyt entsyymitoimintaa indusoivia lääkkeitä edeltävien 4 viikon aikana ja tarvitsee jälkielektrisyä, on harkittava hormonittoman jälkielektrisyyn (kuparikierukan) käyttöä. Jos nainen ei voi tai ei halua käyttää kuparikierukkaa, hän voi ottaa kaksinkertaisen levonorgestreeliannoksen (eli 3 000 mikrogrammaa 72 tunnin kuluessa suojaamattomasta yhdynnästä). Tätä nimenomaista yhdistelmää (kaksinkertainen levonorgestreeliannos entsyymejä indusoivan lääkkeen samanaikaisen käytön yhteydessä) ei kuitenkaan ole tutkittu. Levonorgestreelia sisältävien lääkkeiden käyttö saattaa estää siklosporiinin metaboliaa ja siten suurentaa sen toksisuusriskiä.

Ulipristaaliasetaatti on progesteronireseptorin muuntaja, jolla voi olla yhteisvaikutusta levonorgestreelin progestationaalisen vaikutuksen kanssa. Tämän vuoksi levonorgestreelin ja ulipristaaliasetaattia sisältävien lääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### **Raskaus**

Tämä lääke ei keskeytä alkanutta raskautta. Jos jälkielektrisy tällä menetelmällä epäonnistuu ja raskaus alkaa, progestiinit eivät epidemiologisten tutkimusten mukaan aiheuta epämuodostumia sikiölle. Ei ole olemassa tietoja siitä, mitä seurauksia lapselle voi tulla, jos käytetty levonorgestreeliannos on yli 1,5 mg.

##### **Imetys**

Levonorgestreeli erittyy rintamaitoon. Tämän vuoksi suositellaan imetystä juuri ennen NorLevo-tabletin ottamista ja seuraavaa imetystä aikaisintaan 8 tunnin kuluttua NorLevo-tabletin ottamisesta.

##### **Hedelmällisyys**

Nopea hedelmällisyyden palautuminen on todennäköistä sen jälkeen, kun NorLevo-valmistetta on käytetty jälkielektrisyyn. Tämän vuoksi säännöllinen ehkäisy pitäisi aloittaa tai sitä pitäisi jatkaa mahdollisimman pian NorLevo-valmisteen käytön jälkeen. Näin varmistetaan jatkuva raskauden ehkäisy.

Kliinisestä käytöstä saatu kokemus ei viittaa siihen, että levonorgestreelin käyttö vaikuttaisi ihmisen hedelmällisyyteen. Ei-kliinisistä tutkimuksista ei myöskään ole saatu viitteitä eläimille aiheutuneista haittavaikutuksista (ks. kohta 5.3).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksista ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole raportoitu. Jos naiset kokevat väsymystä tai huimausta NorLevo-valmisteen käytön jälkeen, heidän ei pitäisi ajaa autoa tai käyttää koneita.

## 4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa taulukossa on mainittu kliinisissä tutkimuksissa levonorgestreeli 1,5 mg -valmisteen käytön yhteydessä raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheyksiä\*.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutusten esiintymistiheys	
	Hyvin yleiset (≥ 1/10)	Yleiset (≥ 1/100, 1/10)
Hermosto	Huimaus Päänsärky	
Ruuansulatuselimistö	Pahoinvointi Vatsakipu	Ripuli <sup>1</sup> Oksentelu
Sukupuolielimet ja rinnat	Kohtukipu Rintojen arkuus Kuukautisten viivästyminen <sup>4</sup> Runsas kuukautiset <sup>2</sup> Verinen vuoto <sup>1</sup>	Kuukautiskivut <sup>3</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys <sup>1</sup>	

