

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levonorgestrel Naari 1,5 mg tablet

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1,5 mg levonorgestrel

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 120,0 mg lactosemonohydraat

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte tot gebroken witte, ronde schuine randen, platte tabletten met de inscriptie "J06" aan de ene zijde en vlak aan de andere zijde met een diameter van ongeveer 8 mm.

4. KLINISCHE BIJZONDERHEDEN

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

Als braken optreedt binnen drie uur na inname van de tablet, moet onmiddellijk een andere tablet worden ingenomen.

Vrouwen die gedurende de laatste 4 weken enzyminducerende geneesmiddelen hebben gebruikt en noodanticonceptie nodig hebben, worden aangeraden een niet-hormonale EC (noodanticonceptie) te gebruiken, d.w.z. Cu-spiraaltje of een dubbele dosis levonorgestrel (d.w.z. 2 tabletten samen) te nemen voor vrouwen die geen CU-spiraaltje kunnen of willen gebruiken (zie rubriek 4.5).

Levonorgestrel Naari 1,5 mg tablet kan op elk moment tijdens de menstruatiecyclus worden gebruikt, tenzij menstruatiebloedingen te laat zijn.

Na het gebruik van noodanticonceptie wordt aanbevolen om een lokale barrièremethode te gebruiken (bv. condoom, diafragma, spermicide, cervicale cap) tot de volgende menstruatie begint. Het gebruik van Levonorgestrel contraïndiceert niet de voortzetting van regelmatige hormonale anticonceptie.

Pediatrische populatie

Er is geen relevant gebruik van Levonorgestrel voor kinderen in de prepuberale leeftijd bij de indicatie noodanticonceptie.

Wijze van toediening

Voor orale toediening.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen vermeld in rubriek 6.1.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Noodanticonceptie is af en toe een methode. Het mag in geen geval een reguliere anticonceptiemethode vervangen.

Noodanticonceptie voorkomt geen zwangerschap in alle gevallen. Als er onzekerheid is over de timing van de onbeschermd geslachtsgemeenschap of als de vrouw meer dan 72 uur eerder in dezelfde menstruatiecyclus onbeschermd geslachtsgemeenschap heeft gehad, kan er conceptie zijn opgetreden. Behandeling met na de tweede handeling van geslachtsgemeenschap kan daarom niet effectief zijn in het voorkomen van zwangerschap. Als de menstruatie wordt vertraagd met meer dan 5 dagen of abnormale bloeding optreedt op de verwachte datum van de menstruatie of zwangerschap wordt

Als zwangerschap optreedt na behandeling met Levonorgestrel, moet de mogelijkheid van een buitenbaarmoederlijke zwangerschap worden overwogen. Het absolute risico op buitenbaarmoederlijke zwangerschap is waarschijnlijk laag, omdat Levonorgestrel ovulatie en bevruchting voorkomt. Buitenbaarmoederlijke zwangerschap kan doorgaan, ondanks het optreden van uteriene bloedingen.

Daarom wordt Levonorgestrel niet aanbevolen voor patiënten die een risico lopen op buitenbaarmoederlijke zwangerschap (eerdere voorgeschiedenis van salpingitis of van buitenbaarmoederlijke zwangerschap).

Levonorgestrel wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen.

Ernstige malabsorptiesyndromen, zoals de ziekte van Crohn, kunnen de werkzaamheid van Levonorgestrel aantasten.

Na inname van Levonorgestrel zijn menstruatieperioden meestal normaal en treden ze op de verwachte datum op. Ze kunnen soms eerder of later voorkomen dan verwacht met een paar dagen. Vrouwen worden geadviseerd om een medische afspraak te maken om een methode van regelmatige anticonceptie te starten of te gebruiken. Als er geen ontweningsbloeding optreedt in de volgende pilvrije periode na het gebruik van Levonorgestrel na regelmatige hormonale anticonceptie, moet zwangerschap worden uitgesloten.

Herhaalde toediening binnen een menstruatiecyclus is niet aan te raden vanwege de mogelijkheid van verstoring van de cyclus.

Beperkte en onduidelijke gegevens suggereren dat er een verminderde effectiviteit van Levonorgestrel Naari 1,5 mg tablet met toenemend lichaamsgewicht of Body Mass Index (BMI) kan zijn (zie rubrieken 5.1 en 5.2). Bij alle vrouwen moet noodanticonceptie zo snel mogelijk na onbeschermd geslachtsgemeenschap worden ingenomen, ongeacht het lichaamsgewicht van de vrouw of BMI.

Levonorgestrel is niet zo effectief als een conventionele reguliere anticonceptiemethode en is alleen geschikt als een noodmaatregel. Vrouwen die aanwezig zijn voor herhaalde cursussen van noodanticonceptie moeten worden geadviseerd om langetermijnmethoden van anticonceptie te overwegen.

Gebruik van noodanticonceptie vervangt niet de noodzakelijke voorzorgsmaatregelen tegen seksueel overdraagbare aandoeningen.

