

Levodonna

M EF**Sandoz AS**

Tablett 1,5 mg

(Rund, vit tablett, cirka 6 mm i diameter och präglad med "C" på ena sidan och "1" på andra sidan.)

Könshormoner och modulatorer av det genitala systemet, akuta preventivmedel. ATC-kod: G03AD01

Aktiv substans:

Levonorgestrel

ATC-kod:

G03AD01

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2019-11-18.

Indikationer

Postkoital antikonception för användning inom 72 timmar efter oskyddat samlag eller efter att någon preventivmetod misslyckats.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Dosering

Ta tabletten så snart som möjligt, helst inom 12 timmar och inte senare än 72 timmar, efter oskyddat samlag (se avsnitt Farmakodynamik).

Om kvinnan kräks inom tre timmar efter tablettintaget, bör en ny tablett tas omedelbart.

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 Interaktioner).

Levodonna kan användas när som helst under menstruationscykeln förutsatt att menstruationen inte är försenad.

Efter postkoital antikonception rekommenderas användande av en lokal barriärmetod (t.ex. kondom, slidpessar, spermiedödande medel, cervixpessar) tills nästa menstruation börjar. Användning av levonorgestrel kontraindicerar inte fortsatt användning av en regelbunden hormonell preventionsmetod.

Pediatrisk population:

Det finns ingen relevant användning för Levodonna hos barn i prepubertal ålder i indikationen postkoital antikonception.

Varningar och försiktighet

Postkoital antikonception är en tillfällig metod. Metoden ska aldrig ersätta vanligt preventivmedel.

Postkoital antikonception förhindrar inte alltid en graviditet. Om det råder osäkerhet om tidpunkten för det oskyddade samlaget eller om kvinnan har haft oskyddat samlag mer än 72 timmar tidigare i samma menstruationscykel, kan befruktning ha ägt rum.

Behandling med levonorgestrel efter det andra samlaget kan därför vara utan preventiv effekt. Om menstruationen är försenad mer än 5 dagar, om onormal blödning förekommer vid den förväntade tidpunkten för menstruationen eller om graviditet misstänks av andra orsaker, bör graviditetstest utföras för att utesluta graviditet.

I händelse av graviditet efter behandling med Levodonna, bör risken för utomkvedshavandeskap beaktas. Den absoluta risken för ett utomkvedshavandeskap är sannolikt låg, eftersom levonorgestrel förhindrar ägglossning och befruktning. Utomkvedshavandeskap kan fortgå, trots förekomst av blödning. Levodonna rekommenderas därför inte till kvinnor som löper risk att drabbas av utomkvedshavandeskap (salpingit eller utomkvedshavandeskap i anamnesen).

Levodonna rekommenderas inte till kvinnor med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Svåra malabsorptionssyndrom, t.ex. Crohns sjukdom, kan försvaga effekten av levonorgestrel.

Efter intag av Levodonna 1,5 mg tablett är menstruationerna oftast normala och inträffar vid förväntad tidpunkt. Menstruationen kan ibland börja några dagar tidigare eller senare än förväntat. Läkare

bör konsulteras för att anpassa eller initiera en regelbunden preventivmetod. Graviditet ska uteslutas då levonorgestrel används under pågående p-pilleranvändning och menstruationen uteblir i kommande tablettfria period.

Det rekommenderas inte att Levodonna används mer än en gång i samma menstruationscykel på grund av risken för störningar av menstruationscykeln.

Levonorgestrel är inte lika säkert som en vanlig regelbunden preventivmetod och är endast lämplig som en nödåtgärd. Kvinnor som söker upprepade gånger för postkoital antikonception ska rekommenderas en långsiktig preventivmetod.

Användning av postkoital antikonceptionsmetod ersätter inte nödvändiga försiktighetsåtgärder mot sexuellt överförbara sjukdomar.

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

Detta läkemedel innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

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 likande sätt omfattar barbiturater (t.ex. primidon), fenytoin, karbamazepin, (traditionella) växtbaserade läkemedel som innehåller Johannesört (*Hypericum perforatum*), 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 innehållande levonorgestrel kan öka risken för ciklosporintoxicitet på grund av en eventuell hämning av ciklosporinmetabolismen.

Graviditet

Levodonna bör inte ges till gravida kvinnor. Det kan inte avbryta en pågående graviditet. Begränsade epidemiologiska data indikerar inte några skadliga effekter på fostret vid en pågående graviditet. Det finns emellertid inga kliniska data med hänsyn till potentiella konsekvenser vid intag av doser över 1,5 mg levonorgestrel (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Amning

Levonorgestrel utsöndras i bröstmjolk. Den eventuella levonorgestreldos som ett spädbarn utsätts för kan reduceras om den ammande kvinnan tar tabletten omedelbart efter amningstillfället och undviker amning under minst 8 timmar efter intag av Levodonna.

