

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NORLEVO® 1,5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1,5 mg levonorgestrel.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 90,90 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, ronde biconvexe tablet met aan een kant de code NL 1.5 gegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Noodcontraceptie binnen 72 uur na onbeschermd geslachtsbetrekkingen of bij mislukking van een contraceptieve methode.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling bestaat uit inname van **één tablet**. Hoe sneller de medicatie wordt ingenomen na onbeschermd geslachtsbetrekkingen, hoe doeltreffender de methode zal zijn.

Bijgevolg moet de tablet **zo snel mogelijk na de onbeschermd geslachtsbetrekkingen** worden ingenomen, **bij voorkeur binnen 12 uur** en uiterlijk binnen 72 uur (3 dagen) na de betrekkingen.

Vrouwen die in de afgelopen 4 weken enzym-inducerende geneesmiddelen hebben gebruikt én noodanticonceptie nodig hebben, wordt aanbevolen om niet-hormonale noodanticonceptie te gebruiken, zoals een Cu-IUD. Vrouwen die geen Cu-IUD kunnen of willen gebruiken, wordt aanbevolen een dubbele dosis van levonorgestrel (= 2 tabletten tegelijk) in te nemen (zie rubriek 4.5).

NorLevo mag op om het even welk moment van de menstruele cyclus worden ingenomen.

Als de patiënte braakt binnen drie uur na inname van de tabletten, moet ze meteen een extra tablet innemen.

Na gebruik van de noodcontraceptie wordt aanbevolen een plaatselijk voorbehoedmiddel te gebruiken (condoom, spermicide, diafragma) tot de volgende menstruatie. Het gebruik van NorLevo vormt geen bezwaar tegen voortzetting van de gebruikelijke hormonale contraceptie.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van NorLevo voor kinderen van prepuberale leeftijd in de indicatie noodanticonceptie.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Noodcontraceptie is een **occasionele** methode en kan in geen enkel geval een regelmatige contraceptie vervangen.

Noodcontraceptie kan een zwangerschap niet steeds voorkomen, vooral als er onzekerheid is over het tijdstip waarop de onbeschermdе geslachtsbetrekkingen hebben plaatsgevonden. Bij twijfel (meer dan vijf dagen uitstel van de menstruatie of abnormale bloedingen op de voorziene datum van de menstruatie, zwangerschapssymptomen) moet een zwangerschapstest worden uitgevoerd om een zwangerschap uit te sluiten.

Als onbeschermdе geslachtsbetrekkingen meer dan 72 uur voordien tijdens dezelfde menstruele cyclus hebben plaatsgevonden, kan bevruchting plaatsvinden. Het is niet zeker dat de inname van NorLevo na de tweede geslachtsbetrekkingen een zwangerschap kan voorkomen.

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

Indien een zwangerschap na de inname van NorLevo wordt vastgesteld, moet de mogelijkheid van een ectopische zwangerschap overwogen worden. Het absolute risico van een ectopische zwangerschap is klein vermits NorLevo de eisprong en de bevruchting voorkomt. Een ectopische zwangerschap kan zich verder ontwikkelen ook als de vrouw vaginaal bloedverlies vertoont. NorLevo wordt daarom afgeraden bij vrouwen die een risico lopen van ectopische zwangerschap (antecedenten van salpingitis of extra-uteriene zwangerschap).

NorLevo wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen. Een ernstig malabsorptiesyndroom, zoals de ziekte van Crohn, kan de doeltreffendheid van NorLevo verminderen.

Gevallen van trombo-embolie na inname van NorLevo zijn gerapporteerd geweest. Er moet rekening mee gehouden worden dat trombo-embolie kan voorkomen bij patiënten met bestaande risicofactoren op trombo-embolie, vooral met een persoonlijke of familiale geschiedenis van thrombofilie.

Na de inname van NorLevo is de menstruatie doorgaans zoals gewoonlijk. Het treedt meestal op op de normale datum, maar kan soms enkele dagen vroeger of later optreden. Het wordt aangeraden een arts te raadplegen om een regelmatige contraceptieve methode te starten of aan te passen. Als na inname van NorLevo, in tegenstelling tot gewoonlijk, de menstruatie niet zou optreden tijdens de week van stopzetting van regelmatige inname van een hormonaal anticonceptivum, zal een zwangerschap moeten worden uitgesloten.

