

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

NorLevo 1,5 mg tablett

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 1,5 mg levonorgestrel.

Hjälpämne med känd effekt: en tablett innehåller 90,90 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit, rund, bikonvex tablett med prägling "NL 1.5" på ena sidan.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Postkoital antikonception att användas inom 72 timmar efter oskyddat samlag, eller då någon preventivmetod misslyckats.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandlingen kräver intag av en tablett. Metodens effektivitet är bättre ju tidigare efter det oskyddade samlaget som behandlingen påbörjas. Tabletten skall därför tas så snart som möjligt, helst inom 12 timmar, men inte mer än 72 timmar (3 dagar) efter oskyddat samlag.

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).

NorLevo kan tas när som helst under menstruationscykeln.

Om kräkning inträffar inom 3 timmar efter tablettintag ska ytterligare 1 tablett tas omedelbart.

Efter postkoital antikonception rekommenderas användande av lokalt preventivmedel (kondom, pessar eller spermiedödande medel), tills nästa menstruationsperiod börjar. Användandet av NorLevo är inte oförenligt med fortsatt användning av vanliga p-piller.

Pediatrisk population

Effekten av NorLevo utvärderades hos ungdomar (under 18 år) och är jämförbar med den vuxna populationen. Det finns ingen dosanpassning för ungdomar. Det finns ingen relevant användning av NorLevo hos barn före menarche i indikationen postkoital antikonception.

Administreringsätt

Oral användning.

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. Den skall aldrig ersätta vanligt preventivmedel. Postkoital antikonception förebygger inte alltid graviditet, speciellt om tidpunkten för det oskyddade samlaget är osäker. I händelse av osäkerhet (om mensblödningen är mer än 5 dagar försenad, eller om den väntade mensblödningen kommer i tid men är onormal, eller vid graviditetssymtom), skall graviditetstest utföras för att utesluta graviditet.

Om kvinnan har haft oskyddat samlag mer än 72 timmar tidigare i samma menstruationscykel, kan befruktning ha ägt rum. Behandling med NorLevo efter det andra samlaget kan därför vara utan preventiv effekt.

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

Om graviditet inträffar efter behandling med NorLevo, bör risken för en extrauterin graviditet beaktas. Den absoluta risken för extrauterin graviditet är troligen låg eftersom NorLevo hämmar ovulation och befruktning. En extrauterin graviditet kan dock fortskrida trots att uterin blödning förekommit. NorLevo rekommenderas därför *inte* till patienter med risk för extrauterina graviditeter (patienter med anamnes på salpingiter, eller tidigare extrauterina graviditeter).

NorLevo rekommenderas inte till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion. Svåra malabsorptionssyndrom, såsom Crohns sjukdom, kan reducera effekten av NorLevo.

Fall av tromboemboliska händelser har rapporterats efter intag av NorLevo. Möjligheten av tromboemboliska händelser bör beaktas hos kvinnor med andra riskfaktorer för tromboembolier, speciellt tidigare liknande händelser hos patienten själv eller hennes familj.

Efter intag av NorLevo, är menstruationen vanligen av normal mängd, och kommer på den förväntade dagen. Den kan ibland komma några dagar tidigare eller senare än väntat. Medicinsk konsultation rekommenderas för att initiera eller anpassa en vanlig preventivmetod. Om menstruationsblödningen uteblir i kommande tablettfria intervall efter användande av NorLevo, när p-piller används, skall graviditet uteslutas.

Upprepad användning inom samma menscykel rekommenderas inte, pga oönskad hög hormondos och risken för allvarlig rubbning av menscykeln. Kvinnor som söker upprepade gånger för postkoital antikonception skall rekommenderas långsiktig preventivmetod.

Användande av postkoital antikonception ersätter inte nödvändiga försiktighetsåtgärder mot sexuellt överförda sjukdomar.

Samtidig administrering av NorLevo 1,5mg och läkemedel som innehåller ulipristalacetat är inte rekommenderat (se avsnitt 4.5).

