

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Isteranda 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

Isteranda 1,5 mg is een ronde, witte tablet met een diameter van ongeveer 6 mm en gemarkeerd met "C" aan de ene kant van de tablet en "1" aan de andere kant.

## **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 maar 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).

Isteranda 1,5 mg kan op elk moment tijdens de menstruatiecyclus worden ingenomen, tenzij de menstruele bloeding te laat is.

Na gebruik van noodanticonceptie wordt geadviseerd een lokale barrièremethode (bijv. condoom, baarmoederring, spermadodend middel, cervixkapje) te gebruiken tot de volgende menstruatie begint.

Het gebruik van levonorgestrel is geen contra-indicatie voor het doorgaan met de normale hormonale anticonceptie.

#### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van Isteranda 1,5 mg bij meisjes in de pre-puberale leeftijd (vóór de menarche) voor de indicatie noodanticonceptie.

### **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. Als er onzekerheid bestaat over het tijdstip van de onbeschermdede gemeenschap of als de vrouw meer dan 72 uur eerder in dezelfde menstruatiecyclus onbeschermdede gemeenschap heeft gehad, kan conceptie hebben plaatsgevonden. Behandeling met levonorgestrel na voor de 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.

**Als zwangerschap optreedt na behandeling met Isteranda 1,5 mg, 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 Isteranda 1,5 mg niet aanbevolen voor patiënten met risico op een ectopische zwangerschap (voorgeschiedenis van salpingitis of van een ectopische zwangerschap).

Isteranda 1,5 mg wordt afgeraden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

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

Na inname van Isteranda 1,5 mg zal de menstruatie gewoonlijk normaal zijn en op de verwachte datum optreden. Soms kan dit echter een paar dagen eerder of later zijn. Vrouwen moeten worden geadviseerd een medische afspraak te maken om een reguliere anticonceptiemethode te starten of voort te zetten. Wanneer er na het gebruik van levonorgestrel gedurende de volgende pilvrije periode geen onttrekkingsbloeding optreedt na reguliere hormonale anticonceptie, dient zwangerschap uitgesloten te worden.

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

Levonorgestrel mg is niet zo effectief als een conventionele reguliere anticonceptiemethode en is alleen geschikt als noodmaatregel. Vrouwen die vaker noodanticonceptiekuren nodig hebben, dient men te adviseren langetermijn-anticonceptiemethoden te overwegen.

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

Beperkte en niet-overtuigende gegevens suggereren dat de werkzaamheid van levonorgestrel verminderd zou kunnen zijn bij toenemend lichaamsgewicht of toenemende body mass index (BMI) (zie rubriek 5.1). Alle vrouwen moeten zo snel mogelijk na onbeschermd gemeenschap noodanticonceptie innemen, ongeacht het lichaamsgewicht of de BMI van de vrouw.

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

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

#### **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-enzym inducers. 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 onbeschermd betrekkingen) een optie, hoewel die specifieke combinatie (een dubbele dosis van levonorgestrel bij gelijktijdig gebruik van een enzyminducer) 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

Isteranda 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 borstvoedende vrouw de tablet onmiddellijk na het voeden inneemt en tenminste 8 uur na inname van Isteranda 1,5 mg geen borstvoeding geeft.

#### Vruchtbaarheid

Levonorgestrel vergroot de mogelijkheid op cyclus stoornissen, welke in sommige gevallen kunnen leiden tot een vroegere of latere ovulatie datum, resulterend in een gewijzigde vruchtbare periode. Hoewel er geen data beschikbaar zijn over de vruchtbaarheid op de lange termijn, is de verwachting dat de vrouw snel weer vruchtbaar is. Om deze reden moet er zo snel mogelijk, na het gebruik van levonorgestrel noodanticonceptie, doorgedaan of gestart worden met de reguliere anticonceptie.

