

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NorLevo 1,5 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1,5 mg levonorgestrel
Hulpstoffen met bekend effect: elke tablet bevat 90,90 mg lactosemonohydraat.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet
Witte, ronde biconvexe tablet met inscriptie van code NL 1.5 aan één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor de behandeling moet één tablet worden ingenomen. Hoe sneller na de onbeschermd geslachtsgemeenschap de behandeling wordt gestart, des te groter is de werkzaamheid van de methode. Daarom moet de tablet **zo snel mogelijk** worden ingenomen, **bij voorkeur binnen 12 uur na de onbeschermd gemeenschap** en niet langer dan 72 uur (3 dagen) na de gemeenschap.

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).

NorLevo kan op ieder moment tijdens de menstruatiecyclus worden genomen.

Als binnen drie uur na inname van de tablet wordt overgegeven, moet onmiddellijk nog een tablet worden ingenomen.

Na het gebruik van noodanticonceptie wordt aangeraden een plaatselijk anticonceptiemiddel (condoom, spermadodend middel, cervixkapje) te gebruiken tot de volgende menstruatieperiode begint. Het gebruik van NorLevo is geen contra-indicatie voor het blijven gebruiken van normale hormonale anticonceptie.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van NorLevo bij meisjes in de pre-puberale leeftijd (vóór de menarche) voor de indicatie noodanticonceptie.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

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; dit geldt met name als er onzekerheid is over het tijdstip van de onbeschermdede gemeenschap. In geval van twijfel (langer dan vijf dagen uitblijven van de menstruatie of abnormaal bloedverlies op de verwachte menstruatiedatum, symptomen die duiden op een zwangerschap) moet een zwangerschap uitgesloten worden door een zwangerschapstest uit te voeren.

Als de vrouw meer dan 72 uur eerder onbeschermdede gemeenschap heeft gehad in dezelfde menstruatiecyclus, kan conceptie zijn opgetreden. Behandeling met NorLevo na de tweede keer gemeenschap is daarom mogelijk niet effectief om een zwangerschap te voorkomen.

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

Als zich na behandeling met NorLevo een zwangerschap optreedt, moet met de mogelijkheid van een ectopische zwangerschap rekening worden gehouden. Het absolute risico van een ectopische zwangerschap is waarschijnlijk laag, omdat NorLevo de ovulatie en bevruchting voorkomt. Een ectopische zwangerschap zich blijven ontwikkelen, ondanks het optreden van een baarmoederbloeding. Daarom wordt NorLevo niet aangeraden bij patiënten met een risico van een ectopische zwangerschap (voorgeschiedenis van salpingitis of van een ectopische zwangerschap).

NorLevo wordt niet aangeraden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Ernstige malabsorptiesyndromen, zoals de ziekte van Crohn, kunnen de werkzaamheid van NorLevo verminderen.

Na inname van Norlevo zijn trombo-embolische voorvallen gemeld. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van het optreden van een trombo-embolisch voorval bij vrouwen met andere preëxistente trombo-embolische risicofactoren. Dit geldt met name voor een persoonlijke of familiegeschiedenis die wijst op trombofilie.

Na inname van NorLevo zijn menstruatieperioden meestal normaal van bloedverlies en treden ze op de verwachte datum op. Soms kunnen ze zich een paar dagen eerder of later dan verwacht voordoen. Het wordt aangeraden om een bezoek aan de huisarts te brengen om een reguliere anticonceptiemethode te beginnen of die aan te passen. Wanneer er zich geen menstruatieperiode voordoet in de volgende pilvrije periode na het gebruik van NorLevo bij gebruik van normale hormonale anticonceptie, moet zwangerschap worden uitgesloten.

Herhaalde toediening binnen een menstruatiecyclus wordt niet aangeraden in verband met de ongewenste hoge hoeveelheid hormonen die de patiënt krijgt en de mogelijkheid van ernstige verstoringen van de cyclus. Vrouwen die zich melden voor herhaalde kuren noodanticonceptie moet geadviseerd worden het gebruik van een anticonceptiemethode voor de lange termijn te overwegen.

Het gebruik van noodanticonceptie vervangt niet de nodige voorzorgsmaatregelen tegen seksueel overdraagbare aandoeningen.

Gelijktijdig gebruik van NorLevo en geneesmiddelen met ulipristalacetaat wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke stoornissen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinaties die in overweging moeten worden genomen:

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 onbeschermdede 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.

Ulipristalacetaat is een progesteron-receptormodulator die een interactie kan aangaan met de progestagene activiteit van levonorgestrel. Daarom wordt het gelijktijdig gebruik van levonorgestrel en geneesmiddelen met ulipristalacetaat niet aanbevolen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dit geneesmiddel kan *een al bestaande zwangerschap* niet onderbreken.

In het geval van falen van dit anticonceptiemiddel waarbij de zwangerschap blijft voortduren, wijzen epidemiologische onderzoeken niet op *misvormende* effecten van progestine op de foetus.

Er is niets bekend over de gevolgen voor het kind als doses van meer dan 1,5 mg levonorgestrel worden genomen.

Borstvoeding

Levonorgestrel wordt *uitgescheiden* in moedermelk. Het wordt daarom aangeraden om direct voor het innemen van de NorLevo tablet borstvoeding te geven en om de borstvoeding gedurende *ten minste 8 uur* na de toediening van Norlevo over te slaan.

Vruchtbaarheid

Na behandeling met NorLevo als noodanticonceptie is het waarschijnlijk dat u snel weer vruchtbaar bent; daarom dient reguliere anticonceptie te worden voortgezet of zo snel mogelijk te worden gestart na het gebruik van NorLevo om voor een doorlopende bescherming tegen zwangerschap te zorgen.

