

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levonorgestrel Xiromed 1,5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1,5 mg levonorgestrel.

Hulpstof met bekend effect: 43,3 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Levonorgestrel Xiromed 1,5 mg is een ronde en witte tablet, met een diameter van ongeveer 6 mm en de markering "C" aan één zijde en "1" aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Noodanticonceptie binnen 72 uur na onbeschermd geslachtsgemeenschap of falen van een anticonceptiemethode.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Eén tablet dient zo snel mogelijk ingenomen te worden, bij voorkeur binnen 12 uur en niet later dan 72 uur na onbeschermd geslachtsgemeenschap (zie rubriek 5.1).

Wanneer er binnen drie uur na het innemen van de tablet wordt gebraakt, dient onmiddellijk nog een tablet te worden ingenomen.

Vrouwen die in de afgelopen 4 weken enzym-inducerende geneesmiddelen hebben gebruikt én noodanticonceptie nodig hebben, wordt aanbevolen om niet-hormonale noodanticonceptie te gebruiken, zoals een Cu-IUD. Vrouwen die geen Cu-IUD kunnen of willen gebruiken, wordt aanbevolen een dubbele dosis van levonorgestrel (= 2 tabletten tegelijk) in te nemen (zie rubriek 4.5).

Levonorgestrel Xiromed 1,5 mg kan op elk moment tijdens de menstruele cyclus worden ingenomen, tenzij menstruele bloeding te laat is.

Na gebruik van noodanticonceptie wordt geadviseerd een plaatselijke barrièremethode (bijv. condoom, baarmoederring, zaaddodend middel, pessarium) te gebruiken tot de volgende menstruatie begint. Het gebruik van Levonorgestrel Xiromed 1,5 mg is geen contra-indicatie voor het doorgaan met de normale hormonale anticonceptie.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Levonorgestrel Xiromed 1,5 mg bij kinderen in de prepuberale leeftijd voor de indicatie noodanticonceptie.

Wijze van toediening

Voor orale toediening.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Noodanticonceptie is een incidentele methode. Het mag in geen geval een normale anticonceptiemethode vervangen.

Noodanticonceptie voorkomt niet in alle gevallen een zwangerschap. Wanneer er onzekerheid bestaat over het tijdstip van de onbeschermdе gemeenschap of wanneer de vrouw meer dan 72 uur eerder in dezelfde menstruele cyclus gemeenschap heeft gehad, kan conceptie hebben plaatsgevonden.

Behandeling met levonorgestrel na een tweede keer gemeenschap te hebben gehad kan daarom ineffectief zijn bij het voorkomen van zwangerschap. Wanneer de menstruatie meer dan 5 dagen te laat is of abnormale bloeding optreedt op de verwachte menstruatiedatum of om enige andere reden het vermoeden van een zwangerschap bestaat, dient zwangerschap uitgesloten te worden.

Wanneer zwangerschap optreedt na behandeling met Levonorgestrel Xiromed 1,5 mg tablet, dient de mogelijkheid van een ectopische zwangerschap te worden overwogen. Het absolute risico op een ectopische zwangerschap is waarschijnlijk laag, aangezien levonorgestrel ovulatie en bevruchting voorkomt. Een ectopische zwangerschap kan zich ondanks het optreden van een uteriene bloeding verder ontwikkelen.

Om die reden wordt levonorgestrel niet aanbevolen voor patiënten met risico op een ectopische zwangerschap (voorgeschiedenis van salpingitis of van een ectopische zwangerschap).

Levonorgestrel wordt afgeraden bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis.

Ernstige malabsorptiesyndromen, zoals de ziekte van Crohn, kunnen de werkzaamheid van levonorgestrel verminderen.

Na het innemen van Levonorgestrel Xiromed 1,5 mg tablet zijn de menstruaties gewoonlijk normaal en treden op de verwachte datum op. Zij kunnen soms een paar dagen eerder of later dan verwacht optreden. Vrouwen moeten worden geadviseerd een afspraak met een arts te maken om een normale anticonceptiemethode te starten of voort te zetten. Wanneer er na het gebruik van levonorgestrel gedurende de volgende pilvrije periode geen onttrekkingsbloeding optreedt na normale hormonale anticonceptie, dient zwangerschap uitgesloten te worden.

