

1. LEGEMIDLETS NAVN

Norlevo 750 mikrogram tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder levonorgestrel 750 mikrogram.

Hjelpestoffer med kjent effekt: Hver tablett inneholder 45,45 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvit, rund, bikonveks tablett uten preg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Postkoital antikonsepsjon til anvendelse innen 72 timer etter et ubeskyttet samleie eller når bruk av annen prevensjon har mislykkes.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandlingen består av 2 tabletter som skal tas samtidig. Effekten er sikrere jo tidligere tablettene tas etter det ubeskyttede samleiet. Tablettene tas så raskt som mulig etter ubeskyttet samleie, helst innen 12 timer og senest innen 72 timer (3 dager).

Kvinner som trenger nødprevensjon, og som har brukt leverenzyminduserende legemidler i løpet av de siste fire ukene, anbefales å bruke ikke-hormonell nødprevensjon, som innsetting av kobberspiral. Hvis kvinnen ikke kan eller vil sette inn kobberspiral, kan en dobbel dose av levonorgestrel tas (dvs. fire tabletter samtidig (se pkt. 4.5).

Preparatet kan tas når som helst i menstruasjonssyklusen.

Ved oppkast innen 3 timer etter inntak av tablettene, anbefales det å ta to nye tabletter øyeblikkelig (eller fire tabletter for kvinner som har brukt leverenzyminduserende legemidler i løpet av de siste fire ukene og som ikke kan eller vil sette inn kobberspiral).

Etter å ha brukt et postkoitalt antikonsepsjonsmiddel, anbefales lokal prevensjon (kondom, pessar, skum) inntil neste menstruasjon. Bruk av Norlevo er ikke kontraindisert med fortsatt anvendelse av p-piller.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Norlevo hos barn som ikke har kommet i puberteten for indikasjonen nødprevensjon.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Graviditet (se pkt. 4.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Postkoital antikonsepsjon skal kun brukes i nødsituasjoner. Erstatte ikke et regulært prevensjonsmiddel.

Postkoital antikonsepsjon hindrer ikke graviditet i alle tilfeller.

Ved tvil om graviditet (menstruasjon forsinket med mer enn 5 dager eller unormal blødning på forventet menstruasjonstidspunkt) er det nødvendig å bekrefte manglende graviditet ved å gjennomføre en graviditetstest.

Dersom en kvinne har hatt ubeskyttet samleie mer enn 72 timer tidligere i samme menstruasjonssyklus, kan befruktning allerede ha inntruffet. Behandling med Norlevo for det etterfølgende samleiet kan derfor være ineffektivt i å hindre graviditet.

Begrensede og ikke entydige data tyder på at effekten av Norlevo kan reduseres med økende kroppsvekt eller kroppsmasseindeks (BMI) (se pkt. 5.1). Alle kvinner bør ta nødprevensjon så snart som mulig etter ubeskyttet samleie, uansett kroppsvekt eller BMI.

Dersom graviditet inntreffer etter behandling med Norlevo, bør muligheten for ektopisk svangerskap tas i betraktning. Den absolutte risikoen for ektopisk svangerskap anses som liten ettersom Norlevo forhindrer eggøsning og befruktning. Ektopisk svangerskap kan fortsette til tross for uterusblødning. Preparatet anbefales derfor ikke til pasienter med risiko for ektopisk svangerskap eller til pasienter som tidligere har hatt salpingitter eller ektopisk svangerskap. Norlevo anbefales ikke til pasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon. Kompliserte malabsorpsjonssyndromer, f.eks. Crohns sykdom kan redusere effekten av Norlevo.

Tilfeller av tromboemboliske hendelser er rapportert etter inntak av Norlevo. Risikoen for tromboemboliske hendelser bør tas hensyn til hos kvinner med andre riskfaktorer for tromboembolier, spesielt tidligere liknende tilfeller hos pasienten selv eller hennes familie.

Etter bruk av Norlevo er menstruasjonen vanligvis normal og inntreffer på forventet dag. Kan av og til komme noen dager tidligere eller senere enn forventet. Uteblir menstruasjonen i p-pille frie perioder, tas graviditetstest. Bruk av Norlevo flere ganger i samme menstruasjonssyklus anbefales ikke på grunn av uønsket høy hormondose og risikoen for alvorlige sykklusforstyrrelser. Kvinner som gjentatte ganger bruker postkoital antikonsepsjon skal anbefales langsiktig prevensjonsmetode.

Postkoital antikonsepsjon erstatter ikke nødvendig beskyttelse mot seksuelt overførbare sykdommer.

Samtidig bruk av Norlevo og legemidler som inneholder ulipristalacetat anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Pasienter med sjeldne arvelige lidelser som galaktoseintoleranse, pasienter med en spesiell form for arvet laktasemangel (Lapp-laktasemangel) eller pasienter med glukose/galaktosemalabsorpsjon, bør ikke bruke dette preparatet fordi det inneholder laktose.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metabolismen av levonorgestrel øker ved samtidig bruk av leverenzyminduktorer, hovedsakelig CYP3A4-induktorer. Samtidig inntak av efavirenz har vist å redusere plasmanivåer av levonorgestrel (AUC) med rundt 50 %.