Klinische ervaring duidt niet op een effect op de vruchtbaarheid bij de mens na gebruik van levonorgestrel. Ook niet-klinische studies tonen geen aanwijzingen voor schadelijke effecten bij dieren (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek gemeld met betrekking tot het effect op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Desondanks dienen vrouwen, als ze na inname van norlevo last hebben van vermoeidheid en duizeligheid, niet te rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende tabel toont de frequentie van bijwerkingen die na inname van 1,5 mg levonorgestrel zijn gemeld in klinische onderzoeken*.

Lichaamsstelsel	Frequentie van bijwerkingen	
	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$ tot $1/10$)
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid Hoofdpijn	
Maagdarmsel- selaandoeningen	Misselijkheid Buikpijn	Diarree ¹ Overgeven
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Baarmoederpijn Gevoelige borsten Uitstel van de menstruatie ⁴ Zware menstruatie ² Bloedingen ¹	Menstruatiepijn ³
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid ¹	

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

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

* Onderzoek 3 (n=1117): Lancet 2010; 375:555-62

* Onderzoek 4 (n=840): Obstetrics and Gynecology 2006; 108:1089-1097

¹ Niet genoteerd tijdens Onderzoek 1

² Niet genoteerd tijdens Onderzoek 2

³ Niet gemeld tijdens Onderzoek 1 of 2

⁴ Uitstel wordt gedefinieerd als meer dan 7 dagen.

Deze bijwerkingen verdwijnen doorgaans binnen 48 uur na inname van NorLevo. Gevoelige borsten, spotting en onregelmatig bloedverlies worden gemeld bij maximaal 30 procent van de patiënten en kunnen duren tot de volgende menstruatieperiode die uitgesteld kan zijn.

Overgevoeligheidsreacties zoals keelholte-/gelaatsoedeem en huidreacties zijn gemeld na inname van Norlevo.

Nadat het product op de markt is gebracht zijn trombo-embolische voorvallen gemeld (zie rubriek 4.4).

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

Ernstige bijwerkingen zijn niet gemeld na het acuut inslikken van grote doses orale anticonceptiemiddelen. Overdosering kan misselijkheid veroorzaken en er kan zich een onttrekkingsbloeding voordoen. Er is geen specifiek tegengif en de behandeling moet zich richten op de symptomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: NOODANTICONCEPTIVA, ATC code: G03AD01.

Werkingsmechanisme

Het primaire werkingsmechanisme van levonorgestrel is blokkade en/of vertraging van de ovulatie door onderdrukking van de luteïniserend hormoon (LH) piek. Levonorgestrel interfereert alleen met het ovulatieproces als het wordt toegediend vóór het begin van de LH-piek. Levonorgestrel heeft geen effect wanneer het later in de cyclus wordt toegediend.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinische onderzoeken is aangetoond dat levonorgestrel 52% (Glasier, 2010) tot 85% (Von Hertzen, 2002) van de verwachte zwangerschappen heeft voorkomen. De werkzaamheid lijkt af te nemen met de tijd na de gemeenschap.

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

Van levonorgestrel wordt niet verwacht dat het, bij het gebruikte regime, aanzienlijke veranderingen van bloedstollingsfactoren en het lipide- en koolhydraatmetabolisme veroorzaakt.

Pediatrische patiënten

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

Na orale toediening van 1,5 mg levonorgestrel wordt de terminale plasmahalfwaardetijd van het product geschat op 43 uur. De maximale plasmaconcentratie van levonorgestrel (ongeveer 40 nmol/l) wordt bereikt binnen 3 uur.

Distributie/Biotransformatie

Levonorgestrel wordt gehydroxyleerd in de lever en de metabolieten worden uitgescheiden als glucuronideconjugaten.

Eliminatie

De biologische beschikbaarheid van orale levonorgestrel is ongeveer 100 procent. Het is in het plasma sterk gebonden aan SHBG. Levonorgestrel wordt uitgescheiden via de nieren (60-80%) en de lever (40-50%).

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

Een farmacokinetische studie toonde aan dat bij vrouwen met obesitas (BMI ≥ 30 kg/m²) de totale levonorgestrel concentraties 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 plasmaconcentraties 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 data is onduidelijk.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens tonen geen speciaal gevaar aan voor mensen, buiten de informatie die is opgenomen in andere gedeelten van de SPC. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit. Experimenten met dieren met levonorgestrel hebben bij hoge doses een virilisatie van vrouwelijke foetussen aangetoond.

Een pre-klinische studie uitgevoerd bij muizen toonde geen effect op de vruchtbaarheid van de nakomelingen van de behandelde moederdieren. Twee onderzoeken naar de gevolgen van blootstelling aan levonorgestrel op de ontwikkeling van pre-embryo's vóór de implantatie, toonde aan dat levonorgestrel geen nadelige gevolgen voor de bevruchting had en op de *in vitro* groei van muis pre-embryo's.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat;
Maïszetmeel;
Povidon;
Watervrij colloïdaal ontwaterde silica;
Magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De blister in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blister van PVC/PE/PVDC/aluminium met 1 tablet.
Verpakkingsgrootten met 1 tablet en 5, 10, 25 of 50 tabletten alleen als ziekenhuisverpakkingen.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Laboratoire HRA Pharma
200 avenue de Paris
92320 CHATILLON
Frankrijk

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

RVG 32303

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 15 augustus 2005
Datum van laatste verlenging: 19 april 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 7: 4 februari 2019