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

Kombinationer som bör tas i beaktande

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 liknande sätt omfattar barbiturater (t.ex. 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.

Ulipristalacetat är en modulator för progesteronreceptorn som kan interagera med NorLevos effekt på progesteron. Därför rekommenderas inte samtidig användning av levonorgestrel och läkemedel som innehåller ulipristalacetat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Detta läkemedel kan inte avbryta en pågående graviditet. Om denna antikonceptionsmetod inte lyckas och graviditet utvecklas, indikerar epidemiologiska studier att gestagen inte framkallar fosterskador. Konsekvenserna för ett foster är okända efter intag av högre doser än 1,5 mg levonorgestrel.

Amning

Levonorgestrel går över i bröstmjolk. Det föreslås därför att amning bör ske innan NorLevo tabletten intas, och att man undviker att amma de närmaste 8 timmarna efter intaget. Om det under denna tid pumpas ut bröstmjolk ska den kasseras.

Fertilitet

En snabb återgång till fertilitet är trolig efter användning av NorLevo för postkoital antikonception. För fortsatt skydd mot graviditet ska därför annan preventivmetod fortsatt användas eller inledas så fort som möjligt efter användning av NorLevo.

Klinisk erfarenhet av levonorgestrel visar inga effekter på fertiliteten hos människa. På samma sätt visar ickekliniska studier inga negativa effekter på djur (se avsnitt 5).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier beträffande effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har rapporterats. Om kvinnor upplever trötthet och yrsel efter intag av NorLevo ska de dock inte framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande tabell visar biverkningsfrekvensen rapporterad i kliniska studier* efter intag av 1,5 mg levonorgestrel.

Biverkningarna som listas nedan är klassificerade efter frekvens och organsystemklass.

Frekvensgrupperingar definieras enligt följande konvention: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Biverkningsfrekvens	
	Mycket vanliga	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Huvudvärk	

Magtarmkanalen	Illamående Buksmäta	Diarré ¹ Kräkning
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Smärta i livmodern Ömhet i bröstet Försenad menstruation ⁴ Kraftiga menstruationer ² Blödning ¹	Dysmenoré ³
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet ¹	

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

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

* Studie 3 (n=1117): Lancet, 2010, 375: 555-62

* Studie 4 (n=840): Obstetrics and Gynecology 2006; 108: 1098-1097

¹ Ej registrerat i studie 1

² Ej registrerat i studie 2

³ Ej registrerat i studie 1 eller 2

⁴ Försening definierat som mer än 7 dagar.

Dessa biverkningar försvinner vanligtvis inom 48 timmar efter intag av NorLevo. Ömhet i bröstet, små blödningar och oregelbundna blödningar har rapporterats hos upp till 30% av patienterna och kan pågå till nästa menstruationsperiod, vilken kan vara försenad.

Överkänslighetsreaktioner i form av svullnad av svalg/ansikte och hudreaktioner har rapporterats efter intag av NorLevo.

Fall av tromboemboliska händelser har rapporterats efter godkännande för försäljning (se avsnitt 4.4).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt (se detaljer nedan). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosing

Inga allvarliga effekter har rapporterats efter akut intag av höga doser p-piller. Överdosing kan orsaka illamående och utsättningsblödning kan förekomma. Det finns ingen antidot och behandlingen skall vara symtomatisk.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Akuta preventivmedel, levonorgestrel, ATC-kod: G03AD01

Verkningsmekanism

Den primära verkningsmekanism är blockering och/eller fördröjd ovulation genom hämning av luteiniseringshormontoppen som befrämjar ovulationen. Levonorgestrel interfererar med ovulationsprocessen endast om det administreras före ökningen av luteiniseringshormon. Levonorgestrel har ingen akut antikonceptionell effekt vid administrering senare i cykeln.

Klinisk effekt och säkerhet

I kliniska prövningar har intag av levonorgestrel visats förhindra 52% (Glasier, 2010) till 85% (von Hertzen, 2002) av antalet förväntade graviditeter. Effekten förefaller att minska med tiden efter samlaget.

