

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Frivelle 1,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 1,5 mg levonorgestrel.

Hjälpämne med känd effekt

Laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Rund, bikonvex, vit tablett, 6 mm stor och präglad med texten "C" på ena sidan och "1" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Postkoital antikonception för användning inom 72 timmar efter oskyddat samlag eller efter att någon preventivmetod har misslyckats.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Ta tabletten så snart som möjligt, **helst inom 12 timmar** och inte senare än 72 timmar **efter oskyddat samlag** (se avsnitt 5.1).

Om kvinnan kräks inom tre timmar efter tablettintaget bör en ny tablett tas omedelbart.

För kvinnor som har använt enzyminducerande läkemedel under de senaste 4 veckorna och behöver ett akut preventivmedel rekommenderas användning av ett icke-hormonellt akut preventivmedel, d.v.s. kopparspiral; kvinnor som inte kan eller vill använda kopparspiral bör ta en dubbel dos levonorgestrel (d.v.s. 2 tabletter på samma gång) (se avsnitt 4.5).

Frivelle kan användas när som helst under menstruationscykeln förutsatt att menstruationen inte är försenad.

Efter postkoital antikonception rekommenderas användande av en lokal barriärmetod (t.ex. kondom, slidpessar, spermiedödande medel, cervixpessar) tills nästa menstruation börjar. Användning av levonorgestrel kontraindicerar inte fortsatt användning av en regelbunden hormonell preventionsmetod.

Pediatrisk population

Frivelle rekommenderas inte till barn.

Det finns endast begränsade data för kvinnor yngre än 16 år.

Det finns ingen relevant användning av Frivelle för prepubertala barn för indikationen postkoital antikonception.

Administreringssätt

För oral administrering.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Postkoital antikonception är en **tillfällig** metod. Metoden ska aldrig ersätta vanliga preventivmedel. Postkoital antikonception förhindrar inte alltid graviditet. Om det råder osäkerhet om tidpunkten för det oskyddade samlaget eller om kvinnan har haft oskyddat samlag mer än 72 timmar tidigare i samma menstruationscykel kan befruktning ha ägt rum. Behandling med levonorgestrel efter det andra samlaget kan därför vara utan preventiv effekt. Om menstruationen är försenad mer än 5 dagar, om onormal blödning förekommer vid den förväntade tidpunkten för menstruationen eller om graviditet misstänks av andra orsaker bör graviditetstest utföras för att utesluta graviditet.

I händelse av graviditet efter behandling med levonorgestrel bör risken för utomkvedshavandeskap beaktas. Den absoluta risken för ett utomkvedshavandeskap är sannolikt låg eftersom levonorgestrel förhindrar ägglossning och befruktning. Utomkvedshavandeskap kan fortgå, trots förekomst av blödning. Levonorgestrel rekommenderas därför inte till kvinnor som löper risk att drabbas av utomkvedshavandeskap (salpingit eller utomkvedshavandeskap i anamnesen).

Levonorgestrel rekommenderas inte till kvinnor med kraftigt nedsatt leverfunktion. Svåra malabsorptionssyndrom, t.ex. Crohns sjukdom, kan försvaga effekten av levonorgestrel.

Efter intag av levonorgestrel är menstruationerna oftast normala och inträffar vid förväntad tidpunkt. Menstruationen kan ibland börja några dagar tidigare eller senare än förväntat. Läkare/barnmorska bör konsulteras för att anpassa eller initiera en regelbunden preventivmetod. Om kvinnan inte får en bortfallsblödning under det första tablettfria intervallet i en använd hormonell preventivmedelsmetod efter att ha tagit levonorgestrel bör möjligheten för graviditet beaktas.

Det rekommenderas inte att postkoital antikonception används mer än en gång i samma menstruationscykel på grund av risken för störningar av menstruationscykeln. Levonorgestrel är inte lika säkert som en vanlig preventivmetod och bör endast användas som en nödåtgärd. Kvinnor som söker upprepade gånger för postkoital antikonception skall rekommenderas en långsiktig preventivmetod.

Användning av postkoital antikonceptionsmetod ersätter inte nödvändiga försiktighetsåtgärder mot sexuellt överförbara sjukdomar.

