

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Nacrez 75 mikrogramov filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mikrogramov dezogestrela.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 54,35 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bela do skoraj bela, okrogla, bikonveksna tableta s premerom 5,4–5,8 mm in brez vtisnjenih oznak.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Peroralna kontracepcija.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Za doseganje kontracepcijske učinkovitosti je treba zdravilo Nacrez uporabljati v skladu z navodili (glejte "Kako jemati zdravilo Nacrez " in "Kako začeti z jemanjem zdravila Nacrez ").

#### **Kako začeti z jemanjem zdravila Nacrez**

*Ženske, ki pred tem niso jemale hormonskih kontraceptivov (v prejšnjem mesecu)*

Ženska začne jemati tablete na prvi dan naravnega ciklusa (tj. prvi dan menstrualne krvavitve). Tablete lahko začne jemati tudi na 2. do 5. dan, vendar se v tem primeru v prvem ciklusu priporoča tudi uporaba ene od pregradnih kontracepcijskih metod, in sicer v prvih 7 dneh jemanja tablet.

*Po splavu v prvem trimesečju nosečnosti*

Po splavu v prvem trimesečju nosečnosti se priporoča, da začne ženska jemati tablete takoj. Tako ne bo potrebovala dodatne kontracepcijske metode.

*Po porodu ali splavu v drugem trimesečju nosečnosti*

Ženski je treba naročiti, naj z jemanjem zdravila začne med 21. in 28. dnem po porodu ali splavu v drugem trimesečju nosečnosti. Če z jemanjem začne kasneje, ji je treba naročiti, naj do konca prvih sedmih dni jemanja tablet dodatno uporablja še pregradno metodo. Če je že imela spolni odnos, je treba nosečnost izključiti pred začetkom jemanja zdravila Nacrez ali počakati do prve menstruacije.

Za dodatne informacije za doječe matere glejte poglavje 4.6.

#### **Kako začeti jemati zdravilo Nacrez pri prehodu z drugega kontracepcijskega sredstva na zdravilo**

#### **Nacrez**

*Prehod s kombiniranega hormonskega kontracepcijskega sredstva (kombinirano peroralno kontracepcijsko sredstvo (KPK), vaginalni obroček ali transdermalni obliž)*

JAZMP-T/002-25. 11. 2021

Ženska naj začne jemati zdravilo Nacrez po možnosti naslednji dan po zaužitju zadnje aktivne tablete (zadnja tableta, ki vsebuje zdravilne učinkovine) njenega predhodnega kombiniranega peroralnega kontracepcijskega sredstva ali na dan odstranitve njenega vaginalnega obročka ali transdermalnega obliža. V teh primerih uporaba dodatnega kontracepcijskega sredstva ni potrebna. V nekaterih državah EU morda niso na voljo vse kontracepcijske metode.

Ženska lahko začne jemati zdravilo tudi najpozneje naslednji dan po običajnem premoru, v katerem ni uporabljala tablet, obližev, obročka ali placebo tablet njenega predhodnega kombiniranega hormonskega kontracepcijskega sredstva, vendar se v prvih 7 dneh jemanja tablet priporoča uporaba dodatne pregradne kontracepcijske metode.

*Prehod s kontracepcijske metode, ki vsebuje samo progesteron (mini tabletko, injekcije, vsadek ali maternični sistem oz. vložek, ki sprošča progesteron [IUS]) na zdravilo Nacrez*

Ženska lahko preneha jemati mini tabletko in preide na jemanje zdravila Nacrez na katerikoli dan (pri vsadku ali IUS pa na dan odstranitve in pri injekcijah takrat, ko naj bi dobila naslednjo injekcijo).

### **Ukrepanje ob izpuščenih tabletah**

Kontracepcijska zaščita je lahko zmanjšana, če je časovni razmik med dvema tabletama daljši od 36 ur. Če je ženska zamudila z jemanjem katerekoli tablete manj kot 12 ur, naj pozabljen tableto zaužije takoj, ko se spomni, naslednjo pa ob običajnem času.