#### **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 Medra 14.1	Frequentie van de bijwerkingen	
	<b>Ze</b> er vaak ( $\geq 1/10$ )	<b>V</b> aak ( $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ )
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn	Duizeligheid
<b>Maagdarms</b> telselaandoeningen	Misselijkheid Pijn in de onderbuik	Diarree Braken
<b>Voortplantings</b> stelsel- en <b>borsta</b> andoeningen	Bloeding niet gerelateerd aan menstruatie*	Menstruatie meer dan 7 dagen over tijd ** Onregelmatige menstruatie Gevoelige borsten
<b>Algemene</b> aandoeningen en <b>toedienings</b> plaatsstoornissen	Vermoeidheid	

\*Bloedingspatronen kunnen tijdelijk verstoord zijn, maar de meeste vrouwen zullen hun volgende menstruatie binnen 7 dagen voor of na de verwachte tijd 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:

*Maagdarms*telselaandoeningen

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

*Huid- en onderhuida*andoeningen

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

*Voortplantings*stelsel- en *borsta*andoeningen

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

*Algemene* aandoeningen en *toedienings*plaatsstoornissen

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](http://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 er kan 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

De exacte werkingswijze van levonorgestrel is niet bekend. Bij de aanbevolen dosis lijkt levonorgestrel voornamelijk te werken door ovulatie en fertilisatie te voorkomen wanneer gemeenschap heeft plaatsgehad gedurende de pre-ovulatiefase, op het moment dat de kans op fertilisatie het grootst is. Het kan ook endometriumveranderingen veroorzaken die implantatie moeilijker maken. Levonorgestrel is niet effectief als het implantatieproces eenmaal is begonnen.

##### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

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.

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

<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Ondergewicht 0 – 18,5</b>	<b>Normaal 18,5 – 25</b>	<b>Overgewicht 25 – 30</b>	<b>Obesitas ≥ 30</b>
<b>N totaal</b>	600	3952	1051	256
<b>N zwangerschappen</b>	11	39	6	3
<b>Zwangerschapspercentage</b>	1,83 %	0,99 %	0,57 %	1,17 %
<b>Betrouwbaarheidsinterval</b>	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

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

#### *Adolescente populatie*

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Oraal toegediend levonorgestrel wordt snel en praktisch volledig geabsorbeerd.

### Distributie

Bij inname van één tablet Isteranda 1,5 mg werden na 2 uur maximale levonorgestrelserumspiegels van 18,5 ng/ml bereikt. Na het bereiken van de maximale serumspiegels, nam de concentratie van levonorgestrel af met een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 26 uur.

### Biotransformatie

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

### Eliminatie

Levonorgestrelmetabolieten worden in praktisch gelijke proporties uitgescheiden in de urine en de feces. De biotransformatie volgt de bekende wegen van steroïdenmetabolisme, dwz. dat het levonorgestrel wordt gehydroxyleerd in de lever en de metabolieten worden uitgescheiden als glucuronideconjugaten. Er zijn geen farmacologisch actieve metabolieten bekend. 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.

Er is vastgesteld dat de absolute biologische beschikbaarheid van levonorgestrel bijna 100% van de toegediende dosis is.

Ongeveer 0,1% van de moederdosis kan via de melk worden doorgegeven aan een baby die borstvoeding krijgt.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Dierproeven hebben bij hoge doses virilisatie van vrouwelijke foetussen laten zien. Niet-klinische gegevens van conventionele studies naar chronische toxiciteit, mutageniteit en carcinogeniteit hebben geen speciaal gevaar voor mensen aangetoond buiten de informatie ingesloten in andere rubrieken van deze samenvatting van de productkenmerken.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Microkristallijne cellulose  
Lactosemonohydraat  
Poloxameer 188  
Croscarmellose natrium  
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/PVDV/aluminium blisterverpakking

Elke doosje bevat 1 blisterverpakking met 1 tablet.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

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

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

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29  
1315 RC Almere  
Nederland

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 111889

**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: 25 oktober 2018

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024