

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Justine 1,5 mg tablet

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1,5 mg levonorgestrel.

Hulpstof met bekend effect: 43,3 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Justine is een ronde, witte tablet met een diameter van ongeveer 6 mm en gemarkeerd met “C” aan de ene kant van de tablet en “1” aan de andere kant.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

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

Wanneer er binnen drie uur na het innemen van de tablet wordt gebraakt, dient onmiddellijk nog een tablet te worden ingenomen.

Vrouwen die in de laatste 4 weken enzym-inducerende geneesmiddelen hebben gebruikt en noodanticonceptie nodig hebben, worden aanbevolen om een niet-hormonale noodanticonceptie, i.e. Cu-IUD of een dubbele dosis levonorgestrel (d.w.z. 2 tabletten samen te nemen) gebruiken voor die vrouwen die niet kunnen of niet willen Cu-IUD gebruiken (zie rubriek 4.5).

Justine kan op elk moment tijdens de menstruatiecyclus worden ingenomen, tenzij de menstruele bloeding te laat is.

Na gebruik van noodanticonceptie wordt geadviseerd een lokale barrièremethode (bijv. condoom, diafragma, spermadodend middel, cervix kapje) te gebruiken tot de volgende menstruatie begint. Het gebruik van Justine is geen contra-indicatie voor het doorgaan met de normale hormonale anticonceptie.

#### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevant gebruik van Justine voor kinderen van prepubertale leeftijd in de indicatie noodanticonceptie.

#### Wijze van toediening

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. Als er onzekerheid bestaat over het tijdstip van de onbeschermdede gemeenschap of als de vrouw meer dan 72 uur eerder in dezelfde menstruatiecyclus onbeschermdede gemeenschap heeft gehad, kan conceptie hebben plaatsgevonden.

Behandeling met Justine na voor de tweede keer gemeenschap te hebben gehad kan daarom ineffectief zijn bij het voorkomen van zwangerschap. Wanneer de menstruatie meer dan 5 dagen te laat is of abnormale bloeding optreedt op de verwachte menstruatiedatum of om enige andere reden het vermoeden van een zwangerschap bestaat, dient zwangerschap uitgesloten te worden.

**Als zwangerschap optreedt na behandeling met Justine, dient de mogelijkheid van een ectopische zwangerschap te worden overwogen.** Het absolute risico op een ectopische zwangerschap is waarschijnlijk laag, aangezien Justine ovulatie en bevruchting voorkomt. Een ectopische zwangerschap kan zich ondanks het optreden van een uteriene bloeding verder ontwikkelen.

Om die reden wordt Justine niet aanbevolen voor patiënten met risico op een ectopische zwangerschap (voorgeschiedenis van salpingitis of van een ectopische zwangerschap).

Justine wordt afgeraden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Ernstige malabsorptiesyndromen, zoals de ziekte van Crohn, kunnen de werkzaamheid van Justine verminderen.

Na het innemen van Justine zal de menstruatie gewoonlijk normaal zijn en op de verwachte datum optreden. Soms kan dit echter een paar dagen eerder of later zijn. Vrouwen moeten worden geadviseerd een medische afspraak te maken om reguliere anticonceptie op te starten of voort te zetten. Wanneer er na het gebruik van levonorgestrel gedurende de volgende pilvrije periode geen onttrekkingsbloeding optreedt na reguliere hormonale anticonceptie, dient zwangerschap uitgesloten te worden.

Herhaalde toediening binnen een menstruatiecyclus wordt in verband met de kans op verstoring van de cyclus afgeraden.

Beperkte en niet-overtuigende gegevens suggereren dat de werkzaamheid van Justine verminderd zou kunnen zijn bij toenemend lichaamsgewicht of toenemende body mass index (BMI) (zie rubrieken 5.1 en 5.2). Alle vrouwen moeten zo snel mogelijk na onbeschermdede gemeenschap noodanticonceptie innemen, ongeacht het lichaamsgewicht of de BMI van de vrouw.