Herhaalde toediening tijdens een menstruele cyclus wordt niet aanbevolen omdat de patiënte dan een te grote en ongewenste hoeveelheid hormonen zou krijgen wat de cyclus ernstig zou kunnen verstoren. Vrouwen die herhaaldelijk noodcontraceptie gebruiken, moet een contraceptieve methode op lange termijn worden voorgesteld.

Het gebruik van noodcontraceptie wil niet zeggen dat er geen voorzorgsmaatregelen tegen seksueel overdraagbare ziekten moeten worden genomen.

Gelijktijdig gebruik van NorLevo en geneesmiddelen die ulipristalacetaat bevatten wordt afgeraden (zie rubriek 4.5).

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinaties waarmee rekening moet worden gehouden:

Het metabolisme van levonorgestrel wordt versneld door gelijktijdige inname van geneesmiddelen die de leverenzymen stimuleren 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 CuIUD) 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 onbeschermde 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 op ciclosporinetoxiciteit verhogen als gevolg van mogelijke remming van het ciclosporinemetabolisme.

Ulipristalacetaat is een modulator van de progesteronreceptor die interactie kan geven met de progestagene werking van levonorgestrel. Daarom wordt het gelijktijdige gebruik van levonorgestrel en geneesmiddelen die ulipristalacetaat bevatten afgeraden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dit geneesmiddel kan een bestaande zwangerschap niet onderbreken.

Als die contraceptieve methode faalt en de zwangerschap wordt voortgezet, wijzen de resultaten van epidemiologische studies erop dat progestativa geen foetale misvormingen veroorzaken.

Er bestaan geen gegevens over de effecten op het kind als hogere doses dan 1,5 mg levonorgestrel worden ingenomen.

Borstvoeding

Levonorgestrel wordt in de moedermelk uitgescheiden. Bijgevolg wordt aangeraden borstvoeding te geven juist voor de inname van de NorLevo tablet en geen borstvoeding te geven gedurende minstens 8 uur na inname van NorLevo.

Vruchtbaarheid

De vruchtbaarheid zal waarschijnlijk snel herstellen na inname van NorLevo als noodcontraceptie; daarom moet een regelmatige contraceptie worden voortgezet of zo snel mogelijk worden gestart na het gebruik van NorLevo om verdere zwangerschap te voorkomen.

De klinische ervaring wijst niet op een effect op de vruchtbaarheid bij de mens na gebruik van levonorgestrel. Ook in preklinisch veiligheidsonderzoek waren er geen aanwijzingen van bijwerkingen bij dieren (zie rubriek 5.3).

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

Geen enkele studie heeft effecten op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen gerapporteerd. Vrouwen die toch vermoeidheid of duizeligheid voelen na de inname van NorLevo moeten niet met de auto rijden of geen machines gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

De volgende tabel toont de frequentie van de bijwerkingen die in klinische studies werden gerapporteerd na inname van 1,5 mg levonorgestrel*

Systeem	Frequentie van bijwerkingen	
	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$ tot $1/10$)
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid Hoofdpijn	
Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea Buikpijn	Diarree ¹ Braken
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Baarmoederpijn Gespannen borsten Uitstel van regels ⁴ Overvloedige regels ² Bloeding ¹	Dysmenorroe ³
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid 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 niet geregistreerd in studie 1

² niet geregistreerd in studie 2

³ niet gerapporteerd in studie 1 of 2

⁴ Uitstel gedefinieerd als zijnde meer dan 7 dagen

Deze bijwerkingen verdwijnen gewoonlijk binnen 48 uur na inname van NorLevo. Tot 30% van de patiënten klaagt van gespannen borsten, spotting en onregelmatig bloedverlies, symptomen die kunnen duren tot de volgende menstruatie die later kan optreden.

Overgevoelighedsreacties zoals oedeem in het gezicht/farynx en huidreacties zijn gerapporteerd na inname van NorLevo.

Gevallen van trombo-embolie zijn gerapporteerd geweest tijdens de post-marketing periode (zie rubriek 4.4).

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

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/ 40
B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afimps.be

4.9 Overdosering

Er werden geen ernstige effecten gerapporteerd na inname van hoge doses orale contraceptiva. Overdosering kan nausea en een onttrekkingsbloeding veroorzaken.

Er bestaat geen specifiek antidotum, de behandeling moet symptomatisch zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep : NOODCONTRACEPTIE
ATC Code: G03AD01

Werkingsmechanisme

Het primaire werkingsmechanisme is blokkade en/of vertraging van ovulatie via suppressie van de piek van het luteïniserend hormoon (LH). Levonorgestrel verstoort het ovulatieproces alleen wanneer het vóór het begin van de LH-toename wordt toegediend. Levonorgestrel heeft geen noodcontraceptief effect wanneer het later in de cyclus wordt toegediend.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinische studies varieerde de proportie van zwangerschappen na het gebruik van levonorgestrel van 52 % (Glasier, 2010) tot 85 % (Von Hertzen, 2002) van de verwachte zwangerschappen.

