

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

NORLEVO® 1,5 mg tableta

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 1,5 mg levonorgestrela.

Pomožne snovi z znanim učinkom: ena tableta vsebuje 90,90 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bela, okrogla bikonveksna tableta z vtisnjeno oznako NL 1,5 na eni strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Nujna peroralna kontracepcija v 72 urah po nezaščitenem spolnem odnosu ali v primeru odpovedi druge kontracepcijske zaščite.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Za nujno kontracepcijo je treba uporabiti **eno tableto**. Učinkovitost metode je večja pri čimprejšnjem zaužitju zdravila po nezaščitenem spolnem odnosu. Tableto je treba zaužiti **čim prej, priporočljivo v prvih 12 urah po nezaščitenem spolnem odnosu**, in najkasneje v 72 urah (3 dneh) po njem.

Za ženske, ki so v zadnjih 4 tednih uporabljale zdravila, ki inducirajo encime in potrebujejo nujno kontracepcijo, je priporočljiva uporaba nehormonske nujne kontracepcije, tj. 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).

Zdravilo NorLevo je mogoče uporabiti kadar koli v menstruacijskem ciklusu.

Če se v 3 urah po zaužitju tablete pojavi bruhanje, je treba takoj vzeti še eno tableto.

Po uporabi nujne kontracepcije je priporočljivo, da se pri spolnem odnosu uporablja pregradno zaščito (kondom, spermicid, diafragma) do naslednje menstruacije. Uporaba zdravila NorLevo ni kontraindikacija za nadaljevanje uporabe redne hormonske kontracepcije.

#### *Pediatrična populacija*

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

#### Način uporabe

Peroralna uporaba.

### 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 se lahko uporablja le **izjemoma**. V nobenem primeru ne sme nadomestiti redne kontracepcije.

Nujna kontracepcija ne prepreči nosečnosti v vsakem primeru, posebno če je čas nezaščitenega spolnega odnosa neznan. V primeru dvoma (menstruacija zakasni za več kot 5 dni ali se pojavi nenormalna krvavitev v času pričakovane menstruacije ali znaki nosečnosti) je treba s testom za ugotavljanje nosečnosti preveriti morebitno nosečnost.

Če je imela ženska nezaščiten spolni odnos pred več kot 72 urami v istem menstruacijskem ciklusu, je možno, da je že zanosila. Uporaba zdravila NorLevo po naslednjem spolnem odnosu je lahko zato neučinkovita v preprečitvi zanositve.

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

V primeru zanositve po uporabi zdravila NorLevo je treba upoštevati možnost zunajmaternične nosečnosti. Tveganje za zunajmaternično nosečnost je majhno, ker zdravilo NorLevo prepreči ovulacijo in oploditev. Zunajmaternična nosečnost se lahko nadaljuje kljub pojavu maternične krvavitve. Zato zdravilo NorLevo ni priporočljivo za ženske, ki so nagnjene k tveganju za zunajmaternično nosečnost (vnetje jajcevodov ali zunajmaternična nosečnost v anamnezi).

Zdravilo NorLevo ni priporočljivo za ženske s hudo okvaro jeter. Hudi malabsorpcijski sindromi, na primer Crohnova bolezen, lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila NorLevo.

Poročali so o pojavu trombembolije po uporabi levonorgestrela. Možnost pojava trombemboličnih dogodkov je večja pri ženskah, pri katerih je že prej obstajal trombembolični dejavnik tveganja, posebno zaradi osebne ali družinske nagnjenosti k trombofiliji.

Po uporabi zdravila NorLevo so menstruacije po navadi normalno močne in ob predvidenem času. Lahko nastopijo tudi nekaj dni prej ali kasneje. Priporočljivo je posvetovanje z zdravnikom o novi ali prilagojeni metodi redne kontracepcije. Če uporabi zdravila NorLevo sledi redna hormonska kontracepcija in se menstruacija v pričakovanem času ne pojavi, je treba izključiti nosečnost.

Ni priporočljivo, da ženska uporabi zdravilo večkrat v enem menstruacijskem ciklusu. To bi lahko povečalo količino hormonov v telesu, kar lahko vodi do hujših motenj menstruacijskega ciklusa. Ženske, ki večkrat uporabijo nujno kontracepcijo, bi morale biti poučene o metodah redne kontracepcije.