Begränsade och ofullständiga data tyder på att effekten av Frivelle kan vara reducerad vid högre kroppsvikt eller kroppsmasseindex (BMI) (se avsnitt 5.1). Postkoital antikonception ska tas så snart som möjligt efter oskyddat samlag. Detta gäller alla kvinnor oavsett kroppsvikt och kroppsmasseindex (BMI).

Detta läkemedel innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av leverenzyminducerare, främst CYP3A4-enzyminducerare, ökar metabolismen av levonorgestrel. Samtidig administrering av efavirenz har konstaterats minska plasmanivåerna av levonorgestrel (AUC) med cirka 50 %.

Läkemedel som misstänks kunna minska plasmanivåerna av levonorgestrel på likande sätt omfattar barbiturater (inklusive primidon), fenytoin, karbamazepin, (traditionella) växtbaserade läkemedel som innehåller *Hypericum perforatum* (johannesört), rifampicin, ritonavir, rifabutin och griseofulvin.

För kvinnor som har använt enzyminducerande läkemedel under de senaste 4 veckorna och behöver ett akut preventivmedel, bör användning av ett icke-hormonellt akut preventivmedel (d.v.s. kopparspiral) övervägas.

För kvinnor som inte kan eller vill använda kopparspiral är en dubbel dos levonorgestrel (d.v.s. 3 000 mikrogram inom 72 timmar efter oskyddat samlag) ett alternativ, men denna specifika kombination (dubbel dos levonorgestrel under samtidig användning av en enzyminducerare) har inte studerats.

Läkemedel som innehåller levonorgestrel kan öka risken för ciklosporintoxicitet på grund av eventuell hämning av ciklosporinmetabolismen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Levonorgestrel bör inte ges till gravida kvinnor. Levonorgestrel kan inte avbryta en pågående graviditet. Begränsade epidemiologiska data indikerar inte på några skadliga effekter på fostret vid en pågående graviditet. Det finns emellertid inga kliniska data med hänsyn till potentiella konsekvenser vid intag av doser över 1,5 mg levonorgestrel (se avsnitt 5.3).

Amning

Levonorgestrel utsöndras i bröstmjölken. Den eventuella levonorgestrel-dos som spädbarnet utsätts för kan reduceras om den ammande kvinnan tar tabletten omedelbart efter amningstillfället och undviker amning i minst 8 timmar efter intag av levonorgestrel.

Fertilitet

Levonorgestrel ökar risken för störningar i menstruationscykeln, vilket ibland kan leda till tidigare eller senare ovulationsdatum och därmed ändra de fertila dagarna. Det finns inga långtidsdata om fertilitet, men efter behandling med levonorgestrel förväntas snabb återgång till fertilitet. Därför ska vanlig graviditetsprevention återupptas eller inledas så snart som möjligt efter användningen av akut-p-piller som innehåller levonorgestrel.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier om effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har genomförts.

4.8 Biverkningar

Den vanligast rapporterade biverkningen var illamående.

Klassificering av organsystem	Biverkningsfrekvenser	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Huvudvärk
	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Yrsel
Magtarmkanalen	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Illamående, Smärta i nedre delen av buken
	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Diarré, Kräkningar
Reproduktions-organ och bröstkörtel	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Blödning som inte har samband med menstruation*
	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Ömhet i bröstet Menstruation som är fördröjd i mer än 7 dagar**, Oregelbunden menstruation
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Trötthet

*Blödningsmönstret kan tillfälligt rubbas, men de flesta kvinnor får sin nästa menstruation inom 5–7 dagar från förväntad tidpunkt.

**Om nästa menstruation är mer än 5 dagar försenad bör graviditet uteslutas.

Följande biverkningar har dessutom rapporterats efter marknadsföring:

Magtarmkanalen:

Mycket sällsynta (< 1/10 000): buksmärtor

Hud och subkutan vävnad:

Mycket sällsynta (< 1/10 000): utslag, urtikaria, pruritus

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Mycket sällsynta (< 1/10 000): bäckensmärtor, dysmenorré

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Mycket sällsynta (< 1/10 000): ansiktsödem

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet har godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala eller webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdosering

Inga allvarliga effekter har rapporterats efter akut intag av höga doser orala preventivmedel. Överdosering kan förorsaka illamående och bortfallsblödning. Antidot saknas och behandlingen bör vara symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av det genitala systemet, akuta preventivmedel, ATC-kod: G03AD01

Verkningsmekanism:

Den exakta mekanismen för levonorgestrels verkan som akut preventivmedel återstår att klargöra. Vid föreskriven dosering antas levonorgestrel utöva sin effekt i huvudsak genom att förhindra ägglossning och därigenom förhindra befruktning om samlag har ägt rum i den preovulatoriska fasen då sannolikheten för befruktning är som störst. Levonorgestrel är inte effektivt när implantationsprocessen redan har inletts.

Klinisk effekt och säkerhet:

Resultaten från de randomiserade dubbelblinda kliniska studierna utförda 1998, 2001 och 2010 visade att 1500 mikrogram levonorgestrel (taget inom 72 timmar från oskyddat samlag) förhindrade 85 %, 84 % respektive 97 % av förväntade graviditeter.

Graviditetsfrekvensen (antal observerade graviditeter hos kvinnor som tar akuta preventivmedel/totala antalet kvinnor som tar akuta preventivmedel) var 1,1 %, 1,34 %, respektive 0,32 %. Förhindrad andel föreföll minska och graviditetsfrekvens föreföll att öka med tiden från behandlingsstart efter oskyddat samlag och högst effekt uppnås när det akuta preventivmedlet tas inom 24 timmar efter samlaget. Effekten tycks minska med ökande tid från oskyddat samlag.

Metaanalysen av tre WHO-studier (Von Hertzen et al., 1998 och 2002; Dada et al., 2010) visade att graviditetsfrekvensen för levonorgestrel är 1,01 % (59/5 863) (jämfört med en förväntad graviditetsfrekvens på ungefär 8 % i frånvaron av akuta preventivmedel) se tabell 1.

Tabell 1: Metaanalys av tre WHO-studier (Von Hertzen et al., 1998 och 2002; Dada et al., 2010)

	Levonorgestrel-dos	Behandlings-försening i dagar	Förhindrad andel (95% KI)*	Graviditets-frekvens
		Dag 1 (≤ 24 tim.)	95 %	0,4 %

Von Hertzen, 1998	0,75 mg (två doser tagna med 12 timmars mellanrum)	Dag 2 (25-48 tim.)	85 %	1,2 %
		Dag 3 (49-72 tim.)	58 %	2,7 %
		Alla kvinnor	85 %	1,1 %
Von Hertzen, 2002	1,5 mg (singeldos)	1-3 dagar	84 %	1,34 %
	0,75 mg (två doser tagna tillsammans)	1-3 dagar	79 %	1,69 %
Dada, 2010	1,5 mg (singeldos)	1-3 dagar	96,7 %	0,40 %
	0,75 mg (två doser tagna tillsammans)	1-3 dagar	97,4 %	0,32 %
Metaanalys av alla tre WHO studier		-	-	1,01 %

*KI: konfidensintervall (jämfört med en förväntad graviditetsfrekvens på ungefär 8 % i frånvaro av akuta preventivmedel)

Det finns begränsade och ofullständiga data om hur hög kroppsvikt/högt BMI påverkar den antikonceptionella effekten. I tre WHO-studier observerades ingen trend som tydde på en reducerad effekt med ökande kroppsvikt/BMI (tabell 2), medan två andra studier (Creinin et al., 2006 och Glasier et al., 2010) visade på en reducerad antikonceptionell effektivitet med ökande kroppsvikt eller BMI (tabell 3). I båda dessa metaanalyser uteslöts intag senare än 72 timmar efter oskyddat samlag (d.v.s. användning av levonorgestrel som inte följer anvisningarna) och kvinnor som hade ytterligare oskyddade samlag. (För farmakokinetiska studier av kvinnor med grav övervikt (fetma) se avsnitt 5.2).