\* Tutkimus 1 (n = 544): Contraception, 2002,66,269–273

\* Tutkimus 2 (n = 1359): Lancet, 2002,360:1803–10

\*Tutkimus 3 (n = 1117): Lancet, 2010; 375: 555–62

\*Tutkimus 4 (n = 840): Obstetrics and Gynecology, 2006; 108: 1089–1097

<sup>1</sup> Ei raportoitu tutkimuksessa 1

<sup>2</sup> Ei raportoitu tutkimuksessa 2

<sup>3</sup> Ei raportoitu tutkimuksessa 1 tai 2

<sup>3</sup> Viivästyminen yli 7 päivää

Nämä haittavaikutukset häviävät yleensä 48 tunnin kuluessa NorLevo-valmisteen ottamisesta. Rintojen arkuutta, tiputtelua ja epäsäännöllisiä vuotoja on raportoitu 30 %:lla käyttäjistä. Nämä oireet voivat jatkua seuraaviin kuukautisiin asti, jotka voivat tulla myöhässä.

Yliherkkyysoireita, kuten turvotusta nielussa/kasvoilla ja ihoreaktioita, on raportoitu NorLevo-valmisteen käytön jälkeen.

Tromboembolisia tapahtumia on raportoitu valmisteen markkinoille saattamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi), Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Vakavia haittavaikutuksia ei ole raportoitu, kun on käytetty suuria annoksia suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita. Yliannostus voi aiheuttaa pahoinvointia ja kuukautisten kaltaista vuotoa. Spesifistä vastalääkettä ei ole, ja yliannostuksen hoito on oireenmukaista.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

## 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Jälkiehkäisy, ATC-koodi: G03AD01

### Vaikutusmekanismi

Ensisijainen vaikutusmekanismi on ovulaation esto ja/tai viivästyminen, joka on seurausta luteinisoivan hormonin (LH) erityksen huipun estymisestä. Levonorgestreeli häiritsee ovulaatioprosessia vain siinä tapauksessa, että sitä otetaan ennen kuin LH-erityksen kasvu alkaa. Levonorgestreelillä ei ole jälkiehkäisytehoa, jos sitä otetaan myöhemmin kierron aikana.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa levonorgestreelin käytön jälkeen vältettyjen raskauksien osuus vaihteli 52 %:sta (Glasier, 2010) 85 %:iin (Von Hertzen, 2002) odotettavissa olevista raskauksista. Teho näyttää heikenevän kun yhdynnän jälkeen kulunut aika pitenee.

Käytettävissä on vain vähän ja vahvistamatonta tietoa naisen suuren painon/painoindeksin (BMI:n) vaikutuksesta ehkäisytehoon. Kolmessa WHO:n tutkimuksessa ei todettu taipumusta tehon heikkenemiseen naisen painon/painoindeksin kasvaessa (taulukko 1), mutta kahdessa muussa tutkimuksessa (Creinin ym. 2006 ja Glasier ym. 2010) havaittiin ehkäisytehon heikentyvän, kun naisen paino/painoindeksi oli suurempi (taulukko 2). Molemmista meta-analyyseistä suljettiin pois jälkiehkäisy, joka otettiin yli 72 tuntia suojaamattoman yhdynnän jälkeen (eli levonorgestreelin myyntiluvasta poikkeava käyttö), sekä sellaisten naisten tiedot, joilla oli muitakin suojaamattomia yhdyntöjä. Tiedot lihavilla naisilla suoritetuista farmakokineettisistä tutkimuksista, ks. kohta 5.2.

Taulukko 1: Meta-analyysi kolmesta WHO-tutkimuksesta (von Hertzen ym. 1998 ja 2002; Dada ym. 2010)

Painoindeksi/BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Alipaino 0–18,5	Normaalipaino 18,5–25	Lievä lihavuus 25–30	Merkittävä lihavuus ≥ 30
N kaikki	600	3952	1051	256
N raskaudet	11	39	6	3
Raskauksien esiintyminen	1,83 %	0,99 %	0,57 %	1,17 %
Luottamusväli	0,92–3,26	0,70–1,35	0,21–1,24	0,24–3,39