De doeltreffendheid blijkt in de tijd na de betrekkingen te verminderen.

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 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 onbeschermd gemeenschap (d.w.z. off-label gebruik van levonorgestrel) en vrouwen die vaker onbeschermd gemeenschap hadden uitgesloten. Voor farmacokinetische studies bij zwaarlijvige vrouwen, zie rubriek 5.2.

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
Zwangerschapspercentage	1,83 %	0,99 %	0,57 %	1,17 %
Betrouwbaarheidsinterval	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
Zwangerschapspercentage	1,56 %	0,96 %	2,36 %	5,19 %
Betrouwbaarheidsinterval	0,04 – 8,40	0,44 – 1,82	1,02 – 4,60	2,62 – 9,09

In de gebruikte doses zou levonorgestrel geen significant effect hebben op de bloedstollingsfactoren en het vet- en koolhydraatmetabolisme.

Pediatrische patiënten

Een prospectieve observationele studie toonde aan dat van de 305 behandelingen met levonorgestrel noodanticonceptiemiddel tabletten zeven vrouwen zwanger werden, hetgeen resulteert in een totale uitvalspercentage van 2,3%. Het uitvalspercentage bij vrouwen jonger dan 18 jaar (2,6% of 4/153) was vergelijkbaar met het uitvalspercentage bij vrouwen van 18 jaar en ouder (2,0% of 3/152).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van 1,5 mg levonorgestrel wordt de terminale plasmahalfwaardetijd van het geneesmiddel geschat op 43 uur. De piekplasmaconcentratie van levonorgestrel (ongeveer 40 nmol/l) wordt bereikt binnen 3 uur.

Distributie/Biotransformatie

Levonorgestrel wordt in de lever gehydroxyleerd en de metabolieten worden geëlimineerd in de vorm van glucuroniden.

Eliminatie

De biologische beschikbaarheid van levonorgestrel per os bedraagt ongeveer 100%. In het plasma bindt levonorgestrel sterk aan SHBG. Levonorgestrel wordt geëlimineerd door de nieren (60-80%) en de lever (40-50%).

Farmacokinetiek bij zwaarlijvige vrouwen

Een farmacokinetische studie toonde aan dat de totale levonorgestrel concentraties gedaald zijn bij zwaarlijvige vrouwen (BMI ≥ 30 kg/m²) (ongeveer 50% vermindering in C_{max} en AUC₀₋₂₄), vergeleken bij vrouwen met een normale BMI (< 25 kg/m²) (Praditpan et al., 2017). Een andere studie toonde ook een daling van totaal levonorgestrel C_{max} met ongeveer 50% tussen zwaarlijvige vrouwen en vrouwen met een normale BMI, terwijl door een verdubbeling van de dosis (3 mg) bij zwaarlijvige vrouwen de plasmaconcentraties gelijk leken te zijn aan deze waargenomen bij vrouwen met een normale BMI die 1,5 mg levonorgestrel toegediend kregen (Edelman et al., 2016). De klinische relevantie van deze data is onduidelijk.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel, duiden niet op een speciaal risico voor mensen buiten de informatie die in de overige rubrieken van de SKP staan. In dierproeven met hoge doses levonorgestrel werden tekenen van virilisatie van de vrouwelijke foetussen waargenomen.

In preklinisch veiligheidsonderzoek bij muizen werd geen effect op de vruchtbaarheid van de jongen van de behandelde moederdieren gezien. In twee studies waarin de gevolgen van blootstelling aan levonorgestrel op de ontwikkeling van pre-embryo's voor de inplanting werden onderzocht, werd aangetoond dat levonorgestrel geen negatieve effecten had op de bevruchting en de *in-vitro* groei van muizen pre-embryo's.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Povidon
Anhydrisch colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PVDC/aluminium-blisterverpakkingen met 1 tablet.
Verpakkingen met 1 tablet en met 5, 10, 25 of 50 tabletten enkel voor ziekenhuisgebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Laboratoire HRA Pharma
200 avenue de Paris
92320 CHATILLON
Frankrijk

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

BE277356

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28/11/2005
Datum van laatste verlenging: 04/11/2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2019