

1. IME ZDRAVILA

Escapelle 1,5 mg tableta

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 1,5 mg levonorgestrela.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Tableta vsebuje 135,37 mg laktoze v obliki 142,5 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

Tableta je bela in okrogla, z vtisnjenim napisom "G00" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

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

Če se v treh urah po zaužitju tablete pojavi bruhanje, je treba takoj vzeti še eno tableto.

Za ženske, ki so v zadnjih 4 tednih uporabljale zdravila, ki inducirajo encime in potrebujejo nujno kontracepcijo, je priporočljiva uporaba nehormonske nujne kontracepcije, t.j. bakrenega materničnega vložka (Cu-IUD) ali dvojnega odmerka levonorgestrela (to je 2 tableti skupaj) za ženske, ki ne morejo ali ne želijo uporabiti Cu-IUD (glejte poglavje 4.5).

Tableto Escapelle se lahko vzame v kateremkoli času menstrualnega ciklusa, razen če menstruacija zamuja.

Po uporabi nujne kontracepcije je priporočljivo, da se pri spolnem odnosu do naslednje menstruacije uporablja mehansko zaščito (npr. kondom, diafragma, spermicid ali cervikalno kapico). Zaužitje zdravila Escapelle ne predstavlja kontraindikacije za nadaljevanje redne uporabe hormonske kontracepcije.

Pediatrična populacija

Zdravilo Escapelle ni namenjeno za uporabo pri otrocih pred puberteto za indikacijo nujna kontracepcija.

Način uporabe

Za peroralno uporabo. Tableto naj uporabnica vzame z nekaj tekočine. Tableto se lahko vzame kadarkoli, ne glede na obroke hrane.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nujno kontracepcijo se uporablja samo občasno. V nobenem primeru ne sme nadomestiti redne zaščite pred neželjeno nosečnostjo.

Nujna kontracepcija ne prepreči nosečnosti v vsakem primeru. V primeru dvoma o času nezaščitenega spolnega odnosa ali če ga je ženska imela pred več kot 72 urami v istem menstruacijskem ciklusu, je možna zanositev. Uporaba levonorgestrela po naslednjem spolnem odnosu je zato lahko neučinkovita v preprečitvi zanositve. Če menstruacija zamuja več kot 5 dni, če se na pričakovani dan menstruacije pojavi nenormalna krvavitev ali če zaradi kateregakoli drugega razloga sumimo na nosečnost, je treba izključiti nosečnost.

V primeru zanositve po uporabi zdravila Escapelle je treba upoštevati možnost zunajmaternične nosečnosti. Absolutno tveganje za zunajmaternično nosečnost je majhno, ker levonorgestrel preprečuje ovulacijo in oploditev. Zunajmaternična nosečnost se lahko nadaljuje, tudi če nastopi maternična krvavitev.

Zato zdravilo Escapelle ni priporočljivo za ženske, pri katerih obstaja tveganje za zunajmaternično nosečnost (vnetje jajcevodov ali zunajmaternična nosečnost v anamnezi).

Zdravilo Escapelle odsvetujemo bolnicam, ki imajo hudo okvaro jeter.

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

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

Po zaužitju tablete Escapelle so menstrualne krvavitve po navadi normalne in nastopijo ob predvidenem času. Včasih se lahko pojavijo tudi nekaj dni prej ali pozneje. Ženskam priporočamo, da obiščejo zdravnika in se posvetujejo o novi ali prilagojeni metodi redne kontracepcije. Če ženska vzame zdravilo Escapelle med redno uporabo hormonske kontracepcije in se po naslednjem premoru ne pojavi odtegnitvena krvavitev, je treba izključiti nosečnost.

Večkratna uporaba v enem menstrualnem ciklusu ni priporočljiva, ker bi to lahko povzročilo motnje v ciklusu.

Omejeni in nedokončni podatki kažejo, da se lahko učinkovitost zdravila Escapelle manjša z večanjem telesne mase oziroma indeksa telesne mase (ITM) (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Za vse ženske velja, da je treba nujno kontracepcijo vzeti čim prej po nezaščitenem spolnem odnosu, ne glede na telesno maso ali ITM ženske.

Zdravilo Escapelle ni tako učinkovito kot običajna redna kontracepcijska sredstva in je ustrezno samo v izrednih primerih. Ženskam, ki večkrat potrebujejo nujno kontracepcijo, je treba svetovati dolgoročno zaščito pred nosečnostjo.

Uporaba nujne kontracepcije ne more nadomestiti zaščitnih ukrepov proti spolno prenosljivim boleznim.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Presnova levonorgestrela se okrepi ob sočasni uporabi induktorjev jetrnih encimov, zlasti induktorjev encimov CYP3A4. Pri sočasni uporabi z efavirenzom so ugotovili za približno 50 % nižje plazemske ravni (AUC) levonorgestrela.