Herhaalde toediening binnen een menstruele cyclus wordt in verband met de kans op verstoring van de cyclus afgeraden.

Beperkte en niet-overtuigende gegevens suggereren dat de werkzaamheid van Levonorgestrel Xiromed 1,5 mg tablet verminderd zou kunnen zijn bij toenemend lichaamsgewicht of toenemende body mass index (BMI) (zie rubrieken 5.1 en 5.2). Alle vrouwen moeten zo snel mogelijk na onbeschermdе gemeenschap noodanticonceptie innemen, ongeacht het lichaamsgewicht of de BMI van de vrouw.

Levonorgestrel is niet zo effectief als een conventionele standaardanticonceptiemethode en is alleen geschikt als noodmaatregel. Vrouwen die vaker noodanticonceptiekuren nodig hebben dient men te adviseren lange termijn-anticonceptiemethoden te overwegen.

Het gebruik van noodanticonceptie is geen vervanging voor de noodzakelijke voorzorgsmaatregelen tegen seksueel overdraagbare aandoeningen.

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het metabolisme van levonorgestrel wordt versterkt door gelijktijdig gebruik van leverenzyminducerende stoffen en vooral van CYP3A4-enzyminductoren. Het is gebleken dat gelijktijdige toediening van efavirenz de plasmaconcentraties van levonorgestrel (AUC) met ongeveer 50% verlaagt.

Geneesmiddelen die vermoedelijk de plasmaspiegels van levonorgestrel op een soortgelijke manier kunnen verlagen zijn onder meer barbituraten (inclusief primidon), fenytoïne, carbamazepine, kruidenmiddelen die *Hypericum perforatum* (Sint-Janskruid) bevatten, rifampicine, ritonavir, rifabutine, en griseofulvine.

Voor vrouwen die in de afgelopen 4 weken enzyminducerende geneesmiddelen hebben gebruikt én noodanticonceptie nodig hebben, moet het gebruik van niet-hormonale noodanticonceptie (i.e. een Cu-IUD) overwogen worden. Voor vrouwen die geen Cu-IUD willen of kunnen gebruiken, is inname van een dubbele dosis van levonorgestrel (=3000 µg binnen 72 uur na de onbeschermdе betrekkingen- dit zijn 2 tabletten) een optie, hoewel deze specifieke combinatie (een dubbele dosis van levonorgestrel bij gelijktijdig gebruik van een enzyminductor) niet onderzocht is.

Geneesmiddelen die levonorgestrel bevatten, kunnen het risico op ciclosporinetoxiciteit verhogen als gevolg van mogelijke remming van het ciclosporinemetabolisme.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Levonorgestrel Xiromed 1,5 mg mag niet aan zwangere vrouwen worden gegeven. Het zal een zwangerschap niet afbreken. In het geval van een voortgezette zwangerschap wijzen de beperkte epidemiologische gegevens niet op nadelige gevolgen voor de foetus, maar er zijn geen klinische gegevens over de mogelijke consequenties bij gebruik van doses van meer dan 1,5 mg levonorgestrel (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Levonorgestrel wordt uitgescheiden in moedermelk. Mogelijke blootstelling van een baby aan levonorgestrel kan worden verminderd wanneer de vrouw die borstvoeding geeft de tablet onmiddellijk na het geven van borstvoeding inneemt en na inname van levonorgestrel het geven van borstvoeding minimaal 8 uur vermijdt.

Vruchtbaarheid

Levonorgestrel verhoogt de kans op cyclusverstoringen, wat soms kan leiden tot een eerdere of latere ovulatiedatum, resulterend in een andere vruchtbaarheidsdatum. Hoewel er geen vruchtbaarheidsgegevens op de lange termijn bekend zijn, wordt na inname van levonorgestrel noodanticonceptie een snelle terugkeer van de vruchtbaarheid verwacht. Om die reden moet de reguliere anticonceptie worden voortgezet of zo snel mogelijk na gebruik van levonorgestrel noodanticonceptie worden gestart.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De vaakst gemelde bijwerking was misselijkheid.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie van de bijwerkingen	
	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid Pijn in de onderbuik	Diarree Braken
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Bloeding niet gerelateerd aan menstruatie*	Menstruatie meer dan 7 dagen over tijd ** Onregelmatige menstruatie Gevoelige borsten
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	

*Bloedingspatronen kunnen tijdelijk verstoord zijn, maar de meeste vrouwen zullen hun volgende menstruatie binnen 5-7 dagen voor of na de verwachte dag krijgen.