Taulukko 2: Meta-analyysi tutkimuksista Creinin ym. 2006 ja Glasier ym. 2010

Painoindeksi/BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Alipaino 0–18,5	Normaalipaino 18,5–25	Lievä lihavuus 25–30	Merkittävä lihavuus ≥ 30
N kaikki	64	933	339	212
N raskaudet	1	9	8	11
Raskauksien esiintyminen	1,56 %	0,96 %	2,36 %	5,19 %
Luottamusväli	0,04–8,40	0,44–1,82	1,02–4,60	2,62–9,09

Normaaliala annosta käytettäessä levonorgestreeli ei todennäköisesti aiheuta merkittäviä muutoksia veren hyytymistekijöihin tai rasva- ja hiilihydraattineenvaihduntaan.

### Pediatriset potilaat

Prospektiivinen ei-kokeellinen tutkimus osoitti, että 305:stä levonorgestreeliä sisältävällä jälkiehkäisyvalmisteella hoidetusta naisesta 7 tuli raskaaksi, jolloin hoidon epäonnistumisen kokonaisprosentti oli 2,3 %. Hoidon epäonnistumisprosentti alle 18-vuotiailla naisilla (2,6 % tai 4/153) oli verrattavissa 18-vuotiaiden ja sitä vanhempien epäonnistumisprosenttiin (2,0 % tai 3/152).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Suun kautta otetun 1,5 mg:n annoksen jälkeen levonorgestreelin puoliintumisajan plasmassa on arvioitu olevan 43 tuntia. Levonorgestreelin huippupitoisuus plasmassa (noin 40 nmol/l) saavutetaan 3 tunnissa.

### Jakautuminen/biotransformaatio

Levonorgestreeli hydroksyloituu maksassa ja metaboliitit erittyvät glukuronidikonjugaatteina.

### Eliminaatio

Suun kautta otetun levonorgestreelin biologinen hyötyosuus on keskimäärin 100 %. Plasmassa se sitoutuu voimakkaasti sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG). Levonorgestreeli eliminoituu munuaisten (60–80 %) ja maksan (40–50 %) kautta.

### Farmakokinetiikka lihavilla naisilla

Eräässä farmakokineettisessä tutkimuksessa todettiin, että levonorgestreelin kokonaispitoisuus jää pienemmäksi ( $C_{\max}$  ja  $AUC_{0-24}$  noin 50 % pienemmät) lihavilla ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) kuin normaalipainoisilla ( $< 25 \text{ kg/m}^2$ ) naisilla (Praditpan et al., 2017). Toisessakin tutkimuksessa todettiin kokonaislevonorgestreelin  $C_{\max}$ -arvon jääneen noin 50 % pienemmäksi BMI:n mukaan lihavilla kuin normaalipainoisilla naisilla. Kun lihavien naisten annokset tuplattiin (3 mg), tämä näytti tuottavan sellaiset pitoisuudet plasmassa, jotka vastasivat normaalipainoisten naisten pitoisuuksia 1,5 mg:n levonorgestreeliannosten yhteydessä (Edelman et al., 2016). Näiden tietojen kliininen merkitys on epäselvä.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliiniset tiedot turvallisuusfarmakologiaa, toistuvan altistuksen toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenista potentiaalia koskevista konventionaalisista tutkimuksista eivät ole osoittaneet erityisiä haittoja ihmiselle sen lisäksi mitä muissa valmisteyhteenvedon kohdissa on jo mainittu. Eläinkokeissa suurten levonorgestreeliannosten on osoitettu aiheuttavan naispuolisten sikiöiden virilisaatiota.