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie 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 leverenzyminductoren, voornamelijk CYP3A4-enzyminductoren. Gelijktijdige toediening van efavirenz bleek de plasmaspiegels van levonorgestrel (AUC) met ongeveer 50% te verlagen.

Geneesmiddelen waarvan wordt vermoed dat zij een vergelijkbaar vermogen hebben om de plasmaspiegels van levonorgestrel te verlagen, omvatten barbituraten (waaronder primidon), fenytoïne, carbamazepine, kruidengeneesmiddelen die *Hypericum perforatum* (sint-janskruid), rifampicine, ritonavir, rifabutine en griseofulvin bevatten.

Voor vrouwen die in de afgelopen 4 weken enzyminducerende geneesmiddelen hebben gebruikt en noodanticonceptie nodig hebben, moet het gebruik van niet-hormonale noodanticonceptie (d.w.z. een CU-spiraaltje) worden overwogen. Het nemen van een dubbele dosis levonorgestrel (d.w.z. 3000 mcg binnen 72 uur na de onbeschermd geslachtsgemeenschap) is een optie voor vrouwen die niet in staat zijn of niet bereid zijn om een Cu-spiraaltje te gebruiken, hoewel deze specifieke combinatie (een dubbele dosis levonorgestrel bij gelijktijdig gebruik van een enzyminductor) niet is onderzocht.

Geneesmiddelen die levonorgestrel bevatten, kunnen het risico op cyclosporine toxiciteit verhogen als gevolg van mogelijke remming van het metabolisme van cyclosporine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding Zwangerschap

Levonorgestrel mag niet aan zwangere vrouwen worden gegeven. Het zal een zwangerschap niet onderbreken. In het geval van voortzetting van de zwangerschap wijzen beperkte epidemiologische gegevens op geen nadelige effecten op de foetus, maar er zijn geen klinische gegevens over de mogelijke gevolgen indien doses hoger zijn dan 1,5 mg Levonorgestrel (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Levonorgestrel wordt uitgescheiden in de moedermelk. De potentiële blootstelling van een kind aan levonorgestrel kan worden verminderd als de vrouw die borstvoeding geeft de tablet onmiddellijk na de voeding inneemt en de borstvoeding ten minste 8 uur na toediening van Levonorgestrel vermijdt.

Vruchtbaarheid

Levonorgestrel verhoogt de kans op cyclusstoornissen die soms kunnen leiden tot eerdere of latere ovulatie datum. Deze veranderingen kunnen resulteren in een gewijzigde vruchtbaarheidsdatum, maar er zijn geen vruchtbaarheidsgegevens op de lange termijn.

4.7 Effecten op rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht naar het effect op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Het meest gemelde ongewenste effect was misselijkheid.

Systeem Orgaan Klasse MedDRA17.0	Frequentie van bijwerkingen	
	Zeer vaak ($\geq 10\%$)	Vaak ($\geq 1\%$ tot $< 10\%$)
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid
Gastro-intestinale aandoeningen	Misselijkheid Pijn in de onderbuik	Diarree Braken
Voortplantingssysteem en borstaandoeningen	Bloeden niet gerelateerd aan menstruatie *	Vertraging van menstruatie meer dan 7 dagen * * Menstruatie onregelmatige Borstpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsvoorwaarden	Vermoeidheid	

* Bloedingspatronen kunnen tijdelijk worden verstoord, maar de meeste vrouwen zullen hun volgende menstruatie binnen 5-7 dagen na de verwachte tijd hebben.

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

Uit post-marketing observatie zijn bovendien de volgende bijwerkingen gemeld:

Gastro-intestinale aandoeningen

Zeer zelden ($< 1/10 .000$): buikpijn

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zelden ($< 1/10 .000$): huiduitslag, urticaria, pruritus,

Voortplantingssysteem en borstaandoeningen

Zeer zelden ($< 1/10 .000$): pijn in het bekken, dysmenorroe

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Zeer zelden ($< 1/10 .000$): gezichtsedeem

Rapportage van vermoedelijke bijwerkingen:

Het melden van vermoedelijke bijwerkingen na toelating van het geneesmiddel is belangrijk. Het maakt continue monitoring van de baten/risicoverhouding van het geneesmiddel mogelijk. Professionals in de gezondheidszorg worden verzocht om vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldingssysteem. Door bijwerkingen te melden kunt u helpen meer informatie te verstrekken over de veiligheid van dit geneesmiddel.

4.9 Een overdosis

Ernstige bijwerkingen zijn niet gemeld na acute inname van grote doses orale anticonceptiva. Overdosering kan misselijkheid veroorzaken en ontwenningbloedingen kunnen optreden. Er zijn geen specifieke antidota en de behandeling moet symptomatisch zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Geslachtshormonen en modulators van het genitale systeem, noodanticonceptiva, ATC-code: G03AD01

Werkingsmechanisme

Bij het aanbevolen regime wordt aangenomen dat levonorgestrel voornamelijk werkt door ovulatie en bevruchting te voorkomen als geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden in de preovulatoire fase, wanneer de kans op bevruchting het grootst is. Levonorgestrel is niet effectief zodra het proces van implantatie is begonnen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Resultaten van een gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studie uitgevoerd in 2001 (Lancet 2002; 360; 1803-1810) toonden aan dat een 1500 microgram enkelvoudige dosis levonorgestrel (genomen binnen 72 uur na onbeschermd seks) 84% van de verwachte zwangerschappen verhinderde (vergeleken met 79% toen de twee 750 microgram tabletten werden ingenomen 12 uur uit elkaar)..