Fertilitet

Levonorgestrel ökar risken för cykelstörningar som ibland kan leda till tidigare eller senare ägglossningsdatum och förändra fertilitetsdatum. Även om det inte finns några långsiktiga fertilitetsdata förväntas snabb återgång till fertilitet efter behandling med levonorgestrel och därför bör patienten fortsätta med sin regelbundna preventivmetod eller en sådan initieras så snart som möjligt efter användning av levonorgestrel akut-p-piller.

Trafik

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

Biverkningar

Den vanligast rapporterade biverkningen var illamående.

Organsystem	Biverkningsfrekvenser	
	Mycket vanliga ($> 1/10$)	Vanliga ($> 1/100, < 1/10$)
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel
Magtarmkanalen	Illamående Smärta i nedre delen av buken	Diarré Kräkningar

Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Blödning som inte har samband med menstruation*	Menstruation som är fördröjd i mer än 7 dagar ** Oregelbunden menstruation Ömhet i bröstet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet	

*Blödningsmönstret kan tillfälligt rubbas, men de flesta kvinnor får sin nästa menstruation inom 7 dagar från förväntad tidpunkt.

**Om nästa menstruation är mer än 5 dagar försenad bör graviditet uteslutas.

Följande biverkningar har dessutom rapporterats efter marknadsföring:

Magtarmkanalen

Mycket sällsynta (<1/10 000): buksmärta

Hud och subkutan vävnad:

Mycket sällsynta (<1/10 000): utslag, urtikaria, pruritus

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Mycket sällsynta (<1/10 000): bäckensmärta, dysmenorré

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Mycket sällsynta (<1/10 000): ansiktsödem

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Inga allvarliga effekter har rapporterats efter akut intag av höga doser orala preventivmedel. Överdoser kan förorsaka illamående och bortfallsblödning kan förekomma. Antidot saknas och behandlingen bör vara symtomatisk.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism:

Den exakta verkningsmekanismen för levonorgestrel som akut preventivmedel är inte känd.

Vid föreskriven dosering antas levonorgestrel utöva sin effekt i huvudsak genom att förhindra ägglossning och därigenom förhindra befruktning, om samlag har ägt rum i den preovulatoriska fasen då sannolikheten för befruktning är som störst.

Levonorgestrel kan också ge upphov till förändringar i endometriet som hämmar implantationen men är inte effektivt när implantationsprocessen redan inletts.

Klinisk effekt och säkerhet

Resultaten från en randomiserad, dubbelblind studie utförd 2001 (Lancet 2002; 360: 1803-1810) visar att intag av en singeldos på 1,5 mg levonorgestrel (inom 72 timmar från oskyddat samlag) förhindrar 84% av förväntade graviditeter (jämfört med 79% när de två 0,75 mg tabletterna togs med 12 timmars mellanrum).

Vid föreskriven dosering förväntas inte levonorgestrel påverka koagulationsfaktorer samt lipid- och kolhydratmetabolism.

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.

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

BMI (kg/m²)	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
Graviditetsfrekvens	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/m²)	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
Graviditetsfrekvens	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

Pediatrisk population

En prospektiv observationsstudie visade att av 305 behandlingar med levonorgestreltabletter för postkoital antikonception blev sju kvinnor gravida, vilket motsvarar en total svikttandel på 2,3 %. Svikttandelen hos kvinnor under 18 år (2,6 % eller 4/153) var jämförbar med svikttandelen hos kvinnor i åldern 18 år och äldre (2,0 % eller 3/152).

Farmakokinetik

Absorption

Oralt administrerat levonorgestrel absorberas snabbt och så gott som fullständigt.

Distribution

Efter intag av en tablett Levodonna1,5 mg var den maximala serumkoncentrationen 18,5 ng/ml efter 2 timmar. Efter att maximala serumnivåer uppnåtts minskade koncentrationen av levonorgestrel med en genomsnittlig halveringstid på ca 26 timmar.

Metabolism

Levonorgestrel utsöndras inte i oförändrad form utan som metaboliter.

Eliminering

Metaboliterna för levonorgestrel utsöndras i ungefär lika mängder i urin och faeces. Biotransformationen följer de kända vägarna för steroidmetabolism, levonorgestrel hydroxyleras i levern och metaboliterna utsöndras som glukuronidkonjugat. Det finns inga kända farmakologiskt aktiva metaboliter.