Legemidler som mistenkes å ha lignende kapasitet til å redusere nivåer av levonorgestrel inkluderer barbiturater (inkludert primidon), fenytoin, karbamazepin, urtepreparater som inneholder *Hyperikum perforatum* (Johannesurt), rifampicin, ritonavir, rifabutin og griseofulvin.

For kvinner som har brukt levezyminduserende legemidler i løpet av de siste fire ukene og som trenger nødprevensjon, bør ikke-hormonell nødprevensjon (f. eks. kobberspiral) vurderes. Dobbel dose av levonorgestrel (dvs. 3 mg innen 72 timer etter ubeskyttet samleie) er en mulighet for kvinner som ikke kan eller vil bruke kobberspiral, selv om den spesifikke kombinasjonen (dobbel dose levonorgestrel og samtidig inntak av levezyminduktorer) ikke er undersøkt.

Legemidler som inneholder levonorgestrel kan øke risikoen for ciklosporintoksisitet på grunn av mulig hemming av ciklosporinmetabolisme.

Ulipristalacetat er en progesteronreseptormodulator som kan interagere med levonorgestrels progesteronaktivitet. Samtidig bruk av levonorgestrel og legemidler som inneholder ulipristalacetat anbefales derfor ikke.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Norlevo kan ikke avbryte påbegynt graviditet. Ved manglende effekt av den postkoitale antikonsepsjonen med etterfølgende graviditet, indikerer epidemiologiske undersøkelser ingen teratogen effekt av progestiner. Det er ikke kjent hvilke konsekvenser inntak av høyere doser enn 1.5 mg levonorgestrel har. Se pkt. 4.3 Kontraindikasjoner.

Amming

Levonorgestrel utskilles i morsmelk. Spedbarnets potensielle utsettelse for levonorgestrel kan reduseres dersom den ammende kvinnen tar tablettene umiddelbart etter amming og unngår amming i 8 timer etter inntak av Norlevo.

Fertilitet

Raskt tilbakevendende fertilitet er sannsynlig etter behandling med Norlevo brukt som nødprevensjon. Vanlig antikonsepsjon bør fortsettes eller initieres så snart som mulig etter bruk av Norlevo, for å forsikre varig prevensjon mot graviditet.

Klinisk erfaring etter bruk av levonorgestrel viser ingen påvirkning av fertilitet hos mennesker. Tilsvarende viser prekliniske studier ingen påvirkning av fertilitet hos dyr (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke sett noen form for påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er kvalme, smerter i nedre del av magen, hodepine, tretthet og svimmelhet. Brekninger er rapportert hos 1-8 % av kvinnene.

Tabellen nedenfor viser bivirkningsfrekvensen rapportert i kliniske studier* etter inntak av levonorgestrel 1,5 mg.

Organklasser	Bivirkningsfrekvens	
	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ to $1/10$)
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Hodepine	

Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Magesmerter	Diaré ¹ Brekninger
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Smerter i livmoren Brystspenninger Forsinket menstruasjon ⁴ Kraftig menstruasjon ² Blødning ¹	Dysmenoré ³
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Tretthet 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, 108:1089-1097

¹ Ikke rapportert i Studie 1

² Ikke rapportert i Studie 2

³ Ikke rapportert i Studie 1 eller 2

⁴ Forsinket mer enn 7 dager.

Disse bivirkningene går vanligvis over innen 48 timer. Brystspenning, spotting og uregelmessige blødninger er rapportert hos opp til 30 % av pasientene og kan være til neste menstruasjon som kan være forsinket.

Overfølsomhetsreaksjoner som ødem i ansikt/svelg og hudreaksjoner har vært rapportert etter inntak av Norlevo.

Tromboemboliske tilfeller har blitt rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ingen alvorlige effekter er rapportert etter akutt inntak av høye doser av p-piller. Overdosering kan gi uvelhet og utsettelse av menstruasjon. Det finnes ingen antidot, og behandlingen skal være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Nødprevensjon, ATC-kode: G03A D01

Virkningsmekanisme

Den primære virkningsmekanismen er blokkade og/eller forsinkelse av ovulasjon via hemming av stigning i konsentrasjonen for luteiniserende hormon (LH-peak). Levonorgestrel påvirker kun ovulasjonsprosessen hvis det tas før stigningen i LH har startet. Levonorgestrel har ingen preventiv effekt når det tas senere i syklusen.

Klinisk effekt og sikkerhet

I kliniske studier varierte andelen av unngåtte graviditeter etter bruk av levonorgestrel fra 52 % (Glasier, 2010) til 85 % (Von Hertzen, 2002) av forventede graviditeter. Effekten synes å avta med tiden etter samleie.