Hiirillä tehdyssä prekliinisessä tutkimuksessa ei havaittu vaikutusta levonorgestreeliä saaneiden emojen jälkeläisten hedelmällisyyteen. Kahdessa tutkimuksessa tarkasteltiin levonorgestreelialtistuksen vaikutusta esialkioiden kehitykseen ennen kiinnittymistä kohtuun ja havaittiin, että levonorgestreeli ei aiheuta hedelmällisyyteen tai hiiren esialkioiden *in vitro* -kasvuun liittyviä haittavaikutuksia.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Povidoni  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

### 6.3 Kesto aika

5 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

1 tabletin PVC/PE/PVDC/alumiiniläpipainopakkaus  
Pakkauskoot ovat 1 tabletin pakkaus sekä 5, 10, 25 tai 50 tabletin pakkaukset vain sairaalakäyttöön.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

**LABORATOIRE HRA Pharma**  
200 avenue de Paris  
92320 CHATILLON, RANSKA

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

20803

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05.12.2005  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04.09.2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.09.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDELETS NAMN

NorLevo 1,5 mg tablett

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 1,5 mg levonorgestrel.

Hjälpämne med känd effekt: en tablett innehåller 90,90 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit, rund, bikonvex tablett med prägling ”NL 1.5” på ena sidan.

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Postkoital antikonception att användas inom 72 timmar efter oskyddat samlag, eller då någon preventiv-metod misslyckats.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Behandlingen kräver intag av en tablett. Metodens effektivitet är bättre ju tidigare efter det oskyddade samlaget som behandlingen påbörjas. Tabletten skall därför tas så snart som möjligt, helst inom 12 timmar, men inte mer än 72 timmar (3 dagar) efter oskyddat samlag.

För kvinnor som har använt enzyminducerande läkemedel under de senaste 4 veckorna och behöver ett akut preventivmedel rekommenderas användning av ett icke-hormonellt akut preventivmedel, d.v.s. kopparspiral; kvinnor som inte kan eller vill använda kopparspiral bör ta en dubbel dos levonorgestrel (d.v.s. 2 tabletter på samma gång) (se avsnitt 4.5).

NorLevo kan tas när som helst under menstruationscykeln.

Om kräkning inträffar inom 3 timmar efter tablettintag ska ytterligare 1 tablett tas omedelbart.

Efter postkoital antikonception rekommenderas användande av lokalt preventivmedel (kondom, pessar eller spermiedödande medel), tills nästa menstruationsperiod börjar. Användandet av NorLevo är inte oförenligt med fortsatt användning av vanliga p-piller.

##### *Pediatrik population*

Det finns ingen relevant användning för NorLevo hos barn i prepubertal ålder i indikationen postkoital antikonception.

##### Administreringsätt

Oral användning.

#### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.



#### 4.4 Varningar och försiktighetsmått

Postkoital antikonception är en **tillfällig** metod. Den skall aldrig ersätta vanligt preventivmedel. Postkoital antikonception förebygger inte alltid graviditet, speciellt om tidpunkten för det oskyddade samlaget är osäker. I händelse av osäkerhet (om mensblödningen är mer än 5 dagar försenad, eller om den väntade mensblödningen kommer i tid men är onormal, eller vid graviditetssymtom), skall graviditetstest utföras för att utesluta graviditet.

Om kvinnan har haft oskyddat samlag mer än 72 timmar tidigare i samma menstruationscykel, kan befruktning ha ägt rum. Behandling med NorLevo efter det andra samlaget kan därför vara utan preventiv effekt.

Begränsade och ofullständiga data tyder på att effekten av NorLevo kan vara reducerad vid högre kroppsvikt eller kroppsmasseindex BMI (se avsnitt 5.1). Akut-p-piller ska tas så snart som möjligt efter oskyddat samlag. Detta gäller alla kvinnor oavsett kroppsvikt och kroppsmasseindex (BMI).

Om graviditet inträffar efter behandling med NorLevo, bör risken för en extrauterin graviditet beaktas. Den absoluta risken för extrauterin graviditet är troligen låg eftersom NorLevo hämmar ovulation och befruktning. En extrauterin graviditet kan dock fortskrida trots att uterin blödning förekommit. NorLevo rekommenderas därför *inte* till patienter med risk för extrauterina graviditeter (patienter med anamnes på salpingiter, eller tidigare extrauterina graviditeter).