**Wanneer de volgende menstruatie meer dan 5 dagen te laat is, dient zwangerschap uitgesloten te worden.

Vanuit post-marketing bewaking zijn bovendien de volgende bijwerkingen gemeld:

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer zelden ($< 1/10.000$): buikpijn

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zelden ($< 1/10.000$): huiduitslag, urticaria, pruritus

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zelden ($< 1/10.000$): pijn in het bekkengebied, dysmenorroe

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer zelden ($< 1/10.000$): oedeem van het gezicht

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen ernstige bijwerkingen gemeld na acute inname van grote doses orale anticonceptiva. Overdosering kan misselijkheid veroorzaken en mogelijk kan er een onttrekkingsbloeding optreden. Er zijn geen specifieke antidota en de behandeling dient symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geslachtshormonen en modulators van het genitale stelsel, noodanticonceptiva.

ATC-code: G03AD01

Werkingsmechanisme

Met het aanbevolen regime schijnt levonorgestrel voornamelijk te werken door ovulatie en fertilisatie te voorkomen wanneer gedurende de pre-ovulatiefase gemeenschap heeft plaatsgehad, op het moment waarop de waarschijnlijkheid van fertilisatie het grootst is. Levonorgestrel is niet effectief nadat het implantatieproces is begonnen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Resultaten van een gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek uit 2001 (Lancet 2002; 360: 1803-1810) hebben aangetoond dat een enkele dosis van 1500 microgram levonorgestrel (ingenomen binnen 72 uur na onbeschermd seks) 84% van verwachte zwangerschappen heeft voorkomen (vergeleken met 79% bij inname van de twee tabletten van 750 microgram met een tussenpoos van 12 uur).

Er zijn beperkte en niet-overtuigende gegevens over het effect van een hoog lichaamsgewicht/hoge BMI op de anticonceptieve werkzaamheid. In drie onderzoeken van de WHO werd geen trend voor een verminderde werkzaamheid bij een toenemend lichaamsgewicht/toenemende BMI waargenomen (Tabel 1), terwijl in de twee andere onderzoeken (Creinin et al., 2006 en Glasier et al., 2010) een verminderde anticonceptieve werkzaamheid werd waargenomen bij een toenemend lichaamsgewicht of toenemende BMI (Tabel 2). In beide meta-analyses werd inname later dan 72 uur na onbeschermd gemeenschap (d.w.z. off-label gebruik van levonorgestrel) en vrouwen die vaker onbeschermd gemeenschap hadden uitgesloten (voor farmacokinetische studies bij vrouwen met obesitas, zie rubriek 5.2).

Tabel 1: Meta-analyse op drie onderzoeken van de WHO (Von Hertzen et al., 1998 en 2002; Dada et al., 2010)

BMI (kg/m ²)	Ondergewicht 0-18,5	Normaal 18,5-25	Overgewicht 25-30	Obesitas ≥30
N totaal	600	3952	1051	256
N zwangerschappen	11	39	6	3
Zwangerschapspercentage	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%
Betrouwbaarheidsinterval	0,92-3,26	0,70-1,35	0,21-1,24	0,24-3,39

Tabel 2: Meta-analyse op onderzoeken van Creinin et al., 2006 en Glasier et al., 2010

BMI (kg/m ²)	Ondergewicht 0-18,5	Normaal 18,5-25	Overgewicht 25-30	Obesitas ≥30
N totaal	64	933	339	212
N zwangerschappen	1	9	8	11
Zwangerschapspercentage	1,56%	0,96%	2,36%	5,19%
Betrouwbaarheidsinterval	0,04-8,40	0,44-1,82	1,02-4,60	2,62-9,09

Bij het aanbevolen regime zal levonorgestrel naar verwachting geen significante modificatie van bloedstollingsfactoren en lipiden- en koolhydraatmetabolisme veroorzaken.