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

Sočasna uporaba zdravila NorLevo in zdravil, ki vsebujejo ulipristalacetat ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

To zdravilo vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

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

##### **Medsebojno delovanje z zdravili, ki ga moramo upoštevati**

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 (tj. 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.

Ulipristalacetat je modulator progesteronskih receptorjev in ima lahko vpliv na progesteronski učinek levonorgestrela. Zato sočasna uporaba levonorgestrela in zdravil, ki vsebujejo ulipristalacetat, ni priporočljiva.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

To zdravilo ne more prekiniti nosečnosti.

Če metoda nujne kontracepcije ni bila uspešna in ženska zanosi, epidemiološke študije kažejo, da progestogeni ne delujejo škodljivo na razvoj ploda.

Če je odmerek levonorgestrela večji od 1,5 mg, posledice za otroka niso znane.

##### Dojenje

Levonorgestrel se izloča v materino mleko. Zato je dojenje priporočljivo tik pred zaužitjem zdravila NorLevo in nato nadaljevanje z dojenjem šele 8 ur po zaužitju zdravila NorLevo.

##### Plodnost

Po uporabi nujne kontracepcije z zdravilom NorLevo se plodnost hitro povrne in se povrne možnost oploditve. Zato je priporočljivo čim prej nadaljevati ali kakor hitro je mogoče začeti uporabljati redno kontracepcijo, da bo zagotovljena preprečitev zanositve.

Klinične izkušnje pri ljudeh kažejo, da po uporabi levonorgestrela ni vpliva na kasnejšo plodnost. Podobno predklinične študije ne dokazujejo neželenih učinkov pri živalih. (glejte poglavje 5.3)

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

O študijah o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso poročali. Če je ženska po uporabi zdravila NorLevo utrujena ali omotična, naj ne vozi ali upravlja strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

Tabela kaže pogostost neželenih učinkov po zaužitju 1,5 mg levonorgestrela, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih\*.

Organski sistem	Pogostnost neželenih učinkov	
	Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )	Pogosti ( $\geq 1/100$ do $1/10$ )
Bolezni živčevja	Omotica Glavobol	
Bolezni prebavil	Navzea Bolečina v trebuhu	Driska <sup>1</sup> Bruhanje
Motnje reprodukcije in dojk	Bolečina v predelu maternice	Dismenoreja <sup>3</sup>

	Občutljivost dojk Zamuda menstruacije <sup>4</sup> Močna menstruacija <sup>2</sup> Krvavitev <sup>1</sup>	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Utrujenost <sup>1</sup>	

\*Preskušanje 1 (n = 544); Contraception, 2002, 66, 269–273

\*Preskušanje 2 (n = 1359); Lancet, 2002, 360: 1803-10

\*Preskušanje 3 (n = 1117); Lancet 2010; 375: 555-62

\*Preskušanje 4 (n = 840); Obstetrics and Gynecology 2006; 108: 1089-1097

<sup>1</sup> Ni poročila v preskušanju 1

<sup>2</sup> Ni poročila v preskušanju 2

<sup>3</sup> Ni opisano v preskušanju 1 ali 2

<sup>4</sup> Zamuda definirana kot več kot 7 dni

Ti neželeni učinki večinoma izginejo v 48 urah po zaužitju zdravila NorLevo. Občutljivost dojk, krvavi madeži in vmesna krvavitev so opisani pri več kot 30 % bolnic in lahko trajajo do naslednje menstruacije, ki lahko zamuja.

Po zaužitju zdravila NorLevo so poročali tudi o preobčutljivostnih reakcijah, kot so edem žrela/obraza in kožnih reakcijah.

V času trženja zdravila so poročali o primerih pojava trombemboličnih dogodkov (glejte poglavje 4.4).

#### 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**

Pri zaužitju večjega števila odmerkov peroralne kontracepcije ni poročil o resnih nezaželenih učinkih. Prevelik odmerek lahko povzroči navzeo in prekinitveno krvavitev. Specifičnega antidota ni. Zdravljenje mora biti simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: URGENTNI KONTRACEPTIVI, oznaka ATC: G03AD01

#### Mehanizem delovanja

Osnovni mehanizem delovanja je preprečitev in/ali odložitev ovulacije z zaviranjem vrhunca luteinizirajočega hormona (LH). Levonorgestrel ovira ovulacijski proces samo, če se uporabi pred nastopom rasti LH. Levonorgestrel nima učinka nujne kontracepcije, če se uporabi kasneje v ciklusu.

