SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levodonna® 1,5 mg tabletten

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

Levodonna is een witte, ronde tablet met een diameter van circa 6 mm, dat aan één kant de gravering “C” en aan de andere kant de gravering “1”bevat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Noodanticonceptie binnen 72 uur na onbeschermde 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 en niet later dan 72 uur na onbeschermde 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 afgelopen 4 weken enzyminducerende medicatie hebben gebruikt en noodanticonceptie nodig hebben, wordt aangeraden om een niet-hormonale vorm van noodanticonceptie te gebruiken, zoals een koperhoudende IUD, of om een dubbele dosis levonorgestrel te nemen (d.w.z. 2 tabletten tegelijk ingenomen) als zij geen koperhoudende IUD kunnen of willen gebruiken (zie rubriek 4.5).

Levodonna kan te allen tijde tijdens de menstruele cyclus worden ingenomen, tenzij de menstruele bloeding te laat is.

Na gebruik van noodanticonceptie wordt geadviseerd een plaatselijke barrièremethode (bijv. condoom, baarmoederring, zaaddodend middel, pessarium) te gebruiken tot de volgende menstruatie begint. Het gebruik van levonorgestrel is geen contra-indicatie voor het doorgaan met de normale hormonale anticonceptie.

Pediatrische patiënten
Er is geen relevant gebruik van Levodonna bij kinderen vóór de puberteit voor de indicatie van noodcontraceptie.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Noodanticonceptie is een occasionele methode. Het mag in geen geval een normale anticonceptiemethode vervangen.
Noodanticonceptie voorkomt niet in alle gevallen een zwangerschap. Wanneer er onzekerheid bestaat over het tijdstip van de onbeschermde gemeenschap of wanneer de vrouw meer dan 72 uur eerder in dezelfde menstruele cyclus gemeenschap heeft gehad, kan conceptie hebben plaatsgevonden.
Behandeling met levonorgestrel 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.

Wanneer zwangerschap optreedt na behandeling met Levodonna, dient de mogelijkheid van een ectopische zwangerschap te worden overwogen.
Het absolute risico op een ectopische zwangerschap is waarschijnlijk laag, aangezien levonorgestrel ovulatie en bevruchting voorkomt. Een ectopische zwangerschap kan zich ondanks het optreden van een uteriene bloeding verder ontwikkelen.
Om die reden wordt Levodonna niet aanbevolen voor patiënten met risico op een ectopische zwangerschap (voorgeschiedenis van salpingitis of van een ectopische zwangerschap).
Levodonna wordt afgeraden bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis.

Ernstige malabsorptiesyndromen, zoals de ziekte van Crohn, kan de werkzaamheid van levonorgestrel verminderen.

Na inname van Levodonna zijn de menstruaties gewoonlijk normaal en treden op de verwachte datum op. Zij kunnen soms een paar dagen eerder of later dan verwacht optreden. Vrouwen moeten worden geadviseerd een afspraak met een arts te maken om een normale anticonceptiemethode te starten of voort te zetten. Wanneer er na het gebruik van levonorgestrel in de volgende pilvrije periode geen onttrekkingsbloeding optreedt na normale hormonale anticonceptie, dient zwangerschap uitgesloten te worden.

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

Levonorgestrel is niet even effectief als een conventionele standaardanticonceptiemethode en is alleen geschikt als noodmaatregel. Vrouwen die vaker noodanticonceptiekuren nodig hebben dient men te adviseren langetermijn-anticonceptiemethoden te overwegen.

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

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

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

Dit middel bevat minder 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, met voornamelijk CYP3A4-enzyminductoren. Gelijktijdige toediening van efavirenz heeft het plasmagehalte van levonorgestrel (AUC) verlaagd met ongeveer 50%.

Geneesmiddelen die het plasmagehalte van levonorgestrel vermoedelijk vergelijkbaar kunnen verminderen, zijn onder meer barbituraten (inclusief primidon), fenytoïne, carbamazepine, kruidenmiddelen die *Hypericum perforatum* (sint-janskruid) bevatten, rifampicine, ritonavir, rifabutine en griseofulvine.

Bij vrouwen die in de afgelopen 4 weken enzyminducerende medicatie hebben gebruikt en noodanticonceptie nodig hebben, moet het gebruik van niet-hormonale noodanticonceptie worden overwogen (d.w.z. een koperhoudende IUD). Het innemen

van een dubbele dosis levonorgestrel (d.w.z. 3000 mcg binnen 72 uur na de onbeschermde gemeenschap) is een mogelijkheid voor vrouwen die geen koperhoudende IUD kunnen of willen gebruiken, hoewel deze specifieke combinatie (gelijktijdig gebruik van een dubbele dosis levonorgestrel en een enzyminductor) niet is onderzocht.

Geneesmiddelen die levonorgestrel bevatten kunnen het risico van ciclosporinetoxiciteit verhogen als gevolg van mogelijke remming van het ciclosporinemetabolisme.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Levodonna mag niet aan zwangere vrouwen worden gegeven. Het zal een zwangerschap niet onderbreken. In het geval van een ononderbroken zwangerschap geven beperkte epidemiologische gegevens geen nadelige gevolgen aan 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 geven van borstvoeding inneemt en het geven van borstvoeding in ieder geval 8 uur vermijdt na toediening van Levodonna.