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

Tabel 1: Meta-analyse van drie WHO-studies (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	Zwaarlijvig ≥ 30
N totaal	600	3952	1051	256
N zwangerschappen	11	39	6	3
Zwangerschapspercentage	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%
Vertrouwensinterval	0,92 — 3,26	0,70 — 1,35	0,21 — 1,24	0,24 — 3,39

Tabel 2: Meta-analyse van studies 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	Zwaarlijvig ≥ 30
N totaal	64	933	339	212
N zwangerschappen	1.	9	8	11
Zwangerschapspercentage	1,56%	0,96%	2,36%	5,19%
Vertrouwensinterval	0,04 — 8,40	0,44 — 1,82	1,02 — 4,60	2,62 — 9,09

In het aanbevolen regime wordt niet verwacht dat levonorgestrel significante wijziging van bloedstollingsfactoren en het vet- en koolhydraatmetabolisme induceert.

Pediatrische populatie

Een prospectief observationeel onderzoek toonde aan dat van de 305 behandelingen met levonorgestrel noodanticonceptiepillen zeven vrouwen zwanger werden, wat resulteerde in een totaal aantal mislukkingen van 2,3%. Het aantal mislukkingen bij vrouwen onder de 18 jaar (2,6% of 4/153) was vergelijkbaar met het aantal mislukkingen bij vrouwen van 18 jaar en ouder (2,0% of 3/152).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Oraal toegediend levonorgestrel wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd.

De absolute biologische beschikbaarheid van levonorgestrel werd vastgesteld op bijna 100% van de toegediend dosis.

De resultaten van een farmacokinetische studie uitgevoerd met 16 gezonde vrouwen toonden aan dat na inname van één tablet Levonorgestrel 1,5 mg maximale geneesmiddelserumspiegels van 18,5 ng/ml na 2 uur werden gevonden.

Distributie

Levonorgestrel is gebonden aan serumalbumine en geslachtshormonen bindend globuline (SHBG).

Ongeveer

enkel 1,5% van de totale serumspiegels zijn aanwezig als gratis steroïde, maar 65% zijn specifiek gebonden aan SHBG.

Ongeveer 0,1% van de maternale dosis kan via melk worden overgedragen aan de verpleegkundige baby.

Biotransformatie

De biotransformatie volgt de bekende routes van steroïde metabolisme, de levonorgestrel wordt gehydroxyleerd in de lever en de metabolieten worden uitgescheiden als glucuronideconjugaten.

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 uitgescheiden, maar als metabolieten. De metabolieten van Levonorgestrel worden in ongeveer gelijke verhoudingen met urine en feces uitgescheiden.

Farmacokinetiek bij vrouwen met obesitas

Een farmacokinetisch onderzoek toonde aan dat de concentraties van levonorgestrel verlaagd zijn bij vrouwen met zwaarlijvigheid (BMI ≥ 30 kg/m²) (ongeveer 50% afname in C_{max} en AUC₀₋₂₄), vergeleken met vrouwen met een normale BMI (< 25 kg/m²) (Praditpan et al., 2017). Een andere studie meldde ook een daling van de C_{max} van levonorgestrel met ongeveer 50% tussen obese en normale BMI vrouwen, terwijl een verdubbeling van de dosis (3 mg) bij zwaarlijvige vrouwen plasmaconcentraties bleek te bieden die vergelijkbaar waren met die welke werden waargenomen bij normale vrouwen die 1,5 mg levonorgestrel kregen (Edelman et al., 2016). De klinische relevantie van deze gegevens is onduidelijk.

5.3 Gegevens over preklinische veiligheid

Dierproeven met levonorgestrel hebben virilisatie van vrouwelijke foetussen bij hoge doses aangetoond. Preklinische gegevens van conventionele studies naar chronische toxiciteit, mutageniteit en

carcinogeniteit vertonen geen speciaal gevaar voor de mens, behalve de informatie die in andere deel van de samenvatting van de productkenmerken.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maiszetmeel, aardappelzetmeel, Talk,
Silica, colloïdaal waterdrij
Magnesiumstearaat E 470 b,
Lactose-monohydraat,

6.2 Onverenigbaarheden

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij het bewaren

Dit geneesmiddel vereist geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere en transparante PVC/Aluminium -blisters met één tablet. De blister is verpakt in een gevouwen doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen speciale vereisten.

Ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden verwijderd in overeenstemming met de lokale vereisten.

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

Naari B.V

Kanaalstraat 12 B, 5347KM Oss

Nederland

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

RVG 121664.

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 november 2019

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 21 mei 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 4 november 2023