Med zdravili, ki domnevno lahko podobno zmanjšajo plazemske ravni levonorgestrela, so barbiturati (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 potrebno razmisliti o uporabi nehormonske nujne kontracepcije (npr. bakrenega materničnega vložka (Cu-IUD)). Dvojni odmerek levonorgestrela (t.j. 3000 mcg v 72 urah po nezaščitenem spolnem odnosu) je možnost za ženske, ki ne morejo ali ne želijo uporabiti Cu-IUD, čeprav ta posebna kombinacija (dvojni odmerek levonorgestrela med sočasno uporabo induktorjev encimov) ni raziskana.

Zdravila, ki vsebujejo levonorgestrel, utegnejo zavreti presnovo ciklosporina in s tem povečati tveganje za njegovo toksičnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Nosečnice ne smejo jemati levonorgestrela. Zdravilo ne bo povzročilo prekinitve nosečnosti. Omejeni epidemiološki podatki kažejo, da v primeru nadaljevanja nosečnosti ni škodljivih učinkov na plod, vendar pa ni kliničnih podatkov o morebitnih posledicah odmerkov levonorgestrela, večjih od 1,5 mg (glejte poglavje 5.3.).

Dojenje

Levonorgestrel se izloča v materino mleko. Možnost izpostavljenosti dojenčka levonorgestrelu lahko mati zmanjša tako, da vzame tableto takoj po dojenju in po zaužitju levonorgestrela ne doji vsaj 8 ur.

Plodnost

Levonorgestrel poveča možnost za motnje v ciklusu, ki lahko včasih vodijo do zgodnejše ali kasnejše ovulacije. Te spremembe imajo lahko za posledico spremenjene datume plodnosti, vendar dolgoročnih podatkov o plodnosti ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši poročani neželeni učinek je bil slabost.

Organski sistem MedDRA 16.0	Pogostnost neželenih učinkov	
	Zelo pogosti (≥1/10)	Pogosti (≥1/100 do <1/10)
Bolezni živčevja	Glavobol	Omotica
Bolezni prebavil	Slabost Bolečine v spodnjem delu trebuha	Driska Bruhanje
Motnje reprodukcije in dojk	Krvavitve, ki niso povezane z menstruacijo*	Več kot 7-dnevna zakasnitev menstruacije** Neredne menstruacije Občutljivost dojk

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Utrujenost	
--	------------	--

*Pojavijo se lahko začasne motnje menstrualnega ciklusa, vendar pri večini žensk menstruacija nastopi v 7 dneh od pričakovanega datuma.

** Če naslednja menstruacija zamuja več kot 5 dni, je treba izključiti možnost nosečnosti.

Pri spremljanju po začetku trženja zdravila so poročali o naslednjih dodatnih neželenih učinkih:

Bolezni kože in podkožja

Zelo redki (<1/10.000): izpuščaj, urtikarija, pruritus

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo redki (<1/10.000): bolečine v medenici, dismenoreja

Bolezni prebavil

Zelo redki (<1/10.000): bolečine v trebuhu

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 prevelikih odmerkov peroralnih kontracepcijskih sredstev niso poročali o hudih neželenih učinkih. Prevelik odmerek lahko povzroči slabost in odtegnitveno krvavitev. Specifičnih 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 način delovanja levonorgestrela ni znan.

Pri priporočenem režimu uporabe levonorgestrel verjetno deluje predvsem s preprečevanjem ovulacije in oploditve, če je bil spolni odnos pred ovulacijo, ko je verjetnost oploditve največja. Lahko tudi povzroči spremembe maternične sluznice in tako ovira ugnjezdjenje oplojenega jajčeca. Levonorgestrel ni učinkovit, če se je proces ugnjezdenja že začel.

Klinična učinkovitost in varnost

V starejši klinični študiji (Lancet 1998; 352: 428-433), kjer je bila uporabljena jakost 750 mg levonorgestrela, in sicer v obliki dveh 750-mikrogramskih odmerkov, vzetih z 12-urnim presledkom, je bil delež nosečnosti 1.1 % (11/976). Deleži nosečnosti so se navidez 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 naenkrat vzetih 750-mikrogramskih tabletah 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 z 12-urnim presledkom). 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 (Von Hertzen et al., 1998 in 2002; Dada et al., 2010) je pokazala, da je delež nosečnosti pri levonorgestrelu 1,01 % (59/5863), kar pomeni, da prepreči nosečnost v 99 % primerov (v primerjavi z 8 % pričakovanim deležem nosečnosti brez uporabe nujne kontracepcije).