Levonorgestrel är bundet till serumalbumin och sex hormone binding globulin (SHBG). Endast ca 1,5 % av den totala koncentrationen i serum förekommer som fri steroid, medan 65% är specifikt bundet till SHBG.

Den absoluta biotillgängligheten för levonorgestrel konstaterades vara nästan 100 % av den administrerade dosen.

Ca 0,1 % av den intagna dosen kan överföras via bröstmjolk till det ammande barnet.

Prekliniska uppgifter

Djurstudier med levonorgestrel har visat virilisering av kvinnliga foster vid höga doser.

Icke-kliniska data från gängse studier avseende kronisk toxicitet, mutagenitet och karcinogenitet visade inte några särskilda risker för människa, förutom den information som är inkluderad i andra avsnitt i produktresumén.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje tablett innehåller 1,5 mg levonorgestrel.

Hjälpämnen med känd effekt: 43,3 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

Cellulosa, mikrokristallin

Laktosmonohydrat

Poloxamer 188

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för levonorgestrel är framtagen av företaget Bayer för Jadelle®, Jaydess, Kyleena, Luadei, Miranova, Miranova 28, Mirena, Neovletta®, Neovletta® 28, Trionetta®, Trionetta® 28

Miljörisk: Användning av levonorgestrel har bedömts medföra hög risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Levonorgestrel är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Levonorgestrel har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6}$$
$$A \cdot (100 - R) = 0.0013 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 9.36 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA / LIF)

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference I)

D = factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies*

Algae (green algae, *Desmodesmus subspicatus*):

NOEC 72 hours (growth rate) = 5.6 $\mu\text{g/L}$, $E_r C_{50}$ 72 hours (growth rate) = 25.3 $\mu\text{g/L}$. Guideline OECD 201. (Reference II)

Crustacean (waterflea, *Daphnia magna*):

Chronic toxicity

NOEC 21 days (reproduction) $\geq 752 \mu\text{g/L}$. Guideline OECD 211. (Reference III)

Fish (fathead minnow, *Pimephales promelas*):

Chronic toxicity

EC_{10} 21 days (reproduction) = 0.00001 µg/L. Guideline OECD 229.

(Reference IV)

*Fish (zebrafish, *Danio rerio*):*

Chronic toxicity

NOEC 126 days (reproduction) = 0.00016 µg/L. Guideline OECD 210. (Reference V)

The PNEC was calculated by division of the lowest effect level (NOEC) of the fish full life cycle study considering an appropriate assessment factor (AF). The most sensitive taxonomic group were fish, and the lowest relevant effect level was reported as EC_{10} = 0.00016 µg/L. The regulatory default standard AF of 10 was used, which is applicable when there are chronic aquatic toxicity studies representing the three trophic levels (algae, crustaceans, and fish).
 $PNEC = 0.00016 \text{ µg/L} / 10 = 0.000016 \text{ µg/L}$

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

The risk quotient PEC/PNEC was calculated with $0.0013 \text{ µg/L} / 0.000016 \text{ µg/L} = 81.3$.

Justification of chosen environmental risk phrase:

A risk quotient above 10 qualifies for the phrase "Use of levonorgestrel has been considered to result in high environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

Levonorgestrel was also studied for aerobic biodegradability in water in a manometric respiration test according to guideline OECD 301F. The test item was introduced

into the test system at a concentration of 200 mg/L as theoretically oxidizable carbon.

The study reported 0 % biodegradation of levonorgestrel in 28 days. Guideline OECD 301F. (Reference VI)

Simulation studies:

A study on transformation in aquatic/sediment systems according to test guideline OECD 308 was conducted. The transformation of [^{14}C] levonorgestrel in sediments and natural water was assessed in two different aerobic sediment/water systems. Levonorgestrel was incubated in glass vessels containing sediment and overlaying water over 100 days.

The entire sediment sample was extracted first with acetonitrile, afterwards with acetonitrile/water, 70/30, v/v and acetonitrile/water/HCl, 70/30/5, v/v/v until the last extract contained $\leq 5\%$ of the applied radioactivity. The samples were shaken for 5 minutes and thereafter centrifuged for 5 minutes at 2000 rpm. The supernatant was transferred into a graduated cylinder. In cases where a phase separation was observed, portions of 20 mL of Milli-Q water were added to the extracts until no separation was visible anymore. The total volume was recorded and duplicate 1 mL aliquots were measured by LSC for radioactivity.