NorLevo rekommenderas inte till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion. Svåra malabsorptionssyndrom, såsom Crohns sjukdom, kan reducera effekten av NorLevo.

Fall av tromboemboliska händelser har rapporterats efter intag av NorLevo. Möjligheten av tromboemboliska händelser bör beaktas hos kvinnor med andra riskfaktorer för tromboembolier, speciellt tidigare liknande händelser hos patienten själv eller hennes familj.

Efter intag av NorLevo, är menstruationen vanligen av normal mängd, och kommer på den förväntade dagen. Den kan ibland komma några dagar tidigare eller senare än väntat.

Medicinsk konsultation rekommenderas för att initiera eller anpassa en vanlig preventivmetod. Om menstruationsblödningen uteblir i kommande tablettfria intervall efter användande av NorLevo, när p-piller används, skall graviditet uteslutas.

Upprepad användning inom samma menscykel rekommenderas inte, pga önskad hög hormon dos och risken för allvarlig rubbning av menscykeln. Kvinnor som söker upprepade gånger för postkoital antikonception skall rekommenderas långsiktig preventivmetod.

Användande av postkoital antikonception ersätter inte nödvändiga försiktighetsåtgärder mot sexuellt överförda sjukdomar.

Samtidig administrering av NorLevo 1,5mg och läkemedel som innehåller ulipristalacetat är inte rekommenderat (se avsnitt 4.5).

Detta läkemedel innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

##### *Kombinationer som bör tas i beaktande*

Samtidig användning av leverenzyminducerare, främst CYP3A4-enzyminducerare, ökar metabolismen av levonorgestrel. Samtidig administrering av efavirenz har konstaterats minska plasmanivåerna av levonorgestrel (AUC) med cirka 50 %.

Läkemedel som misstänks kunna minska plasmanivåerna av levonorgestrel på liknande sätt omfattar barbiturater (t.ex. primidon), fenytoin, karbamazepin, (traditionella) växtbaserade läkemedel som innehåller *Hypericum perforatum* (Johannesört), rifampicin, ritonavir, rifabutin och griseofulvin.

För kvinnor som har använt enzyminducerande läkemedel under de senaste 4 veckorna och behöver ett akut preventivmedel, bör användning av ett icke-hormonellt akut preventivmedel (d.v.s. kopparspiral) övervägas. För kvinnor som inte kan eller vill använda kopparspiral är en dubbel dos levonorgestrel (d.v.s. 3 000 mikrogram inom 72 timmar efter oskyddat samlag) ett alternativ, men denna specifika kombination (dubbel dos levonorgestrel under samtidig användning av en enzyminducerare) har inte studerats.

Läkemedel som innehåller levonorgestrel kan öka risken för ciklosporintoxicitet på grund av eventuell hämning av ciklosporinmetabolismen.

Ulipristalacetat är en modulator för progesteronreceptorn som kan interagera med NorLevos effekt på progesteron. Därför rekommenderas inte samtidig användning av levonorgestrel och läkemedel som innehåller ulipristalacetat.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### *Graviditet*

Detta läkemedel kan inte avbryta en pågående graviditet. Om denna antikonceptionsmetod inte lyckas och graviditet utvecklas, indikerar epidemiologiska studier att gestagen inte framkallar fosterskador. Konsekvenserna för ett foster är okända efter intag av högre doser än 1,5 mg levonorgestrel.

##### *Amning*

Levonorgestrel går över i bröstmjölk. Det föreslås därför att amning bör ske innan NorLevo tabletten intas, och att man undviker att amma de närmaste 8 timmarna efter intaget.

##### *Fertilitet*

En snabb återgång till fertilitet är trolig efter användning av NorLevo för postkoital antikonception. För fortsatt skydd mot graviditet ska därför annan preventivmetod fortsatt användas eller inledas så fort som möjligt efter användning av NorLevo.