Det er begrensende og ikke entydige data om betydningen av høy kroppsvekt/høy BMI på effekten av prevensjon. I tre WHO-studier er det ikke observert noen trend med redusert effekt ved økende kroppsvekt/BMI (tabell 1), i to andre studier (Creinin m.fl., 2006 og Glasier m.fl., 2010) ble det observert redusert effekt av prevensjon ved økende kroppsvekt eller BMI (tabell 2). Begge metaanalysene utelukket inntak mer enn 72 timer etter ubeskyttet samleie (dvs. ikke forskriftsmessig bruk av levonorgestrel) og kvinner som hadde flere tilfeller av ubeskyttet samleie. Se pkt. 5.2 for farmakokinetiske studier hos overvektige kvinner.

Tabell 1: Metaanalyser av tre WHO-studier (Von Hertzen m.fl., 1998 og 2002; Dada m.fl., 2010)

BMI (kg/m²)	Undervektige 0–18,5	Normale 18,5–25	Overvektige 25–30	Svært overvektige ≥30
N totalt	600	3952	1051	256
N graviditeter	11	39	6	3
Andel graviditeter	1,83 %	0,99 %	0,57 %	1,17 %
Konfidens- intervall	0,92–3,26	0,70–1,35	0,21–1,24	0,24–3,39

Tabell 2: Metaanalyse av studier av Creinin m.fl., 2006 og Glasier m.fl., 2010

BMI (kg/m²)	Undervektige 0–18,5	Normale 18,5–25	Overvektige 25–30	Svært overvektige ≥30
N totalt	64	933	339	212
N graviditeter	1	9	8	11
Andel graviditeter	1,56 %	0,96 %	2,36 %	5,19 %
Konfidens- intervall	0,04–8,40	0,44–1,82	1,02–4,60	2,62–9,09

Levonorgestrel i den angitte dose påvirker ikke blodkoagulasjonsfaktorer, lipid- og karbohydratmetabolismen.

Pediatrik populasjon

En prospektiv observasjonsstudie viste at av 305 behandlinger med levonorgestrel som nødprevensjon, ble sju kvinner gravide. Dette resulterte i en generell feilfrekvens på 2,3 %. Feilfrekvensen hos kvinner under 18 år (2,6 % eller 4/153) var sammenlignbar med feilfrekvensen hos kvinner over 18 år (2,0 % eller 3 av 152).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oralt inntak av 1,5 mg levonorgestrel er terminal halveringstid i plasma 43 timer. Maksimal plasmakonsentrasjon av levonorgestrel er 40 nmol/L og nås innen 3 timer.

Distribusjon/biotransformasjon

Hydroksyleres i lever. Metabolittene utskilles som glukuronidkonjugater.

Eliminasjon

Biotilgjengelighet av peroral levonorgestrel er nesten 100 %. Sterkt bundet til SHBG i plasma. Levonorgestrel elimineres via nyrene (60-80 %) og lever (40-50 %).

Farmakokinetiske studier hos overvektige kvinner

En farmakokinetisk studie viste at totale konsentrasjoner av levonorgestrel er nedsatt hos overvektige kvinner ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (ca. 50 % reduksjon i $C_{\max}$ og AUC_{0-24}), sammenlignet med kvinner med normal BMI ($< 25 \text{ kg/m}^2$) (Praditpan et al., 2017). En annen studie har også rapportert en reduksjon i total levonorgestrel $C_{\max}$ på ca. 50 % mellom overvektige kvinner og kvinner med normal BMI.

Dobling av dosen (3 mg) hos overvektige kvinner viste seg derimot å føre til konsentrasjonsnivåer lignende de som ble observert i normalvektige kvinner som fikk 1,5 mg levonorgestrel (Edelman et al., 2016). Den kliniske relevansen av disse data er uklar.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet, utover den informasjonen som er inkludert i andre punkter i preparatomtalen. Hos gnagere (rotter og mus) er LD50 etter enkel dose høyere enn 5 g. Høyeste ikke-toksiske dose etter gjentatt oral dosering på ape er 910 $\mu\text{g/kg}$ daglig i 52 uker.

En preklinisk studie utført i mus viste ingen påvirkning av fertilitet hos avkom til de behandlede hunnmusene. To studier i mus undersøkte følgene av eksponering av levonorgestrel på utvikling av pre-embryo før implantasjon. Studiene viste at levonorgestrel ikke påvirket fertilisering og vekst *in vitro*.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Povidon
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning (PVC/PE/PVDC/Aluminium) à 2 tabletter.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Laboratoire HRA Pharma
200 avenue de Paris
92320 Chatillon, Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

MTnr 99-7321

9. MT DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. august 2000
Dato for siste fornyelse: 19. april 2009

10. OPPDATERINGSDATO

25.02.2019