Tabell 2: Metaanalys av tre WHO-studier (Von Hertzen et al., 1998 och 2002; Dada et al., 2010)

BMI (kg/m²)	Undervikt 0–18,5	Normalvikt 18,5–25	Övervikt 25–30	Fetma ≥ 30
N totalt	600	3952	1051	256
N graviditeter	11	39	6	3
Graviditetsfrekvens	1,83 %	0,99 %	0,57 %	1,17 %
Konfidensintervall	0,92–3,26	0,70–1,35	0,21–1,24	0,24–3,39

Tabell 3: Metaanalys av studier av Creinin et al., 2006 och Glasier et al., 2010

BMI (kg/m²)	Undervikt 0–18,5	Normalvikt 18,5–25	Övervikt 25–30	Fetma ≥ 30
N totalt	64	933	339	212
N graviditeter	1	9	8	11
Graviditetsfrekvens	1,56 %	0,96 %	2,36 %	5,19 %
Konfidensintervall	0,04–8,40	0,44–1,82	1,02–4,60	2,62–9,09

Vid föreskriven dosering förväntas inte levonorgestrel signifikant påverka koagulationsfaktorer samt lipid- och kolhydratmetabolism.

Pediatrisk population:

En prospektiv observationsstudie visade att av 305 behandlingar med akut-p-piller innehållande levonorgestrel blev sju kvinnor gravida, vilket resulterar i en total graviditetsfrekvens på 2,3%. Graviditetsfrekvensen hos kvinnor under 18 år (2,6% eller 4/153) var jämförbar med graviditetsfrekvensen hos kvinnor i åldern 18 år och äldre (2,0% eller 3/152).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption:

Oralt administrerat levonorgestrel absorberas snabbt och så gott som fullständigt.

Den absoluta biotillgängligheten för levonorgestrel konstaterades vara nästan 100 % av den administrerade dosen.

Resultaten av en farmakokinetisk studie med 16 friska kvinnor visar att efter intag av en tablett levonorgestrel 1,5 mg var den maximala serumkoncentrationen 18,5 ng/ml efter 2 timmar.

Distribution

Levonorgestrel är bundet till serumalbumin och sex hormone binding globulin (SHBG). Endast ca 1,5 % av den totala koncentrationen i serum förekommer som fri steroid, medan 65 % är specifikt bundet till SHBG. Ca 0,1 % av den intagna dosen kan överföras via bröstmjolk till det ammande barnet.

Metabolism

Biotransformationen följer de kända vägarna för steroidmetabolism, levonorgestrel hydroxyleras av leverenzymen i huvudsak av CYP3A4 och dess metaboliter utsöndras efter glukuronidering av glukuronidasenzymer i levern (se avsnitt 4.5).

Det finns inga kända farmakologiskt aktiva metaboliter.

Eliminering

Efter att maximala serumnivåer uppnåtts minskade koncentrationen av levonorgestrel med en genomsnittlig halveringstid på cirka 26 timmar.

Levonorgestrel utsöndras inte i oförändrad form utan som metaboliter.

Metaboliterna för levonorgestrel utsöndras i ungefär lika mängder i urin och feces.

Farmakokinetik hos gravt överviktiga kvinnor

En farmakokinetisk studie visade att koncentrationen av levonorgestrel är lägre hos gravt överviktiga kvinnor ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (cirka 50 % lägre C_{max} och AUC_{0-24}) jämfört med kvinnor med normalt BMI ($<25 \text{ kg/m}^2$) (Praditpan et al., 2017). En annan studie rapporterade också ett lägre levonorgestrel C_{max} med cirka 50 % skillnad mellan gravt överviktiga kvinnor och kvinnor med normalt BMI. En fördubbling av dosen (3 mg) till gravt överviktiga kvinnor verkade ge plasmakoncentrationer liknande de som observerades hos normalviktiga kvinnor som fick 1,5 mg levonorgestrel (Edelman et al., 2016). Den kliniska relevansen av dessa data är okänd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier med levonorgestrel har visat virilisering av kvinnliga foster vid höga doser.

Icke-kliniska data visar ingen speciell risk för människor baserat på gängse studier av farmakologisk säkerhet, toxicitet vid upprepade doser, genotoxicitet och karcinogenicitet, förutom den information som är inkluderad i andra avsnitt i produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa

Laktosmonohydrat

Kroskarmellosnatrium

Poloxamer

Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC-PVDC-/aluminiumblister.

Varje blister innehåller en tablett.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING:

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50376

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2015-01-22/2019-08-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-12-01