Na voljo so le omejeni in nedokončni podatki o vplivu velike telesne mase/visokega ITM na učinkovitost kontraceptiva. V treh študijah, ki jih je izvedla Svetovna zdravstvena organizacija, niso ugotovili nikakršnega premika v smeri zmanjšane učinkovitosti ob večanju telesne mase/ITM (Tabela 1), medtem ko so v dveh drugih študijah (Creinin in sod., 2006 in Glasier in sod., 2010) opazili zmanjšanje učinkovitosti kontracepcije z večanjem telesne mase oziroma ITM (Tabela 2). Obe metaanalizi sta izključili vnos kontraceptiva pozneje kot 72 ur po nezaščitenem spolnem odnosu (tj. neodobrena uporaba levonorgestrela) in ženske, ki so nadaljevale z nezaščitenimi spolnimi odnosi (za farmakokinetične študije pri debelih ženskah glejte poglavje 5.2).

Tabela 1: Metaanaliza treh študij, ki jih je izvedla Svetovna zdravstvena organizacija (Von Hertzen in sod., 1998 in 2002; Dada in sod., 2010)

Indeks telesne mase (ITM) (kg/m ²)	Podpovprečna telesna masa 0 – 18,5	Normalna 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

Tabela 2: Metaanaliza študij, ki sta jih izvedla Creinin in sod., 2006 in Glasier in sod., 2010

Indeks telesne mase (ITM) (kg/m ²)	Podpovprečna telesna masa 0 – 18,5	Normalna 18,5-25	Prekomerna telesna masa 25-30	Debelost ≥ 30
Skupno število	64	933	339	212
Število nosečnosti	1	9	8	11

Indeks telesne mase (ITM) (kg/m ²)	Podpovprečna telesna masa 0 – 18,5	Normalna 18,5-25	Prekomerna telesna masa 25-30	Debelost ≥ 30
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 ne pričakujemo, da bi levonorgestrel pomembno vplival na proces strjevanja krvi ter presnovo lipidov in ogljikovih hidratov.

Pediatrična populacija

Prospektivna opazovalna študija je pokazala, da je od 305 zdravljenj z nujno kontracepcijsko tableto z levonorgestrelom, sedem žensk zanosilo, kar pomeni skupno število vseh neuspehov 2,3%. Delež neuspeha preprečitve nosečnosti pri ženskah, mlajših od 18 let (2,6 % ali 4/153) je bil primerljiv z deležem neuspešnosti pri ženskah 18 let in več (2,0 % ali 3/152).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Peroralno uporabljen levonorgestrel se absorbira hitro in skoraj v celoti.

Porazdelitev

Rezultati farmakokinetične študije izvedene na 16 zdravih ženskah kažejo, da se po zaužitju enkratnega odmerka 1,5 mg levnorgestrela, največje koncentracije levonorgestrela v serumu (18,5 ng/ml) pojavijo po 2 urah. Ko levonorgestrel doseže največje serumske koncentracije, se koncentracija levonorgestrela zmanjšuje s povprečnim razpolovnim časom izločanja približno 26 ur.

Levonorgestrel se veže na serumski albumin in na globulin, ki veže spolne hormone (SHBG). Samo približno 1,5 % skupne koncentracije v serumu je prostih steroidov, 65 % pa se veže na globulin SHBG. Biološka uporabnost levonorgestrela je skoraj 100 % zaužitega odmerka.

Približno 0,1 % odmerka, ki ga prejme mati, se lahko z dojenjem prenese na otroka.

Biotransformacija

Biotransformacija se odvija po znanih poteh metabolizma steroidov. Levonorgestrel se s hidrosilacijo presnavlja z jetrnimi encimi, predvsem CYP3A4, presnovki pa se izločijo po glukuronidaciji z jetrnimi glukuronidaznimi encimi (glejte poglavje 4.5).

Farmakološko aktivni presnovki niso znani.

Izločanje

Levonorgestrel se ne izloča v nespremenjeni obliki, temveč v obliki presnovkov. Presnovki levonorgestrela se izločajo v približno enakem deležu z urinom in blatom.

Farmakokinetika pri debelih ženskah

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri raziskavah na živalih so visoki odmerki levonorgestrela povzročili virilizacijo ženskih zarodkov. Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka, razen informacij, ki so vključene v drugih poglavjih SmPC.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

krompirjev škrob
koruzni škrob
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat
smukec
laktoza monohidrat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s pretisnim omotom iz PVC in aluminija, ki vsebuje eno tableto.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gedeon Richter Plc.
H-1103 Budimpešta, Gyömrői út 19-21., Madžarska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/08/00568/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 1. 12. 2008
Datum zadnjega podaljšanja: 27. 1. 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5. 11. 2021