

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levonorgestrel 1,5 mg Focus, 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

Tabletten.

Levonorgestrel 1,5 mg Focus 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 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 1,5 mg Focus 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 1,5 mg Focus is geen contra-indicatie voor het doorgaan met de normale hormonale anticonceptie.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Levonorgestrel 1,5 mg Focus 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. 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 1,5 mg Focus 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 Levonorgestrel 1,5 mg Focus, dient de mogelijkheid van een ectopische zwangerschap te worden overwogen. Het absolute risico op een ectopische zwangerschap is waarschijnlijk laag, aangezien Levonorgestrel 1,5 mg Focus ovulatie en bevruchting voorkomt. Een ectopische zwangerschap kan zich ondanks het optreden van een uteriene bloeding verder ontwikkelen. Om die reden wordt Levonorgestrel 1,5 mg Focus niet aanbevolen voor patiënten met risico op een ectopische zwangerschap (voorgeschiedenis van salpingitis of van een ectopische zwangerschap).

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

Ernstige malabsorptiesyndromen, zoals de ziekte van Crohn, kunnen de werkzaamheid van Levonorgestrel 1,5 mg Focus verminderen.

Na het innemen van Levonorgestrel 1,5 mg Focus zal de menstruatie gewoonlijk normaal zijn en op de verwachte datum optreden. 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 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.

Beperkte en niet-overtuigende gegevens suggereren dat de werkzaamheid van Levonorgestrel 1,5 mg Focus 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 onbeschermdede gemeenschap noodanticonceptie innemen, ongeacht het lichaamsgewicht of de BMI van de vrouw.

Levonorgestrel 1,5 mg Focus is niet zo effectief als conventionele standaardanticonceptiemethoden 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.

Levonorgestrel 1,5 mg Focus bevat lactose en natrium

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp 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

Levonorgestrel 1,5 mg Focus 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 moeder de tablet onmiddellijk na het voeden inneemt en na inname van Levonorgestrel 1,5 mg Focus het geven van borstvoeding minimaal 8 uur vermijdt.

Vruchtbaarheid

Levonorgestrel verhoogt de kans op cyclusverstoringen, wat soms kan leiden tot een eerdere of latere ovulatie datum, 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 volgens	Frequentie van de bijwerkingen	
	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid
Maagdarmstelselaandoeningen	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:

Maagdarmstelselaandoeningen

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 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 de gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studies die in 1998, 2001 en 2010 werden uitgevoerd, hebben aangetoond dat 1500 microgram levonorgestrel (ingenomen binnen 72 uur na onbeschermd seks) respectievelijk 85%, 84%, 97% van verwachte zwangerschappen heeft voorkomen.

Het zwangerschapspercentage (aantal waargenomen zwangerschappen bij vrouwen die noodanticonceptie gebruiken op het totaal aantal vrouwen die noodanticonceptie gebruiken) bedroeg respectievelijk 1,1%, 1,34% en 0,32%. De vermijdbare fractie bleek af te nemen en de zwangerschapspercentages bleken toe te nemen met het tijdstip van start van de behandeling na onbeschermd geslachtsgemeenschap. De hoogste werkzaamheid wordt bereikt wanneer noodanticonceptie wordt genomen binnen 24 uur na geslachtsgemeenschap. Werkzaamheid lijkt af te nemen met de tijd die verstrijkt na onbeschermd geslachtsgemeenschap.

Een meta-analyse van drie WHO onderzoeken (Von Hertzen et al., 1998 en 2002; Dada et al., 2010) heeft aangetoond dat het zwangerschapspercentage van levonorgestrel 1,01% (59/5 863) bedraagt (vergeleken met een verwacht zwangerschapspercentage van ongeveer 8% bij afwezigheid van noodanticonceptie), zie tabel 1.

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

	Levonorgestrel dosis	Vertraging in behandeling in dagen	Vermijdbare fractie (95% BI)*	Zwangerschapspercentage
Von Hertzen, 1998	0,75 mg (twee dosissen met een tussenpoos van 12 uur ingenomen)	Dag 1 (\leq 24 u)	95 %	0,4 %
		Dag 2 (25-48 u)	85 %	1,2 %
		Dag 3 (49-72 u)	58 %	2,7 %
		Alle vrouwen	85 %	1,1%
Von Hertzen, 2002	1,5 mg (eenmalige dosis)	1-3 dagen	84 %	1,34 %
	0,75 mg (twee dosissen tegelijk ingenomen)	1-3 dagen	79 %	1,69 %
Dada, 2010	1,5 mg (eenmalige dosis)	1-3 dagen	96,7 %	0,40 %
	0,75 mg (twee dosissen tegelijk ingenomen)	1-3 dagen	97,4 %	0,32 %
Meta-analyse van de drie WHO onderzoeken		-	-	1,01 %

*BI: betrouwbaarheidsinterval (vergeleken met een verwacht zwangerschapspercentage van ongeveer 8% in de afwezigheid van noodanticonceptie)

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 2), 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 3). 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 2: 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 3: 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 praktisch 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 1,5 mg Focus 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 moederdosis kan via 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 praktisch gelijke proporties uitgescheiden in de urine en de feces.

Farmacokinetiek bij vrouwen met obesitas (BMI \geq 30 kg / m²)

Een farmacokinetische studie toonde aan dat bij vrouwen met obesitas (BMI \geq 30 kg / m²) de totale levonorgestrelconcentraties verlaagd zijn (ongeveer 50% afname van C_{max} en AUC₀₋₂₄) in vergelijking met vrouwen met een normale BMI (BMI < 25 kg / m²) (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 laten zien. 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
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

Focus Care Pharmaceuticals B.V.
Westzijde 416
1506 GM Zaandam

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

RVG 111892

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 wijzigingen betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.6, 5.1 t/m 5.3 en 9: 14 januari 2022