Če je zamudila več kot 12 ur, mora v naslednjih 7 dneh uporabljati dodatno metodo kontracepcije. Če je ženska pozabila tablete v prvem tednu jemanja zdravila in je v tednu, preden je pozabila tablete, imela spolni odnos, je treba upoštevati možnost zanositve.

### **Nasvet ob morebitnem pojavu prebavnih težav**

V primeru hudih prebavnih težav je mogoče, da absorpcija ni popolna, zato je treba uvesti dodatne kontracepcijske ukrepe.

Če v 3–4 urah po zaužitju tablete nastopi bruhanje, je mogoče, da absorpcija ni popolna. V tem primeru upoštevajte navodilo za izpuščene tablete v tem poglavju.

### **Nadzor zdravljenja**

Preden se ženski predpišejo te kontracepcijske tablete, ji je treba vzeti natančno anamnezo. Priporoča se tudi temeljit ginekološki pregled za izključitev morebitne nosečnosti. Pred predpisovanjem tega zdravila je treba raziskati vse morebitne motnje menstrualne krvavitve, kot sta oligomenoreja in amenoreja.

Časovni razmik med pregledi je odvisen od okoliščin pri vsaki posameznici. Če bi predpisano zdravilo morda lahko vplivalo na latentno ali manifestno bolezen (glejte poglavje 4.4), je treba temu prilagoditi tudi čas kontrolnih pregledov.

Tudi če ženska redno jemlje zdravilo Nacrez, lahko nastopijo motnje menstrualne krvavitve. Če so krvavitve zelo pogoste in neredne, se ji po potrebi predpiše druga kontracepcijska metoda. Če so simptomi trdovratni, je treba izključiti morebiten organski vzrok zanje.

Zdravljenje amenoreje med jemanjem kontracepcijskih tablet je odvisno od tega, ali je ženska jemala tablete skladno z navodili. Po potrebi se lahko opravi tudi nosečnostni test.

Če ženska zanosi, mora prenehati jemati kontracepcijske tablete.

Ženske je treba opozoriti, da zdravilo Nacrez ne varuje pred okužbo z virusom HIV (AIDS) in drugimi spolno prenosljivimi boleznimi.

### **Posebne populacije**

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnicah z okvaro ledvic klinične študije niso bile izvedene.

### *Okvara jeter*

Klinične študije pri bolnicah z jetrno insuficienco niso bile izvedene. Ker je lahko presnova steroidnih hormonov pri ženskah s hudo boleznijo jeter oslABLjena, pri njih uporaba zdravila Nacrez ni indicirana, dokler se vrednosti delovanja jeter ne povrnejo na normalne vrednosti (glejte poglavje 4.3).

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Nacrez pri mladostnicah, mlajših od 18 let, še ni bila dokazana. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

Peroralna uporaba.

### Kako jemati zdravilo Nacrez

Tablete je treba jemati z manjšo količino tekočine vsak dan ob približno istem času, tako da je časovni razmik med dvema tabletama vedno 24 ur. Prva tableta se vzame prvi dan menstrualne krvavitve. Potem se neprekinjeno jemlje po ena tableta vsak dan, ne glede na morebitne krvavitve. Z novim pretisnim omotom se začne takoj naslednji dan po zaključku prejšnjega.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Aktivna venska trombembolična motnja.
- Huda bolezen jeter sedaj ali v preteklosti, če se izvidi preiskav delovanja jeter niso povrnili na normalno raven.
- Potrjen malignom, ki je občutljiv na steroidne spolne hormone, ali sum na tak malignom.
- Nediagnosticirana vaginalna krvavitev.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

V prisotnosti kateregakoli od spodaj naštetih stanj oz. dejavnikov tveganja je treba pri vsaki posameznici pretehtati koristi in morebitna tveganja uporabe progestogena in se o tem z njo pogovoriti, še preden se odloči, ali bo uporabljala zdravilo Nacrez. V primeru poslabšanja, eksacerbacije ali prvega pojava kateregakoli od teh stanj mora ženska obiskati svojega zdravnika. Zdravnik bo nato odločil, ali mora prenehati uporabljati zdravilo Nacrez.

