

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

NEBREMEL 1,5 mg tableta

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 1,5 mg levonorgestrela.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 43,3 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Zdravilo NEBREMEL 1,5 mg tableta je okrogla, bikonveksna, bela tableta, s premerom približno 6 mm ter z vtisnjeno oznako »C« na eni strani tablete in »1« na drugi strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nujna kontracepcija, ki jo je treba vzeti v 72 urah po nezaščitenem spolnem odnosu ali v primeru, če izbrana kontracepcijska metoda ni bila uspešna.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za peroralno uporabo.

Odmerjanje

Vzeti je treba eno tableto čim prej, najbolje v 12 urah oziroma najkasneje v 72 urah po nezaščitenem spolnem odnosu (glejte poglavje 5.1).

Če se v treh urah po zaužitju tablete pojavi bruhanje, je treba takoj vzeti še eno tableto. Uporabnica naj se posvetuje z zdravnikom, farmacevtom, medicinsko sestro ali ginekologom (specialistom za načrtovanje družine).

Ženskam, ki so v zadnjih 4 tednih uporabljale zdravila, ki inducirajo encime, in potrebujejo nujno kontracepcijo, se priporoča uporaba nehormonske nujne kontracepcije, npr. materničnega vložka z bakrom (IUV s Cu). Tiste ženske, ki IUV s Cu ne morejo ali ne želijo uporabljati, pa lahko vzamejo dvojni odmerek levonorgestrela (tj. 2 tableti hkrati) (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo NEBREMEL se lahko uporabi kadar koli med menstruacijskim ciklusom, razen če menstruacijska krvavitev zamuja.

Po uporabi nujne kontracepcije je priporočljiva uporaba lokalne pregradne metode (npr. kondom, diafragma, spermicid ali maternična kapica) do začetka naslednje menstruacijske krvavitve. Uporaba zdravila NEBREMEL ni kontraindikacija za nadaljnjo uporabo redne hormonske kontracepcije.

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila NEBREMEL pri otrocih pred puberteto za indikacijo nujne kontracepcije ni smiselna.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nujna kontracepcija je občasna metoda. V nobenem primeru ne sme nadomestiti redne kontracepcijske metode.

Nujna kontracepcija ne prepreči nosečnosti v vseh primerih. Če ni gotovo, kdaj se je nezaščiteni spolni odnos zgodil, ali če je ženska imela nezaščiten spolni odnos pred več kot 72 urami v istem menstruacijskem ciklusu, je morda že prišlo do oploditve. Uporaba levonorgestrela po naslednjem spolnem odnosu je zato lahko neučinkovita pri preprečevanju nosečnosti. Če menstruacijska krvavitev zamuja več kot 5 dni, če se na predvideni dan menstruacijske krvavitve pojavi neobičajna krvavitev ali če ženska zaradi katerega koli drugega razloga meni, da bi lahko bila noseča, je treba nosečnost izključiti.

Če pride do zanositve po uporabi zdravila NEBREMEL, je treba upoštevati možnost zunajmaternične nosečnosti. Absolutno tveganje za zunajmaternično nosečnost je verjetno majhno, ker levonorgestrel preprečuje ovulacijo in oploditev. Zunajmaternična nosečnost se lahko nadaljuje kljub pojavu krvavitve iz maternice.

Uporaba levonorgestrela zato ni priporočljiva pri bolnicah, pri katerih obstaja tveganje za zunajmaternično nosečnost (salpingitis ali zunajmaternična nosečnost v anamnezi).

Uporaba levonorgestrela ni priporočljiva pri bolnicah, ki imajo hude motnje delovanja jeter.

Hudi malabsorpcijski sindromi, kot je Crohnova bolezen, lahko zmanjšajo učinkovitost levonorgestrela.

Zdravilo vsebuje laktozo monohidrat. Bolnice z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Po uporabi levonorgestrela so menstruacijske krvavitve običajno normalne in se pojavijo ob predvidenem času. Včasih se lahko pojavijo tudi nekaj dni prej ali kasneje, kot je predvideno. Ženskam je treba svetovati, naj se naročijo pri zdravniku, da bi začele ali prilagodile uporabo redne kontracepcijske zaščite. Če se po uporabi levonorgestrela, ki ji sledi uporaba redne hormonske kontracepcije, v naslednjem obdobju brez jemanja tablet ne pojavi prekinitvena krvavitev, je treba izključiti nosečnost.