Justine is niet zo effectief als conventionele anticonceptiemethoden en is alleen geschikt als noodmaatregel. Vrouwen die herhaaldelijk noodanticonceptie gebruiken, moeten worden geadviseerd langetermijnanticonceptiemethoden te overwegen.

Het gebruik van noodanticonceptie is geen vervanging voor de noodzakelijke voorzorgsmaatregelen tegen seksueel overdraagbare aandoeningen.

#### **Dit middel bevat lactose en natrium**

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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 onbeschermdе 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 van ciclosporinetoxiciteit verhogen als gevolg van mogelijke remming van ciclosporinemetabolisme.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### *Zwangerschap*

Justine mag niet aan zwangere vrouwen worden gegeven. Het zal een zwangerschap niet afbreken. In het geval van een voortgezette zwangerschap wijzen beperkte epidemiologische gegevens niet op nadelige gevolgen voor de foetus, maar er zijn geen klinische gegevens over de mogelijke consequenties bij gebruik van doses van meer dan 1,5 mg levonorgestrel (zie rubriek 5.3).

##### *Borstvoeding*

Levonorgestrel wordt uitgescheiden in moedermelk. Mogelijke blootstelling van een baby aan levonorgestrel kan worden verminderd wanneer de vrouw die borstvoeding geeft de tablet onmiddellijk na het voeden inneemt en het geven van borstvoeding minimaal gedurende 8 uur vermijdt na inname van levonorgestrel.

##### *Vruchtbaarheid*

Levonorgestrel verhoogt de kans op mogelijke cyclusverstoringen, wat soms kan leiden tot een eerdere of latere ovulatie datum, resulterend in een gewijzigde vruchtbaarheidsdatum. Hoewel er geen vruchtbaarheidsgegevens op lange termijn bekend zijn, wordt na behandeling met levonorgestrel een snelle terugkeer naar de vruchtbaarheid verwacht en om die reden moet de reguliere anticonceptie worden voortgezet of zo snel mogelijk na het gebruik van levonorgestrel noodanticonceptie worden gestart.

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

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

De vaakst gemelde bijwerking was misselijkheid.

Systeem-orgaanklasse	Frequentie van de bijwerkingen	
	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥ 1/100, <1/10)
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn	Duizeligheid

<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Misselijkheid Pijn in de onderbuik	Diarree Braken
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	Bloeding niet gerelateerd aan menstruatie*	Menstruatie meer dan 7 dagen over tijd ** Onregelmatige menstruatie Gevoelige borsten
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Vermoeidheid	

\*Bloedingspatronen kunnen tijdelijk verstoord zijn, maar de meeste vrouwen zullen hun volgende menstruatie binnen 5-7 dagen voor of na de verwachte dag krijgen.

\*\*Wanneer de volgende menstruatie meer dan 5 dagen over tijd is, dient zwangerschap uitgesloten te worden.

Vanuit post-marketing bewaking zijn bovendien de volgende bijwerkingen gemeld:

*Maagdarmstelselaandoeningen*

Zeer zelden (<1/10.000): buikpijn

*Huid- en onderhuidaandoeningen*

Zeer zelden (<1/10.000): huiduitslag, urticaria, pruritus

*Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen*

Zeer zelden (<1/10.000): pijn in het bekkengebied, dysmenorroe

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

Zeer zelden (<1/10.000): oedeem van het gezicht

**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 Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

**4.9 Overdosering**

Er zijn geen ernstige bijwerkingen gemeld na acute inname van grote doses orale anticonceptiva. Overdosering kan misselijkheid veroorzaken en onttrekkingsbloeding kan optreden. Er zijn geen specifieke antidota en de behandeling dient symptomatisch te zijn.

**5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

**5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacodynamische categorie: Geslachtshormonen en modulators van het genitale stelsel, noodanticonceptiva. ATC-code: G03AD01

**Werkingsmechanisme**

Met het aanbevolen regime schijnt levonorgestrel voornamelijk te werken door ovulatie en fertilisatie te voorkomen wanneer gemeenschap heeft plaats gehad gedurende de pre-ovulatiefase, op het moment dat de kans op fertilisatie het grootst is. Justine is niet effectief als het implantatieproces eenmaal is begonnen.