Tveganje za nastanek raka dojke na splošno narašča s starostjo. Med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov (KPK) je tveganje za diagnozo raka dojk nekoliko povečano. To povečano tveganje postopoma izgine v obdobju 10 let po prenehanju jemanja kombiniranih peroralnih kontraceptivov in ni povezano s trajanjem uporabe, ampak s starostjo ženske v času uporabe KPK. Izračunali so pričakovano število diagnosticiranih primerov raka dojke na 10.000 žensk, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive (do 10 let po prenehanju jemanja), v primerjavi s številom tistih, ki v istem obdobju niso nikoli jemale kombiniranih peroralnih kontraceptivov, za posamezne starostne skupine. Izračunana pričakovana števila so navedena v spodnji preglednici.

| starostna skupina | pričakovano število primerov med uporabnicami KPK | pričakovano število primerov med neuporabnicami KPK |
|-------------------|---|---|
| 16–19 let         | 4,5   | 4   |
| 20–24 let         | 17,5  | 16  |
| 25–29 let         | 48,7  | 44  |

|           |     |     |
|-----------|-----|-----|
| 30–34 let | 110 | 100 |
| 35–39 let | 180 | 160 |
| 40–44 let | 260 | 230 |

Tveganje pri ženskah, ki jemljejo tablete s samim progesteronom (t. i. POP), kot je zdravilo Nacrez, je najbrž enako tveganju povezanem z uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov, vendar so za tablete s samim progesteronom dokazi manj prepričljivi. V primerjavi s tveganjem za pojav raka dojke kadarkoli v življenju je povečano tveganje pri uporabi kombiniranih peroralnih kontraceptivov majhno. Rak dojke, diagnosticiran pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, je ponavadi v manj napredovalem stadiju kot pri tistih, ki niso jemale kombiniranih peroralnih kontraceptivov. Povečano tveganje pri uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov je lahko posledica zgodnejše diagnoze, bioloških učinkov tablet ali kombinacije obeh dejavnikov.

Ker ni mogoče izključiti biološkega učinka progesteronov na raka jeter, je treba pri ženskah z rakom jeter individualno oceniti razmerje med koristmi in tveganji.

V primeru pojava akutnih ali kroničnih motenj v delovanju jeter je treba žensko napotiti k specialistu, ki bo opravil preiskave in podal nasvet.

Epidemiološke raziskave so pokazale povezavo med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov in povečano incidenco venskih tromboembolizmov (VTE, globoka venska tromboza in pljučna embolija). Čeprav ni znan klinični pomen tega odkritja za dezogestrel, ki se uporablja kot kontraceptiv brez estrogenske komponente, mora ženska v primeru tromboze prenehati jemati zdravilo Nacrez. Po potrebi se zdravilo Nacrez ukine tudi v primeru dolgotrajnejše imobilizacije zaradi kirurškega posega ali bolezni. Ženske s tromboemboličnimi motnjami v anamnezi je treba opozoriti na možnost, da se te ponovijo.

Čeprav lahko progesteroni vplivajo na rezistenco perifernih tkiv na inzulin in na toleranco za glukozo, ni dokazov, da bi bilo treba spremeniti terapevtski režim za bolnice s sladkorno boleznijo, ki jemljejo kontracepcijske tablete, ki vsebujejo samo progesteron. Vendar je treba bolnice s sladkorno boleznijo skrbno opazovati v prvih nekaj mesecih uporabe teh tablet.