Večkratna uporaba v istem menstruacijskem ciklusu ni priporočljiva, saj obstaja možnost, da pride do motenj ciklusa.

Maloštevilni in nedokončni podatki kažejo, da bi se učinkovitost levonorgestrela lahko zmanjšala z naraščanjem telesne mase oziroma indeksa telesne mase (ITM) (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Vse ženske morajo nujno kontracepcijo vzeti čim prej po nezaščitenem spolnem odnosu, ne glede na njihovo telesno

maso ali ITM.

Zdravilo NEBREMEL 1,5 mg tableta ni tako učinkovito kot običajne kontracepcijske metode in je indicirano le kot ukrep v nujnih primerih. Ženskam, ki večkrat potrebujejo nujno kontracepcijo, je treba svetovati, naj razmislijo o dolgoročnih kontracepcijskih metodah.

Uporaba nujne kontracepcije ni nadomestilo za previdnostne ukrepe, ki so potrebni za preprečevanje spolno prenosljivih bolezni.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba induktorjev jetrnih encimov, zlasti induktorjev encima CYP3A4, pospešuje presnovo levonorgestrela. Ugotovljeno je bilo, da sočasna uporaba efavirenza zmanjša plazemske koncentracije levonorgestrela (AUC) za približno 50 %.

Zdravila, za katera se domneva, da imajo podobno sposobnost zmanjševanja plazemskih koncentracij levonorgestrela, vključujejo barbiturate (vključno s primidonom), fenitoin, karbamazepin, zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo *Hypericum perforatum* (šentjanževko), rifampicin, ritonavir, rifabutin in grizeofulvin.

Pri ženskah, ki so v zadnjih 4 tednih uporabljale zdravila, ki inducirajo encime, in potrebujejo nujno kontracepcijo, je treba razmisliti o uporabi nehormonske nujne kontracepcije (IUV s Cu – *maternični vložek z bakrom*). Ženske, ki ne morejo ali ne želijo uporabljati IUV s Cu, lahko vzamejo dvojni odmerek levonorgestrela (odmerek 3 mg v 72 urah po nezaščitenem spolnem odnosu), vendar pa ta kombinacija (dvojni odmerek levonorgestrela ob sočasni uporabi encimskega induktorja) ni bila raziskana.

Zdravila, ki vsebujejo levonorgestrel, lahko zvečajo tveganje za toksičnost ciklosporina, saj lahko zavirajo njegovo presnovo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravila NEBREMEL se ne sme uporabljati pri nosečnicah. Zdravilo ne prekine nosečnosti. Maloštevilni epidemiološki podatki, ki so na voljo, ne kažejo neželenih učinkov na plod, če se nosečnost nadaljuje, vendar pa ni nobenih kliničnih podatkov o morebitnih posledicah v primeru jemanja odmerkov levonorgestrela, večjih od 1,5 mg (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Levonorgestrel se izloča v materino mleko. Morebitno izpostavljenost otroka levonorgestrelu je mogoče zmanjšati, če ženska, ki doji, vzame tableto takoj po dojenju in nato po uporabi zdravila NEBREMEL ne doji vsaj 8 ur.

Plodnost

Levonorgestrel zveča možnost motenj ciklusa, ki lahko včasih povzročijo zgodnejšo ali kasnejšo ovulacijo, zaradi česar se spremenijo datumi plodnih dni. Čeprav podatkov o plodnosti za daljše časovno obdobje ni, se po zdravljenju z levonorgestrelom pričakuje hitra povrnitev plodnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali, je bil navzea.

Organski sistem	Pogostnost neželenih učinkov	
	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Bolezni živčevja	glavobol	omotica
Bolezni prebavil	navzea bolečina v spodnjem delu trebuha	driska bruhanje
Motnje reprodukcije in dojk	krvavitev, ki ni povezana z menstruacijsko krvavitvijo*	zakasnitev menstruacijske krvavitve za več kot 7 dni** neredne menstruacijske krvavitve občutljivost dojk
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	

*Pojavijo se lahko začasne motnje menstrualnega ciklusa, vendar pa se pri večini žensk naslednja menstruacijska krvavitev pojavi v 5–7 dneh po predvidenem datumu.