Pediatrische populatie

Een prospectieve observationele studie toonde aan dat van de 305 behandelingen met levonorgestrel tabletten als noodanticonceptiemiddel, zeven vrouwen zwanger raakten; dit resulteerde in een totaal faalpercentage van 2,3%. Het percentage falende behandelingen bij vrouwen jonger dan 18 jaar (2,6% of 4/153) was vergelijkbaar met het faalpercentage bij vrouwen van 18 jaar en ouder (2,0% of 3/152).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Oraal toegediend levonorgestrel wordt snel en nagenoeg volledig geabsorbeerd.

De absolute biologische beschikbaarheid van levonorgestrel werd bepaald op bijna 100% van de toegediende dosis.

De resultaten van een farmacokinetisch onderzoek bij 16 gezonde vrouwen lieten zien dat na inname van één Levonorgestrel Xiromed 1,5 mg tablet de maximale serumspiegels van levonorgestrel van 18,5 ng/ml na 2 uur werden gevonden.

Distributie

Levonorgestrel wordt gebonden aan serumalbumine en geslachtshormoonbindend globuline (GHBG). Slechts ongeveer 1,5% van de totale serumspiegels is aanwezig als vrije steroïde, maar 65% worden specifiek gebonden aan GHBG. Ongeveer 0,1% van de maternale dosis kan via de melk worden doorgegeven aan een baby die borstvoeding krijgt.

Biotransformatie

De biotransformatie volgt de bekende wegen van steroïdenmetabolisme, het levonorgestrel wordt gehydroxyleerd door leverenzymen, voornamelijk door CYP3A4, en de metabolieten worden uitgescheiden na glucuronidering door leverglucuronidase-enzymen (zie rubriek 4.5).

Er zijn geen farmacologisch actieve metabolieten bekend.

Eliminatie

Na het bereiken van de maximale serumspiegels, nam de concentratie van levonorgestrel af met een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 26 uur.

Levonorgestrel wordt niet in onveranderde vorm, maar als metabolieten uitgescheiden.

Levonorgestrelmetabolieten worden in ongeveer gelijke proporties uitgescheiden in urine en feces.

Farmacokinetiek bij vrouwen met obesitas ($BMI \geq 30 \text{ kg / m}^2$)

Een farmacokinetische studie toonde aan dat bij vrouwen met obesitas ($BMI \geq 30 \text{ kg / m}^2$) de totale levonorgestrelconcentraties verlaagd zijn (ongeveer 50% afname van $C_{\max}$ en AUC_{0-24}) in vergelijking met vrouwen met een normale BMI ($BMI < 25 \text{ kg / m}^2$) (Praditpan et al., 2017). Een andere studie toonde ook een ongeveer 50% afname van totaal levonorgestrel $C_{\max}$ tussen vrouwen met obesitas en vrouwen met een normale BMI, terwijl een dubbele dosering (3 mg) bij vrouwen met obesitas plasmaconcentratiespiegels leek op te leveren die vergelijkbaar zijn met de spiegels gezien bij vrouwen met een normale BMI die 1,5 mg levonorgestrel kregen (Edelman et al., 2016). De klinische relevantie van deze gegevens is onduidelijk.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dierproeven met levonorgestrel hebben bij hoge doses virilisatie van vrouwelijke foetussen aangetoond. Niet-klinische gegevens tonen geen speciaal gevaar voor mensen op basis van gebruikelijke studies betreffende de veiligheidsfarmacologie, mogelijke herhaalde-dosistoxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit naast de informatie in een andere rubriek van de samenvatting van de productkenmerken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Poloxameer 188
Croscarmellosematrium
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakking.

Elke doosje bevat 1 blisterverpakking met 1 tablet.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 111879

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 april 2014
Datum van laatste verlenging: 28 oktober 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.6, 5.1, 5.2 en 5.3; 4 juni 2020