Če se med uporabo zdravila Nacrez razvije dolgotrajnejša hipertenzija ali če se pomembno zvišan krvni tlak ne odzove ustrezno na antihipertenzivno zdravljenje, je treba razmisliti o prekinitvi uporabe zdravila Nacrez.

Jemanje zdravila Nacrez vodi do zmanjšanja serumske koncentracije estradiola, in sicer do ravni, ki ustreza zgodnji folikularni fazi. Ni še znano, ali ima to zmanjšanje kakršenkoli klinično pomemben vpliv na mineralno kostno gostoto.

Pri tradicionalnih kontracepcijskih tabletah, ki vsebujejo samo progesteron, zaščita pred ektopičnimi nosečnostmi ni tako dobra kot pri kombiniranih peroralnih kontraceptivih, kar so povezali s pogostim pojavom ovulacij med jemanjem kontracepcijskih tablet s samim progesteronom. Čeprav zdravilo Nacrez dosledno zavira ovulacijo, je treba v diferencialni diagnozi upoštevati možnost ektopične nosečnosti, če se pri ženski pojavijo amenoreja ali bolečine v trebuhu.

Občasno se lahko pojavi kloazma, zlasti pri ženskah z nosečnostno kloazmo v anamnezi. Ženske, ki so nagnjene h kloazmi, se med jemanjem zdravila Nacrez ne smejo izpostavljati soncu ali ultravijoličnim žarkom.

Poročali so, da se tako med nosečnostjo kot med jemanjem kontracepcijskih steroidnih hormonov pojavijo naslednja stanja, niso pa dokazali povezave z uporabo progesteronov:

- zlatenica in/ali pruritus, povezana s holestazo;
- nastanek žolčnih kamnov; porfirija;
- sistemski eritematozni lupus;
- hemolitično-uremični sindrom;

- Sydenhamova horea;
- herpes gestationis;
- izguba sluha, povezana z otosklerozo;
- (dedni) angioedem.

Učinkovitost zdravila Nacrez je lahko zmanjšana v primeru pozabljenih tablet (glejte poglavje 4.2), prebavnih motenj (glejte poglavje 4.2) ali sočasno uporabljenih zdravil, ki znižajo plazemsko koncentracijo etonogestrela, aktivnega metabolita dezogestrela (glejte poglavje 4.5).

Depresivno razpoloženje in depresija sta dobro znana neželena učinka uporabe hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.8). Depresija je lahko resna in je dobro znan dejavnik tveganja za samomorilno vedenje in samomor. Ženskam je treba svetovati, naj pri spremembah razpoloženja in znakih depresije, vključno kmalu po začetku zdravljenja, stopijo v stik z zdravnikom.

Bolnice z redko prirojeno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze ali galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### *Laboratorijske preiskave*

Podatki, pridobljeni s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi, so pokazali, da kontracepcijski steroidi lahko vplivajo na izvide določenih laboratorijskih preiskav, vključno z biokemičnimi parametri delovanja jeter, ščitnice, nadledvične žleze in ledvic, serumskimi koncentracijami (prenašalnih) proteinov, npr. vezavnega globulina za kortikosteroide in lipidno/lipoproteinsko frakcijo, parametri presnove ogljikovih hidratov ter parametri koagulacije in fibrinolize. Te spremembe običajno ostanejo v okviru razpona normalnih vrednosti. Ni pa znano, v kakšni meri se to nanaša tudi na kontraceptive, ki vsebujejo le progesteron.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### **Interakcije**

Opomba: Za podatke o morebitnem medsebojnem delovanju z drugimi sočasno uporabljenimi zdravili je treba preveriti navodila za njihovo predpisovanje.

#### **Vpliv drugih zdravil na zdravilo Nacrez**

Interakcije lahko nastopijo z zdravili, ki inducirajo mikrosomske encime, kar lahko povzroči povečan očistek spolnih hormonov in vodi do pojavnosti vmesnih krvavitev in/ali do neučinkovitosti kontracepcije.