The results of the study indicate that levonorgestrel is distributed to the sediment compartment, however, relevant amounts remained in the water phase (22 and 43 % for the fine and coarse sediment, respectively). The degradation rate was 6-7 % at the end

of the incubation period. The DT_{50} (disappearance half-life from the water phase) for parent compound in water was estimated with 2.5 and 3.2 days for the fine and coarse sediment, respectively.

This study reported a half-life of levonorgestrel in water $DT_{50} = 2.5-3.2$ days while the DT_{50} in sediment/total system could not be determined and the substance is considered potentially persistent in the environment. Guideline OECD 308. (Reference VII)

Abiotic degradation

Hydrolysis:

Levonorgestrel was reported to be resistant to hydrolysis at pH 5, 7, and 9 and 25 °C. Guideline FDA TAD 3.09. (Reference VIII)

Justification of chosen degradation phrase:

Levonorgestrel established a $DT_{50} > 120$ d for the total system and is resistant to hydrolysis, which qualifies for the phrase "Levonorgestrel is potentially persistent."

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

The $\log D_{ow}$ was reported as 3.55. Guideline FDA TAD 3.02. (Reference IX)

Bioconcentration factor (BCF):

Fish (bluegill sunfish *Lepomis macrochirus*) were exposed in two treatment groups to ^{14}C -labeled levonorgestrel for 28 days followed by a depuration phase of 14 days. The mean measured concentration of levonorgestrel (based on ^{14}C analysis) was 6.1 and 42.1 ng/L for the low and high concentration, respectively, during the exposure phase. The concentration of ^{14}C in fish tissue

decreased rapidly during the exposure phase most likely due to increased metabolism and subsequent rapid excretion. The BCF_{ss} (bioconcentration factor at steady state) was 250 and 119 for group 2 and 3, respectively. Normalized to a standard lipid content of 5 % the BCF_{ss} calculated as 192 and 92 for group 2 and 3, respectively. Guideline OECD 305. (Reference X)

Other data

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

As the $\log D_{ow}$ was < 4 and/or $BCF < 500$ levonorgestrel is not considered bioaccumulative which qualifies for the phrase "Levonorgestrel has low potential for bioaccumulation."

Excretion (metabolism)

Systemically available levonorgestrel is mainly excreted in the hydroxylated and to a lesser extent, in a conjugated form. Only a small fraction is released unchanged. (Reference XI)

References

- I. Guidance on information requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.16: Environmental exposure assessment. V3.0, Feb. 2016.
- II. Growth inhibition test of levonorgestrel (BAY 86-5028) on the green algae *Desmodesmus subspicatus*. Nonclinical Drug Safety, Bayer Pharma AG, study no. TOXT2082435, report no. A52865.
- III. Reproduction study of levonorgestrel (ZK18206) in *Daphnia magna*. Nonclinical Drug Safety, Bayer Pharma AG, study no. TOXT6081124, report no. A49686.

- IV. Short-term reproduction tests with levonorgestrel (ZK 18206) on the fathead minnow (*Pimephales promelas*). Nonclinical Drug Safety, Bayer Schering Pharma AG, study no TOXT4078685, report no. A39905.
- V. Zebrafish (*Danio rerio*) Partial life stage test, Flow through conditions. Drug Discovery, Bayer AG, study no. T103549-2, report no. R-12907.
- VI. Study on the biodegradability of Levonorgestrel (ZK 18206) in the manometric respiration test. Nonclinical Drug Safety, Bayer Schering Pharma AG, study no. TOXT2082138, report no. A51399.
- VII. Levonorgestrel (BAY 86-5028): Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems. Nonclinical Drug Safety, Bayer Healthcare AG, study no.T5081646EXT, report no. A56339.
- VIII. Levonorgestrel, ZK18206, Report on physicochemical properties, Rate of hydrolysis. General Physical Chemistry, Schering AG, study no. APC 94/158, report no. LD06EY10.
- IX. The octanol/water partition coefficient of levonorgestrel (ZK18206). General Physical Chemistry, Schering AG, study no. APC 93/103a, report no. LD16.
- X. Bioconcentration flow-through fish test with levonorgestrel [BAY 86-5028 (14-C)], Nonclinical Drug Safety, Bayer HealthCare AG, study no. TOXT9082441, report no. A53418.
- XI. Stancyk, F., Roy, S.: Metabolism of levonorgestrel, norethindrone, and structurally related contraceptive steroids. Contraception 42, 67-96.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Tablett 1,5 mg Rund, vit tablett, cirka 6 mm i diameter och präglad med "C" på ena sidan och "1" på andra sidan.

1 tablett(er) blister, receptfri (fri prissättning), EF, Övriga
förskrivare: barnmorska