** Če naslednja menstruacijska krvavitev zamuja več kot 5 dni, je treba izključiti nosečnost.

Pri nadzoru v obdobju trženja so dodatno poročali o naslednjih neželenih dogodkih:

Bolezni prebavil

Zelo redki ($< 1/10\,000$): bolečina v trebuhu

Bolezni kože in podkožja

Zelo redki ($< 1/10\,000$): izpuščaj, urtikarija, pruritus

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo redki ($< 1/10\,000$): bolečina v medenici, dismenoreja

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo redki ($< 1/10\,000$): edem obraza

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

tel.: +386 (0)8 2000 500

faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Po akutnem zaužitju velikih odmerkov kontraceptivov za peroralno uporabo niso poročali o resnih neželenih učinkih. Preveliko odmerjanje lahko povzroči navzeo, prav tako se lahko pojavi prekinitvena krvavitev.

Posebnih antidotov ni, zdravljenje pa mora biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil, urgentni kontraceptivi; oznaka ATC: G03AD01

Mehanizem delovanja

Natančen mehanizem delovanja levonorgestrela kot nujnega kontraceptiva ni znan. Pri priporočenem odmerku levonorgestrel verjetno deluje predvsem tako, da preprečuje ovulacijo in oploditev, če se je spolni odnos zgodil v predovulacijski fazi, ko je verjetnost oploditve največja. Levonorgestrel ni učinkovit, če se je že začel proces ugnjeđenja.

Klinična učinkovitost in varnost

V starejši klinični študiji (Lancet 1998; 352: 428–433), v kateri je bila uporabljena jakost 750 mikrogramov levonorgestrela, in sicer v obliki dveh 750-mikrogramskih odmerkov, vzetih v razmiku 12 ur, je bil delež nosečnosti 1,1 % (11/976). Deleži nosečnosti so se na videz povečevali z daljšanjem časa, ki je pretekel od spolnega odnosa do začetka zdravljenja (0,4 % [2/450] v 24 urah, 1,2 % [4/338] v 25–48 urah, 2,7 % [5/187], če se je zdravljenje začelo v 49 do 72 urah).

Rezultati randomizirane, dvojno slepe klinične študije, izvedene leta 2001 (Lancet 2002; 360: 1803–1810), so pri enkratnem odmerku 1500 mikrogramov levonorgestrela oziroma dveh hkrati vzetih 750-mikrogramskih tablet levonorgestrela (vzetih v 72 urah po nezaščitenem spolnem odnosu) pokazali 1,34-% (16/1198) delež nosečnosti (v primerjavi z 1,69 % [20/11832], kadar sta bili dve 750-mikrogramski tableti vzeti v razmiku 12 ur). Med ženskami, ki so zdravljenje začele tretji dan, in tistimi, ki so zdravljenje začele četrti dan po nezaščitenem odnosu, ni bilo razlike v deležih nosečnosti ($p > 0,2$).

Metaanaliza treh študij SZO (SZO – Svetovna zdravstvena organizacija) (Von Hertzen in sod., 1998 in 2002; Dada in sod., 2010) je pokazala, da je delež pojava nosečnosti pri levonorgestrelu 1,01 % (59/5863), kar pomeni, da prepreči nosečnost v 99 % primerov (v primerjavi z 8-% pričakovanim deležem nosečnosti ob neuporabi nujne kontracepcije).

Podatkov o vplivu velike telesne mase/visokega ITM na učinkovitost kontracepcije, ki so na voljo, je malo in so nedokončni. V treh študijah, ki jih je izvedla SZO, niso opazili trenda zmanjševanja učinkovitosti z naraščanjem telesne mase/ITM (preglednica 1), medtem ko so v dveh drugih študijah (Creinin in sod., 2006 ter Glasier in sod., 2010) opazili zmanjševanje učinkovitosti kontracepcije z naraščanjem telesne mase oziroma ITM (preglednica 2). Iz obeh metaanaliz so izključili primere, ko je bila tableta zaužita več kot 72 ur po nezaščitenem spolnem odnosu (tj. nenamenska uporaba levonorgestrela), in ženske, ki so imele nadaljnje nezaščitene spolne odnose (za farmakokinetične študije pri ženskah z debelostjo glejte poglavje 5.2).