#### *Nadzor*

Indukcija encimov se lahko pojavi po nekaj dneh zdravljenja. Največjo indukcijo encimov je običajno zaznati v nekaj tednih. Po prenehanju uporabe zdravila lahko indukcija encimov traja še približno 4 tedne.

#### *Kratkotrajno zdravljenje*

Ženske, ki se zdravijo z zdravili ali pripravki rastlinskega izvora, ki inducirajo jetrne encime, je treba opozoriti, da je učinkovitost zdravila Nacrez lahko zmanjšana. Poleg zdravila Nacrez je treba uporabljati še pregradno metodo kontracepcije. Pregradno metodo je treba uporabljati ves čas sočasnega zdravljenja in še 28 dni po prenehanju jemanja zdravila, ki inducira jetrne encime.

#### *Dolgotrajno zdravljenje*

Pri ženskah na dolgotrajnem zdravljenju z zdravili, ki inducirajo jetrne encime, je treba razmisliti o alternativni metodi kontracepcije na katero ne vplivajo zdravila, ki inducirajo encime.

*Učinkovine, ki povečajo očistek hormonskih kontraceptivov (zmanjšana učinkovitost kontracepcije zaradi indukcije encimov), npr.:*

barbiturati, bosentan, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin, efavirenz, lahko tudi felbamat, griseofulvin, okskarbazepin, topiramid, rifabutin ter pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

#### *Učinkovine s spremenljivim učinkom na očistek hormonskih kontraceptivov*

Pri sočasni uporabi s hormonskimi kontraceptivi lahko številne kombinacije zaviralcev proteaz HIV (npr. ritonavir, nelfinavir) in nenukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze (npr. nevirapin) in/ali kombinacije z zdravili za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C (HCV) (npr. boceprevir, telaprevir) zvišajo ali znižajo plazemsko koncentracijo progesterinov. Učinek teh sprememb je v nekaterih primerih lahko klinično pomemben.

Zato je treba za prepoznavanje morebitnih interakcij preveriti informacije o sočasno predpisanih zdravilih za zdravljenje HIV/HCV in z njimi povezana priporočila. V primeru kakršnega koli dvoma morajo ženske, ki se zdravijo z zaviralci proteaz ali nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze, uporabljati dodatno pregradno metodo kontracepcije.

#### *Učinkovine, ki zmanjšajo očistek hormonskih kontraceptivov (inhibitorji encimov)*

Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazola, itrakonazola, klaritromicina) ali zmernih zaviralcev CYP3A4 (npr. flukonazola, diltiazema, eritromicina) lahko zviša serumsko koncentracijo progesterinov, vključno z etonogestrelom – aktivnim metabolitom dezogestrela.

### **Vpliv zdravila Nacrez na druga zdravila**

Hormonska kontracepcijska sredstva lahko vplivajo na presnovo drugih zdravil. Njihove koncentracije v plazmi in tkivih se utegnejo povečati (npr. ciklosporin) ali zmanjšati (npr. lamotrigin).

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Uporaba zdravila Nacrez med nosečnostjo ni indicirana. Če med zdravljenjem z zdravilom Nacrez pride do zanositve, je treba z jemanjem zdravila prenehati.

Študije na živalih so pokazale, da lahko zelo veliki odmerki progesterogenih učinkovin povzročijo maskulinizacijo ženskega ploda.

Obsežne epidemiološke študije niso pokazale niti povečanega tveganja za pojav prirojenih anomalij pri otrocih žensk, ki so jemale kombinirana peroralna kontracepcijska sredstva pred nosečnostjo, niti teratogenega učinka, če so kombinirana peroralna kontracepcijska sredstva nenamerno jemale v zgodnji nosečnosti. Tudi farmakovigilancijski podatki, zbrani za različne kombinirane peroralne kontraceptive, ki vsebujejo dezogestrel, ne kažejo povečanega tveganja.