Vruchtbaarheid
Levonorgestrel verhoogt de mogelijkheid van cyclusstoornissen die soms kunnen leiden tot een vroegere of latere ovulatiedatum wat een gewijzigde vruchtbaarheidsdatum kan veroorzaken. Hoewel er geen vruchtbaarheidsgegevens op langere termijn beschikbaar zijn, wordt een vlugge terugkeer naar vruchtbaarheid verwacht en daarom dient normale anticonceptie zo snel mogelijk na het gebruik van levonorgestrel EC te worden voortgezet of gestart.

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

Er zijn geen onderzoeken naar de invloed op het vermogen om een voertuig te besturen of een machine te bedienen uitgevoerd.

4.8 Bijwerkingen

De vaakst gemelde bijwerking was misselijkheid.

Systeem-orgaanklasse MeDRA versie 14.1	**Frequentie van de bijwerkingen**	
	Zeer vaak (≥1/10)	**Vaak (≥1/100 à <1/10)**
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid Pijn in de onderbuik	Diarree Braken
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Bloeding niet gerelateerd aan menstruatie*	Menstruatie meer dan 7 dagen over tijd ** Onregelmatige menstruatie Gevoelige borsten
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	

*Bloedingspatronen kunnen tijdelijk verstoord worden, maar de meeste vrouwen zullen hun volgende menstruatie binnen 7 dagen na het verwachte tijdstip krijgen.

**Wanneer de volgende menstruatie meer dan 5 dagen te laat is dient zwangerschap uitgesloten te worden.

Vanuit post-marketing bewaking werden bovendien de volgende bijwerkingen gemeld:
Maagdarmstelselaandoeningen:
Zeer zelden (<1/10.000): buikpijn
Ziekten van de huid en het onderhuidse weefsel:
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, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geslachtshormonen en modulatoren van het genitale stelsel,
Noodanticonceptiva. ATC-code: G03AD01

Werkingsmechanisme
De exacte werkingswijze van levonorgestrel als noodanticonceptivum is niet bekend. Met het aanbevolen regime schijnt levonorgestrel voornamelijk te werken door ovulatie en fertilisatie te voorkomen wanneer gedurende de pre-ovulatiefase gemeenschap heeft plaatsgehad, op het moment waarop de waarschijnlijkheid van fertilisatie het grootst is. Het kan ook endometriumveranderingen veroorzaken waardoor implantatie wordt ontmoedigd. Levonorgestrel is niet effectief eens het implantatieproces is begonnen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Resultaten van een gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek uitgevoerd in 2001 (Lancet 2002; 360: 1803-1810) hebben aangetoond dat een enkele dosis van 1500 microgram levonorgestrel (ingenomen binnen 72 uur na onbeschermde seks) 84% van

verwachte zwangerschappen heeft voorkomen (vergeleken met 79% bij inname van de twee tabletten van 750 microgram met een tussenpoos van 12 uur).

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

Er zijn beperkte en niet-eenduidige 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 onbeschermde gemeenschap (d.w.z. off-label gebruik van levonorgestrel) en vrouwen die verder onbeschermde gemeenschap hadden uitgesloten.

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

BMI (kg/m2)	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
Zwangerschaps-percentage	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%
Betrouwbaarheids- interval	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/m2)	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
Zwangerschaps-percentage	1,56%	0,96%	2,36%	5,19%
Betrouwbaarheids- interval	0,04 – 8,40	0,44 – 1,82	1,02 – 4,60	2,62 – 9,09

Pediatrische patiënten

Een prospectieve, observationele studie toonde dat van 305 behandelingen met levonorgestrel tabletten als noodcontraceptie, zeven vrouwen zwanger werden, wat resulteerde in een algemeen faalpercentage van 2,3 %. Het faalpercentage bij vrouwen jonger dan 18 jaar (2,6 % of 4/153) was gelijkaardig aan het faalpercentage bij vrouwen van 18 jaar en ouder (2,0 % of 3/152).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Oraal toegediend levonorgestrel wordt snel en praktisch volledig geabsorbeerd.

Distributie
Bij inname van één Levodonna tablet werden de maximale serumspiegels van levonorgestrel van 18,5 ng/ml na 2 uur gevonden. Na het bereiken van de maximale serumspiegels, nam de concentratie van levonorgestrel af met een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 26 uur.

Biotransformatie
Levonorgestrel wordt niet in onveranderde vorm, maar als metabolieten uitgescheiden.

Eliminatie
Levonorgestrel metabolieten worden in praktisch gelijke porties uitgescheiden in urine en feces. De biotransformatie volgt de bekende wegen van het steroïdenmetabolisme, het levonorgestrel wordt gehydroxyleerd in de lever en de metabolieten worden uitgescheiden als glucuronideconjugaten.
Er zijn geen farmacologisch actieve metabolieten bekend.
Levonorgestrel wordt gebonden aan serumalbumine en geslachtshormoonbindend globuline (GHBG). Slechts ongeveer 1,5% van de totale serumspiegels is aanwezig als vrije steroïde, maar 65% worden specifiek gebonden aan GHBG.

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dierproeven met levonorgestrel hebben bij hoge doses virilisatie van vrouwelijke foetussen
aangetoond. Niet-klinische gegevens, komende van gebruikelijke studies betreffende chronische toxiciteit, mutageniciteit en carcinogeniciteit hebben geen speciaal gevaar voor mensen aangetoond naast de informatie ingesloten in andere rubrieken van deze Samenvatting van de Productkenmerken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose

Lactosemonohydraat
Poloxameer 188
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel vereist geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakkingen.
Elke doos bevat één blisterverpakking met één tablet.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz nv/sa
Hermeslaan 1H
1831 Machelen

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

BE446035

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20/12/2013
Datum van laatste verlenging: 14/09/2018

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 10/2025
Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2026