**Klinische werkzaamheid en veiligheid**

Resultaten van de gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studies uitgevoerd in 1998, 2001 en 2010, hebben aangetoond dat 1500 microgram levonorgestrel (ingenomen binnen 72 uur na onbeschermd seks) respectievelijk 85%, 84%, 97% van de verwachte zwangerschappen heeft voorkomen.

Het zwangerschapspercentage (aantal waargenomen zwangerschappen bij vrouwen die noodanticonceptie gebruiken op het totaal aantal vrouwen die noodanticonceptie gebruiken) bedroeg respectievelijk 1,1%, 1,34% en 0,32%. De vermijdbare fractie bleek af te nemen en de zwangerschapspercentages bleken toe te nemen met het tijdstip van start van de behandeling na onbeschermd geslachtsgemeenschap. De hoogste werkzaamheid wordt bereikt wanneer noodanticonceptie wordt genomen binnen 24 uur na geslachtsgemeenschap. Werkzaamheid lijkt af te nemen met de tijd die verstrijkt na onbeschermd geslachtsgemeenschap.

Een meta-analyse van drie WHO onderzoeken (Von Hertzen et al., 1998 en 2002; Dada et al., 2010) heeft aangetoond dat het zwangerschapspercentage van levonorgestrel 1,01% (59/5 863) bedraagt (vergeleken met een verwacht zwangerschapspercentage van ongeveer 8% bij afwezigheid van noodanticonceptie), zie tabel 1.

Tabel 1: Meta-analyse van drie WHO onderzoeken (Von Hertzen et al., 1998 en 2002; Dada et al., 2010)

	Levonorgestrel dosis	Vertraging in behandeling in dagen	Vermijdbare fractie (95% CI)*	Zwangerschapspercentage
<b>Von Hertzen, 1998</b>	<b>0,75 mg (twee dosissen met een tussenpoos van 12 uur ingenomen)</b>	Dag 1 ( $\leq 24u$ )	95%	0,4%
		Dag 2 (25-48u)	85%	1,2%
		Dag 3 (49-72u)	58%	2,7%
		Alle vrouwen	85%	1,1%
<b>Von Hertzen, 2002</b>	<b>1,5 mg (eenmalige dosis)</b>	1-3 dagen	84%	1,34%
	<b>0,75 mg (twee dosissen tegelijk ingenomen)</b>	1-3 dagen	79%	1,69%
<b>Dada, 2010</b>	<b>1,5 mg (eenmalige dosis)</b>	1-3 dagen	96,7%	0,40%
	<b>0,75 mg (twee dosissen tegelijk ingenomen)</b>	1-3 dagen	97,4%	0,32%
<b>Meta-analyse van de drie WHO onderzoeken</b>		-	-	1,01%

\*BI: betrouwbaarheidsinterval (vergeleken met een verwacht zwangerschapspercentage van ongeveer 8% in de afwezigheid van noodanticonceptie)

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 2), 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 3). 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 overgewicht, zie rubriek 5.2).

Tabel 2: Meta-analyse op drie onderzoeken van de WHO (Von Hertzen et al., 1998 en 2002; Dada et al., 2010)

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Ondergewicht 0 – 18,5	Normaal 18,5-25	Overgewicht 25-30	Obesitas $\geq 30$
<b>N totaal</b>	600	3952	1051	256
<b>N zwangerschappen</b>	11	39	6	3

<b>Zwangerschapspercentage</b>	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%
<b>Betrouwbaarheidsinterval</b>	0,92-3,26	0,70-1,35	0,21-1,24	0,24-3,39

Tabel 3: Meta-analyse op onderzoeken van Creinin et al., 2006 en Glasier et al., 2010