### Klinična učinkovitost in varnost

Klinična preskušanja kažejo, da po uporabi levonorgestrela delež preprečenih zanositev variira od 52 % (Glasier, 2010) do 85 % (Von Hertzen, 2002) glede na pričakovane zanositve. Učinkovitost upada s časom po spolnem odnosu.

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)

<b>Indeks telesne mase (ITM) (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Podpovprečna telesna masa 0 – 18,5</b>	<b>Normalna 18,5-25</b>	<b>Prekomerna telesna masa 25-30</b>	<b>Debelost ≥ 30</b>
<b>Skupno število</b>	600	3952	1051	256
<b>Število nosečnosti</b>	11	39	6	3
<b>Delež nosečnosti</b>	1,83 %	0,99 %	0,57 %	1,17 %
<b>Interval zaupanja</b>	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

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

Ob dosedanjem sledenju ni pričakovati, da bi levonorgestrel pomembno vplival na proces strjevanja krvi ter na presnovo lipidov in ogljikovih hidratov.

### Pediatrična populacija

Prospektivna opazovalna študija je pokazala, da je sedem žensk od 305, ki so uporabile levonorgestrel kot nujno kontracepcijsko zaščito, zanosilo, kar pomeni skupni delež neuspeha pri preprečitvi nosečnosti, 2,3 %. Delež neuspeha preprečitve nosečnosti pri ženskah, mlajših od 18 let (2,6 % ali 4/153), je bil primerljiv z deležem neuspeha pri ženskah, starih 18 let ali več (2,0 % ali 3/152).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Po peroralni uporabi 1,5 mg levonorgestrela znaša razpolovna doba v plazmi 43 ur. Največjo plazemsko koncentracijo (približno 40 nmol/l) doseže levonorgestrel v 3 urah.

### Porazdelitev/biotransformacija

Levonorgestrel se s hidroksilacijo presnavlja v jetrih in metaboliti se izločijo kot konjugati glukuronidov.

### Izločanje

Biološka uporabnost levonorgestrela pri peroralni uporabi je skoraj 100 %. V plazmi se močno veže na vezavno beljakovino za spolne hormone (SHBG – sex hormone- binding globuline). Levonorgestrel se izloča skozi ledvice (60-80 %) in jetra (40-50 %).

### Farmakokinetika pri debelih ženskah

Farmakokinetična študija je pokazala, da so celotne koncentracije levonorgestrela nižje pri debelih ženskah (ITM  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) (približno 50 % zmanjšanje  $C_{max}$  in  $AUC_{0-24}$ ) kot pri ženskah z normalnim ITM (< 25 kg/m<sup>2</sup>) (Praditpan et al., 2017). Druga študija je pokazala za približno 50 % nižje koncentracije skupnega levonorgestrela ( $C_{max}$ ) pri debelih ženskah, kot pri ženskah z normalno telesno maso, medtem ko so bile pri podvojitvi odmerka (3 mg) levonorgestrela pri debelih ženskah dosežene podobne plazemske koncentracije kot pri odmerku 1,5 mg levonorgestrela pri ženskah z normalnim ITM (Edelman et al., 2016). Klinični pomen teh podatkov ni jasen.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Predklinične študije, ki so jih izvedli na miših, niso kazale vpliva na plodnost potomcev obravnavanih samic. V dveh študijah so preizkušali vpliv izpostavljenosti levonorgestrela na oplojeno jajčece pred ugnездitvijo. Pokazalo se je, da levonorgestrel ne vpliva na oploditev in rast mišjih oplojenih jajčec *in vitro*.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat  
koruzni škrob  
povidon  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

5 let

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omot shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

PVC/PE/PVDC/aluminijski pretisni omot z 1 tableto.

Pakiranja z 1 tableto ter 5, 10, 25 ali 50 tabletami samo kot bolnišnično pakiranje.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Ni posebnih zahtev.

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

Ime in naslov imetnika dovoljenja za promet:

Laboratoire HRA Pharma,

200 avenue de Paris,

92320 CHATILLON,

Francija

### **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/10/01127/001-005

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

Datum prve odobritve: 3. 12. 2010

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

20. 12. 2018