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 reducerad effekt med ökande kroppsvikt/BMI (se tabell 1), medan två andra studier (Creinin et al., 2006 och Glasier et al., 2010) visade på reducerad antikonceptionell effekt med ökande kroppsvikt eller BMI (se tabell 2). I båda dessa metaanalyser uteslöts intag senare än 72 timmar efter oskyddat samlag (d.v.s. användning av levonorgestrel som inte följer anvisningarna) samt kvinnor som hade ytterligare oskyddade samlag. För farmakokinetiska studier hos överviktiga kvinnor, se avsnitt 5.2.

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

BMI (kg/m ²)	Undervikt 0–18,5	Normalvikt 18,5–25	Övervikt 25–30	Fetma ≥ 30
N totalt	600	3 952	1 051	256
N graviditeter	11	39	6	3
Graviditets-frekvens	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 2: Metaanalys av studier av Creinin et al., 2006 och Glasier et al., 2010

BMI (kg/m ²)	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
Graviditets-frekvens	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

Levonorgestrel påverkar vid den rekommenderade doseringen inte blodets koagulationsfaktorer, eller metabolismen av lipider och kolhydrater.

Pediatrisk population

En prospektiv observationsstudie visade att av 305 behandlingar med levonorgestreltabletter för postkoital antikonception blev sju kvinnor gravida, vilket motsvarar en total sviktandel på 2,3 %. Sviktandelen hos kvinnor mellan 14 och 18 år (2,6 % eller 4/153) var jämförbar med sviktandelen hos kvinnor 18 år och äldre (2,0 % eller 3/152).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administration av 1,5 mg levonorgestrel, är halveringstiden i plasma uppskattad till 43 timmar. Maximal plasmakoncentration av levonorgestrel (40 nanomol/l) uppnås inom 3 timmar.

Distribution/Metabolism

Levonorgestrel hydroxyleras i levern, och metaboliterna utsöndras som glukuronid-konjugat.

Eliminering

Biotillgängligheten av oralt administrerat levonorgestrel är cirka 100%. I plasma är levonorgestrel starkt bundet till SHBG. Levonorgestrel elimineras via njurarna (60%-80%) och via levern (40%- 50%).

Farmakokinetik hos överviktiga kvinnor

En farmakokinetisk studie visade att den totala levonorgestrelkoncentrationen minskade hos överviktiga kvinnor (BMI ≥ 30 kg/m²) (cirka 50% minskning av $C_{\max}$ och AUC_{0-24}) jämfört med kvinnor med normalt BMI (<25 kg/m²) (Praditpan et al., 2017). En annan studie rapporterade också en minskning av den totala levonorgestrel $C_{\max}$ med cirka 50% mellan överviktiga kvinnor och kvinnor med normalt BMI, medan en fördubbling av dosen (3 mg) hos överviktiga kvinnor visades ge en plasmakoncentration liknande den som observerades hos kvinnor med normalt BMI och som fick 1,5 mg levonorgestrel (Edelman et al., 2016). Den kliniska relevansen av dessa data är oklar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data påvisar inte några särskilda risker för människa baserat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, utöver vad som redan beaktats i produktresumén. Djurstudier med levonorgestrel har visat på en maskulinisering av kvinnliga foster vid höga doser.

Prekliniska studier på möss visade ingen effekt på fertilitet hos avkomman till behandlade honor. Två studier av effekterna på utvecklingen av preembryon före implantation, visade att levonorgestrel inte hade några negativa effekter på fertilisering eller på tillväxten av mus-preembryon *in vitro*.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Povidon
Kiseldioxid kolloidal vattenfri
Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara blistret i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PVDC/aluminium-blisterkarta om 1 tablett.
Förpackningsstorlekar med 1 tablett, samt förpackning med 5, 10, 25 eller 50 tabletter för sjukhusbruk.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratoire HRA Pharma
200 avenue de Paris
92320 CHATILLON
Frankrike

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22234

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2005-09-23

Datum för den senaste förnyelsen: 2009-04-19

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-23