<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Ondergewicht 0 – 18,5</b>	<b>Normaal 18,5-25</b>	<b>Overgewicht 25-30</b>	<b>Obesitas ≥ 30</b>
<b>N totaal</b>	<b>64</b>	<b>933</b>	<b>339</b>	<b>212</b>
<b>N zwangerschappen</b>	<b>1</b>	<b>9</b>	<b>8</b>	<b>11</b>
<b>Zwangerschapspercentage</b>	<b>1,56%</b>	<b>0,96%</b>	<b>2,36%</b>	<b>5,19%</b>
<b>Betrouwbaarheidsinterval</b>	<b>0,04 – 8,40</b>	<b>0,44 – 1,82</b>	<b>1,02 – 4,60</b>	<b>2,62 – 9,09</b>

Bij het aanbevolen regime zal levonorgestrel naar verwachting geen significante modificatie van bloedstollingsfactoren en lipiden- en koolhydraatmetabolisme veroorzaken.

### **Pediatrische populatie**

Een prospectieve observatiestudie toonde aan dat uit 305 behandelingen met levonorgestrel noodanticonceptiepillen, zeven vrouwen zwanger werden, wat resulteerde in een totale falencijfer van 2,3%. Het falenpercentage bij vrouwen jonger dan 18 jaar (2,6% of 4/153) was vergelijkbaar met het falenpercentage bij vrouwen 18 jaar of ouder (2,0% of 3/152).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Oraal toegediend levonorgestrel wordt snel en praktisch volledig geabsorbeerd.

De absolute biologische beschikbaarheid van levonorgestrel werd bepaald op bijna 100% van de toegediende dosis.

De resultaten van een farmacokinetisch onderzoek bij 16 gezonde vrouwen lieten zien dat na inname van één tablet Justine de maximale levonorgestrelserumspiegels van 18,5 ng/ml na 2 uur werden bereikt.

### Distributie

Levonorgestrel is gebonden aan serumalbumine en geslachtshormoonbindend globuline (GHBG). Slechts ongeveer 1,5% van de totale serumspiegels is aanwezig als vrije steroïde, maar 65% is specifiek gebonden aan GHBG.

Ongeveer 0,1% van de moederdosis kan via melk worden doorgegeven aan een baby die borstvoeding krijgt.

### Biotransformatie

De biotransformatie volgt de bekende wegen van het steroïdenmetabolisme, het levonorgestrel wordt gehydroxyleerd door leverenzymen, voornamelijk door CYP3A4, en de metabolieten worden uitgescheiden na glucuronidering door leverglucuronidase-enzymen (zie rubriek 4.5).

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, maar als metabolieten uitgescheiden.

Levonorgestrelmetabolieten worden in praktisch gelijke proporties uitgescheiden in de urine en de feces.

### **Farmacokinetiek bij vrouwen met overgewicht**

Een farmacokinetische studie toonde aan dat de levonorgestrelconcentraties verlaagd zijn bij vrouwen met obesitas (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) (een vermindering van ongeveer 50% van  $C_{\max}$  en  $AUC_{0-24}$ ) in vergelijking met vrouwen met een normale BMI (<25 kg/m<sup>2</sup>) (Praditpan et al., 2017). Een andere studie meldde ook een vermindering 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 plasmaconcentratiespiegels leek op te leveren, vergelijkbaar met die 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 uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Experimentele dierproeven met levonorgestrel hebben bij hoge doses virilisatie van vrouwelijke foetussen laten zien. Niet-klinische gegevens van conventionele studies naar veiligheidsfarmacologie, chronische toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit hebben geen speciaal gevaar voor mensen aangetoond buiten de informatie in andere rubrieken van deze samenvatting van de productkenmerken.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Microkristallijne cellulose  
Lactose monohydraat  
Poloxameer 188  
Croscarmellose natrium  
Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakking  
Elke doos bevat 1 blisterverpakking met 1 tablet.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Ceres Pharma NV  
Kortrijksesteenweg 1091 bus B  
B-9051 Sint-Denijs-Westrem

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

BE448782

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 december 2013

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

01/2023