Klinisk erfarenhet av levonorgestrel visar inga effekter på fertiliteten hos människa. På samma sätt visar ickekliniska studier inga negativa effekter på djur (se avsnitt 5.3).

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier beträffande effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har rapporterats. Om kvinnor upplever trötthet och yrsel efter intag av NorLevo ska de dock inte framföra fordon och använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

Följande tabell visar biverkningsfrekvensen rapporterad i kliniska studier\* efter intag av 1,5 mg levonorgestrel.

Organsystem	Biverkningsfrekvens	
	Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )	Vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ )
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Huvudvärk	
Magtarmkanalen	Illamående Buksmärta	Diarré <sup>1</sup> Kräkning
Reproduktionsorgan och	Smärta i livmodern	

bröstkörtel	Ömhet i bröstet Försenad menstruation <sup>4</sup> Kraftiga menstruationer <sup>2</sup> Blödning <sup>1</sup>	Dysmenorré <sup>3</sup>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet <sup>1</sup>	

\* Studie 1 (n=544): Contraception, 2002, 66, 269-273

\* Studie 2 (n=1359): Lancet, 2002, 360: 1803-10

\* Studie 3 (n=1117): Lancet, 2010, 375: 555-62

\* Studie 4 (n=840): Obstetrics and Gynecology 2006; 108: 1098-1097

<sup>1</sup> Ej registrerat i studie 1

<sup>2</sup> Ej registrerat i studie 2

<sup>3</sup> Ej registrerat i studie 1 eller 2

<sup>4</sup> Försening definierat som mer än 7 dagar.

Dessa biverkningar försvinner vanligtvis inom 48 timmar efter intag av NorLevo. Ömhet i bröstet, små blödningar och oregelbundna blödningar har rapporterats hos upp till 30% av patienterna och kan pågå till nästa menstruationsperiod, vilken kan vara försenad.

Överkänslighetsreaktioner i form av svullnad av svalg/ansikte och hudreaktioner har rapporterats efter intag av NorLevo.

Fall av tromboemboliska händelser har rapporterats efter godkännande för försäljning (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt (se detaljer nedan). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Inga allvarliga effekter har rapporterats efter akut intag av höga doser p-piller. Överdoser kan orsaka illamående och utsättningsblödning kan förekomma. Det finns ingen antidot och behandlingen skall vara symtomatisk.

## 5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Akuta preventivmedel, levonorgestrel, ATC-kod: G03AD01

#### Verkningsmekanism

Den primära verkningsmekanism är blockering och/eller fördröjd ovulation genom hämning av luteiniseringshormontoppen som befrämjar ovulationen. Levonorgestrel interfererar med ovulationsprocessen endast om det administreras före ökningen av luteiniseringshormon. Levonorgestrel har ingen akut antikonceptionell effekt vid administrering senare i cykeln.

#### Klinisk effekt och säkerhet

I kliniska prövningar har intag av levonorgestrel visats förhindra 52% (Glasier, 2010) till 85% (von Hertzen, 2002) av antalet förväntade graviditeter. Effekten förefaller att minska med tiden efter samlaget.

Det finns begränsade och ofullständiga data om hur hög kroppsvikt/högt BMI påverkar den antikonceptionella effekten. I tre WHO-studier observerades ingen trend som tydde på reducerad effekt med ökande kroppsvikt/BMI (se tabell 1), medan två andra studier (Creinin et al., 2006 och Glasier et al., 2010) visade på reducerad antikonceptionell effekt med ökande kroppsvikt eller BMI (se tabell 2). I båda dessa metaanalyser uteslöts intag senare än 72 timmar efter oskyddat samlag (d.v.s. användning av levonorgestrel som inte följer anvisningarna) samt kvinnor som hade ytterligare oskyddade samlag. För farmakokinetiska studier hos överviktiga kvinnor, se avsnitt 5.2.