### Dojenje

Na podlagi podatkov iz kliničnih študij ne kaže, da bi zdravilo Nacrez vplivalo na tvorbo ali kakovost (koncentracija beljakovin, laktoze ali maščob) materinega mleka, vendar pa so v obdobju trženja v redkih primerih poročali o zmanjšanju proizvodnje materinega mleka med uporabo zdravila Nacrez. Majhna količina etonogestrela se izloča v materino mleko. Dojenček lahko torej zaužije od 0,01 do 0,05 mikrograma etonogestrela na kg telesne mase na dan (ob upoštevanju ocenjene zaužite količine mleka 150 ml/kg telesne mase dnevno). Kot druge kontracepcijske tablete, ki vsebujejo samo progesterogen, se zdravilo Nacrez lahko uporablja med dojenjem.

Na voljo so maloštevilni podatki o dolgotrajnejšem spremljanju otrok, katerih matere so začele uporabljati dezogestrel med 4. in 8. tednom po porodu. Ti otroci so bili dojeni 7 mesecev in nato spremljani do starosti 1 leta in pol (n = 32) ali 2 let in pol (n = 14). Rezultati vrednotenja rasti ter fizičnega in psihomotoričnega razvoja niso pokazali razlik v primerjavi z dojenimi otroci, katerih matere so uporabljale bakrene maternične vložke (IUD). Na podlagi razpoložljivih podatkov se zdravilo Nacrez lahko uporablja v obdobju dojenja. Kljub temu pa je treba skrbno opazovati rast in razvoj dojenčka, katerega mati jemlje zdravilo Nacrez.

### Plodnost

Zdravilo Nacrez je indicirano za preprečevanje nosečnosti. Za informacije glede povrnitve plodnosti (ovulacije) glejte poglavje 5.1.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Nacrez nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinek, o katerem so v kliničnih preskušanjih poročali najpogosteje, so neredne krvavitve. O neki vrsti nerednih krvavitev so poročali pri do 50 % žensk, ki jemljejo dezogestrel. Ker dezogestrel zavira ovulacijo pri skoraj 100 % primerov, so za razliko od drugih kontracepcijskih tablet, ki vsebujejo samo progestogen, neredne krvavitve pri tej učinkovini pogostejše kot pri drugih tabletah s samim progestogenom. Pri 20 do 30 % žensk lahko postanejo krvavitve pogostejše, medtem ko lahko pri drugih 20 % postanejo celo redkejši ali pa popolnoma izginejo. Vaginalne krvavitve se lahko tudi podaljšajo. Po nekaj mesecih uporabe zdravila krvavitve običajno postanejo manj pogoste. Informacije, svetovanje in dnevnik krvavitev lahko prispevajo k temu, da ženska sprejme svoj vzorec krvavitev.

Drugi neželeni učinki, o katerih so v kliničnih preskušanjih z dezogestrelom poročali najpogosteje (> 2,5 %), so bili akne, spremembe razpoloženja, bolečine v dojkah, navzea in povečanje telesne mase. Neželeni učinki so navedeni v spodnji preglednici.

Vsi neželeni učinki so razvrščeni glede na organski sistem in pogostnost: pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ) in redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| Organski sistem  | Pogostnost neželenih učinkov                                       |                               |                                      |
|--|--|-------------------------------|--------------------------------------|
|  | Pogosti  | Občasni                       | Redki                                |
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>               |  | vaginalna okužba              |                                      |
| <b>Psihiatrične motnje</b>                             | spremembe razpoloženja, zmanjšanje libida, depresivno razpoloženje |                               |                                      |
| <b>Bolezni živčevja</b>                                | glavobol   |                               |                                      |
| <b>Očesne bolezni</b>                                  |  | intoleranca za kontaktne leče |                                      |
| <b>Bolezni prebavil</b>                                | navzea   | bruhanje                      |                                      |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>                        | akne   | alopecija                     | izpuščaj, koprivnica, nodozni eritem |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b>                     | bolečine v dojkah, neredna menstruacija, amenoreja                 | dismenoreja, cista jajčnika   |                                      |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b> |  | utrujenost                    |                                      |
| <b>Preiskave</b>                                       | povečanje telesne mase   |                               |                                      |