Preglednica 1: Metaanaliza treh študij, ki jih je izvedla SZO (Von Hertzen in sod., 1998 in 2002; Dada in sod., 2010)

ITM (kg/m ²)	Premajhna telesna masa 0–18,5	Normalna telesna masa 18,5–25	Prekomerna telesna masa 25–30	Debelost ≥ 30
Skupno število	600	3952	1051	256

Število nosečnosti	11	39	6	3
Delež nosečnosti	1,83 %	0,99 %	0,57 %	1,17 %
Interval zaupanja	0,92–3,26	0,70–1,35	0,21–1,24	0,24–3,39

Preglednica 2: Metaanaliza študij, ki so jih izvedli Creinin in sod., 2006 ter Glasier in sod., 2010

ITM (kg/m²)	Premajhna telesna masa 0–18,5	Normalna telesna masa 18,5–25	Prekomerna telesna masa 25–30	Debelost ≥ 30
Skupno število	64	933	339	212
Število nosečnosti	1	9	8	11
Delež nosečnosti	1,56 %	0,96 %	2,36 %	5,19 %
Interval zaupanja	0,04–8,40	0,44–1,82	1,02–4,60	2,62–9,09

Pri priporočenem režimu odmerjanja ni pričakovati, da bi levonorgestrel pomembno spremenil faktorje strjevanja krvi ter presnovo lipidov in ogljikovih hidratov.

Pediatrična populacija

Prospektivna opazovalna študija je pokazala, da je zanosilo sedem žensk od 305, ki so uporabile tablete levonorgestrela za nujno kontracepcijo, kar pomeni, da je bila celokupna stopnja neučinkovitosti 2,3 %. Stopnja neučinkovitosti pri mladostnicah, mlajših od 18 let (2,6 % oziroma 4/153), je bila primerljiva s stopnjo neučinkovitosti pri ženskah, starih 18 let ali več (2,0 % oziroma 3/152).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Peroralno uporabljen levonorgestrel se hitro in skoraj v celoti absorbira.

Porazdelitev

Rezultati farmakokinetične študije, izvedene pri 16 zdravih ženskah, so pokazali, da so po zaužitju enkratnega odmerka 1,5 mg levonorgestrela največjo serumsko koncentracijo levonorgestrela 18,5 ng/ml izmerili po 2 urah. Ko je bila dosežena največja serumska koncentracija, se je koncentracija levonorgestrela začela zmanjševati s povprečnim razpolovnim časom izločanja približno 26 ur.

Biotransformacija

Levonorgestrel se ne izloča v nespremenjeni obliki, ampak v obliki presnovkov.

Izločanje

Presnovki levonorgestrela se v približno enakih deležih izločajo z urinom in blatom.

Biotransformacija poteka po znanih poteh presnove steroidov, kar pomeni, da se levonorgestrel hidroksilira v jetrih, njegovi presnovki pa se izločijo v obliki glukuronidnih konjugatov.

Farmakološko aktivni presnovki niso znani.

Levonorgestrel se veže na serumski albumin in na globulin, ki veže spolne hormone (SHBG – *sex hormone binding globulin*). Le približno 1,5 % celokupne serumske koncentracije je prisotne v obliki prostega steroida, 65 % pa je specifično vezane na SHBG.

Ugotovljeno je bilo, da je absolutna biološka uporabnost levonorgestrela skoraj 100 % uporabljenega odmerka.

Približno 0,1 % odmerka, ki ga zaužije mati, se lahko z mlekom prenese na dojenega otroka.

Farmakokinetika pri ženskah z debelostjo

Farmakokinetična študija je pokazala, da so koncentracije levonorgestrela nižje pri ženskah z debelostjo (ITM > 30 kg/m²) (približno 50 % zmanjšanje C_{max} in AUC₀₋₂₄) v primerjavi z ženskami z normalnim ITM (< 25 kg/m²) (Praditpan in sod., 2017). Druga študija je prav tako poročala o približno 50 % zmanjšanju C_{max} levonorgestrela pri ženskah z debelostjo v primerjavi z ženskami z normalnim ITM, medtem ko so bile pri podvojitvi odmerka (3 mg) pri ženskah z debelostjo dosežene podobne plazemske koncentracije kot pri ženskah z normalnim ITM, ki so prejele 1,5 mg levonorgestrela (Edelman in sod., 2016). Klinična pomembnost teh podatkov ni jasna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Eksperimentalne študije na živalih so pokazale virilizacijo ženskih zarodkov pri velikih odmerkih. Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka, razen tistega, navedenega v informacijah v drugih poglavjih povzetka glavnih značilnosti zdravila.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
poloksamer 188
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PVDC/aluminija, ki vsebuje eno tableto.

Ena kartonasta škatla vsebuje en pretisni omot z eno tableto.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
tel.: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02550/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. 3. 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 24. 4. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 4. 2025