**Tabell 1: Metaanalys av tre WHO-studier (von Hertzen et al., 1998 och 2002; Dada et al., 2010)**

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Undervikt 0–18,5	Normalvikt 18,5–25	Övervikt 25–30	Fetma ≥ 30
N totalt	600	3 952	1 051	256
N graviditeter	11	39	6	3
Graviditets- frekvens	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%
Konfidensintervall	0,92–3,26	0,70–1,35	0,21–1,24	0,24–3,39

**Tabell 2: Metaanalys av studier av Creinin et al., 2006 och Glasier et al., 2010**

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Undervikt 0–18,5	Normalvikt 18,5–25	Övervikt 25–30	Fetma ≥ 30
N totalt	64	933	339	212
N graviditeter	1	9	8	11
Graviditets- frekvens	1,56%	0,96%	2,36%	5,19%
Konfidensintervall	0,04–8,40	0,44–1,82	1,02–4,60	2,62–9,09

Levonorgestrel påverkar vid den rekommenderade doseringen inte blodets koagulationsfaktorer, eller metabolismen av lipider och kolhydrater.

#### Pediatrisk population

En prospektiv observationsstudie visade att av 305 behandlingar med levonorgestreltabletter för postkoital antikonception blev sju kvinnor gravida, vilket motsvarar en total sviktandel på 2,3 %. Sviktandelen hos kvinnor under 18 år (2,6 % eller 4/153) var jämförbar med sviktandelen hos kvinnor 18 år och äldre (2,0 % eller 3/152).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Efter oral administration av 1,5 mg levonorgestrel, är halveringstiden i plasma uppskattad till 43 timmar. Maximal plasmakoncentration av levonorgestrel (40 nanomol/l) uppnås inom 3 timmar.

### Distribution/Metabolism

Levonorgestrel hydroxyleras i levern, och metaboliterna utsöndras som glukuronid-konjugat.

### Eliminering

Biotillgängligheten av oralt administrerat levonorgestrel är cirka 100%. I plasma är levonorgestrel starkt bundet till SHBG. Levonorgestrel elimineras via njurarna (60%-80%) och via levern (40%-50%).

### Farmakokinetik hos överviktiga kvinnor

En farmakokinetisk studie visade att den totala levonorgestrelkoncentrationen minskade hos överviktiga kvinnor (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) (cirka 50% minskning av  $C_{\max}$  och  $AUC_{0-24}$ ) jämfört med kvinnor med normalt BMI (<25 kg/m<sup>2</sup>) (Praditpan et al., 2017). En annan studie rapporterade också en minskning av den totala levonorgestrel  $C_{\max}$  med cirka 50% mellan överviktiga kvinnor och kvinnor med normalt BMI, medan en fördubbling av dosen (3 mg) hos överviktiga kvinnor visades ge en plasmakoncentration liknande den som observerades hos kvinnor med normalt BMI och som fick 1,5 mg levonorgestrel (Edelman et al., 2016). Den kliniska relevansen av dessa data är oklar.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Icke-kliniska data påvisar inte några särskilda risker för människa baserat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, utöver vad som redan beaktats i produktresumén. Djurstudier med levonorgestrel har visat på en maskulinisering av kvinnliga foster vid höga doser.

Prekliniska studier på möss visade ingen effekt på fertilitet hos avkomman till behandlade honor. Två studier av effekterna på utvecklingen av preembryon före implantation, visade att levonorgestrel inte hade några negativa effekter på fertilisering eller på tillväxten av mus-preembryon *in vitro*.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat  
Majsstärkelse  
Povidon  
Kiseldioxid kolloidal vattenfri  
Magnesiumstearat.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvara blistret i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PE/PVDC/aluminium-blisterkarta om 1 tablett.  
Förpackningsstorlekar med 1 tablett, samt förpackning med 5, 10, 25 eller 50 tabletter för sjukhusbruk.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

**7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Laboratoire HRA Pharma  
200 avenue de Paris  
92320 CHATILLON  
Frankrike

**8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

20803

**9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 05.12.2005  
Datum för den senaste förnyelsen: 04.09.2009

**10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

10.09.2021