Med uporabo dezogestrela se lahko pojavi izcedek iz prsnih bradavic. V redkih primerih so poročali o ektopični nosečnosti (glejte poglavje 4.4). Poleg tega se lahko pojavi (poslabša) angioedem in/ali se poslabša hereditarni angioedem (glejte poglavje 4.4).

Pri ženskah, ki jemljejo (kombinirane) peroralne kontraceptive, so opisali več (resnih) neželenih učinkov. Gre za venske trombembolične motnje, arterijske trombembolične motnje, hormonsko odvisne tumorje (npr. jetrne tumorje, rak dojke) in kloazmo; nekateri od teh so podrobneje obravnavani v poglavju 4.4.

Vmesne krvavitve in/ali neučinkovitost kontracepcije so lahko posledica medsebojnega delovanja drugih zdravil (induktorjev encimov) s hormonskimi kontraceptivi (glejte poglavje 4.5).

#### 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Ni bilo poročil o resnih škodljivih učinkih prevelikega odmerjanja. Simptomi, ki se lahko pojavijo v tem primeru, so navzea in bruhanje ter pri mlajših deklicah blaga vaginalna krvavitev. Antidotov ni, nadaljnje zdravljenje mora biti simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: hormonski sistemski kontraceptivi.

Oznaka ATC: G03AC09.

Zdravilo Nacrez je kontracepcijska tableta, ki vsebuje samo progesteron - dezogestrel. Kot druge samo progesteronske kontracepcijske tablete se zdravilo Nacrez lahko uporablja pri ženskah, ki ne smejo ali ne želijo uporabljati estrogenov. Za razliko od običajnih tablet s samim progesteronom je kontracepcijski učinek zdravila Nacrez dosežen predvsem z zaviranjem ovulacije, med drugimi učinki pa je tudi povečanje viskoznosti cervikalne sluzi.

V študiji, v kateri so preiskovanke preučevali v obdobju 2 ciklusov, so na podlagi definicije, da je pri ovulaciji koncentracija progesterona 5 zaporednih dni večja od 16 nmol/l, ugotovili incidenco ovulacije 1 % (1/103) ob 95-odstotnem intervalu zaupanja od 0,02 do 5,29 % v skupini bolnic vključenih z namenom zdravljenja oz. jemanja zdravila (neuspehi uporabnic in metode). Zavora ovulacije je bila dosežena že v prvem ciklusu jemanja zdravila. Po prenehanju jemanja dezogestrela po dveh ciklih (skupaj 56 dni neprekinjenega jemanja) je v tej študiji ovulacija nastopila v povprečju po 17 dneh (razpon od 7 do 30 dni).

V primerjalnem preskušanju učinkovitosti (v katerem so za pozabljene tablete dovolili največ 3 ure zamude) je bil v skupini bolnic vključenih z namenom jemanja zdravila skupni Pearlov indeks za dezogestrel 0,4 (95-

odstotni interval zaupanja 0,09–1,20 %) v primerjavi z 1,6 (95-odstotni interval zaupanja 0,42–3,96 %) za zdravilo, ki vsebuje 30 µg levonorgestrela.

Pearlov indeks za zdravilo Nacrez je podoben indeksu, ki so ga v preteklosti ugotavljali pri kombiniranih peroralnih kontraceptivih v splošni populaciji žensk, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive.

Jemanje zdravila Nacrez vodi do zmanjšanih koncentracij estradiola, in sicer do ravni, ki ustrezajo zgodnji folikularni fazi. Klinično pomembnih učinkov na presnovo ogljikovih hidratov in lipidov ter na hemostazo niso opazili.

Pediatrična populacija

Na voljo ni kliničnih podatkov o učinkovitosti in varnosti pri mladostnicah mlajših od 18 let.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Po peroralnem odmerjanju se dezogestrel (DSG) hitro absorbira in pretvori v etonogestrel (ENG). V stanju dinamičnega ravnovesja doseže največjo serumsko koncentracijo 1,8 ur po zaužitju tablete, absolutna biološka uporabnost etonogestrela pa je približno 70 %.

### Porazdelitev

95,5 do 99 % etonogestrela se veže na beljakovine v serumu, predvsem na albumin, v manjši meri pa tudi na globulin, ki veže spolne steroidne hormone (SHBG).

### Biotransformacija

Dezogestrel se presnovi s hidrosilicijo in dehidrogenacijo do aktivnega presnovka etonogestrela, ta pa se presnovi prek konjugacije s sulfatom in glukuronidom.

### Izločanje

Srednja razpolovna doba izločanja etonogestrela je približno 30 ur, pri čemer ni razlike med jemanjem enkratnega in večkratnih odmerkov. Ravnovesne koncentracije zdravila v plazmi so dosežene po 4 do 5 dneh. Serumski očistek po i.v. dajanju etonogestrela je približno 10 l/h. Etonogestrel in njegovi presnovki se izločajo, v obliki prostega steroida ali konjugatov, s sečem in blatom (razmerje je 1,5:1).

Pri doječih materah se etonogestrel izloča v materino mleko, razmerje med njegovo količino v mleku in serumu pa je od 0,37 do 0,55. Na podlagi teh podatkov in ocenjene zaužite količine mleka 150 ml/kg/dan lahko dojenček zaužije od 0,01 do 0,05 mikrograma etonogestrela.

Posebne populacije

### *Vpliv okvare ledvic*

Študij za oceno vpliva bolezni ledvic na farmakokinetiko dezogestrela niso izvedli.

### *Vpliv okvare jeter*

Študij za oceno vpliva bolezni jeter na farmakokinetiko dezogestrela niso izvedli, vendar se pri ženskah z okvaro delovanja jeter steroidni hormoni lahko slabo presnavljajo.

### *Etnične skupine*

Študij za oceno farmakokinetike pri posameznih etničnih skupinah niso izvedli.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke študije niso pokazale nobenih drugih učinkov, razen tistih, ki jih je mogoče razložiti s hormonskimi lastnostmi dezogestrela.

## Ocena tveganja za okolje (ERA - Environmental Risk Assessment)

Učinkovina etonogestrel izkazuje okoljsko tveganje za ribe.

### **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

#### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

*Jedro tablete:*

laktoza monohidrat

koruzni škrob

povidon K30

stearinska kislina

vseracemni- $\alpha$ -tokoferol

koloidni, brezvodni silicijev dioksid

*Filmska obloga:*

hipromeloza

makrogol 400

smukec

titanov dioksid

#### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

#### **6.3 Rok uporabnosti**

36 mesecev: pretisni omot pakiran v vrečki

24 mesecev: pretisni omot brez vrečke

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Pogoji shranjevanja za pretisni omot pakiran v vrečki:

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Pogoji shranjevanja za pretisni omot brez vrečke:

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

PVC/TE/PVdC/aluminijevi pretisni omoti vsebujejo po 28 filmsko obloženih tablet. Vsaka kartonska škatla vsebuje 1 x 28, 3 x 28 ali 6 x 28 filmsko obloženih tablet.

Pretisni omoti so koledarsko pakirani in so lahko posamično pakirani v vrečke iz laminata.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Zentiva, k.s.,  
U Kabelovny 130,  
Dolní Měcholupy,  
102 37 Prague 10,  
Češka

**8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/12/01073/001-006

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21.11.2012  
Datum zadnjega podaljšanja: 26.09.2018

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

25. 11. 2021