

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Levonorgestrel Lek 1,5 mg tableta

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 1,5 mg levonorgestrela.

Pomožna snov z znanim učinkom: 43,3 mg laktoze monohidrata
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tableta zdravila Levonorgestrel Lek 1,5 mg je okrogla in bela, s premerom približno 6 mm ter oznako "C" na eni strani in "1" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Eno tableto je treba vzeti čim prej, ko je mogoče, najbolje v 12 urah, vendar najpozneje v 72 urah po nezaščitenem spolnem odnosu (glejte poglavje 5.1).

Če v treh urah po zaužitju tablete pride do bruhanja, je treba takoj vzeti novo tableto.

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 (tj. 2 tableti skupaj) za ženske, ki ne morejo ali ne želijo uporabiti Cu-IUD (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Levonorgestrel Lek 1,5 mg tableta se lahko vzame kadar koli v menstrualnem ciklusu, razen če menstruacija zamuja.

Po uporabi nujne kontracepcije je priporočeno, da se do naslednje menstruacije uporablja pregradno zaščito (npr. kondom, diafragma, spermicid, cervikalna kapica). Uporaba levonorgestrela ne predstavlja kontraindikacije za nadaljevanje uporabe redne hormonske kontracepcije.

Pediatrična populacija

Zdravilo Levonorgestrel Lek 1,5 mg tablete ni namenjeno za uporabo pri otrocih pred puberteto za indikacijo nujna kontracepcija.

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. Če ženska ni prepričana o času nezaščitene spolnega odnosa ali če ga je imela pred več kot 72 urami v istem menstrualnem ciklusu, je možna zanositev. Uporaba levonorgestrela, ki ji sledi drug nezaščiten spolni odnos, ne ščiti pred nosečnostjo. 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 pred zdravljenjem izključiti nosečnost.

V primeru zanositve po uporabi zdravila Levonorgestrel Lek 1,5 mg tableta je treba upoštevati možnost zunajmaternične nosečnosti.

Absolutno tveganje za zunajmaternično nosečnost je najverjetneje majhno, ker levonorgestrel preprečuje ovulacijo in oploditev. Zunajmaternična nosečnost se lahko nadaljuje, tudi če nastopi krvavitev.

Zato se zdravilo Levonorgestrel Lek 1,5 mg tableta odsvetuje bolnicam, ki imajo povečano tveganje za zunajmaternično nosečnost (vnetje jajcevoda ali zunajmaternična nosečnost v anamnezi).

Zdravilo Levonorgestrel Lek 1,5 mg tableta se odsvetuje za ženske s hudo okvaro jeter.

Hudi malabsorpcijski sindromi, na primer Crohnova bolezen, lahko zmanjšajo učinkovitost levonorgestrela.

Po zaužitju tablete Levonorgestrel Lek 1,5 mg so menstrualne krvavitve po navadi normalno močne in nastopijo ob predvidenem času. Lahko nastopijo tudi nekaj dni prej ali kasneje. Ženskam

priporočamo, da obiščejo zdravnika in se posvetujejo o novi ali prilagojeni metodi redne kontracepcije. Če ženska uporabi levonorgestrel med redno uporabo hormonske kontracepcije in se po naslednjem premoru brez tabletk ne pojavi odtegnitvena krvavitev, je treba izključiti nosečnost.

Večkratno uporabo zdravila v enem menstrualnem ciklusu odsvetujemo, ker bi to lahko povzročilo motnje v ciklusu.

Levonorgestrel ni tako učinkovit kot običajna kontracepcijska sredstva za redno uporabo in je ustrezno samo v izrednih primerih. Ženskam, ki večkrat potrebujejo nujno kontracepcijo, se svetuje dolgoročno zaščito pred nosečnostjo.

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

Omejeni in nedokončni podatki kažejo, da se lahko učinkovitost levonorgestrela 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.

To zdravilo vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki 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'.

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 šentjanževko (*Hypericum perforatum*), 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 metabolizem ciklosporina in s tem povečati tveganje za njegovo toksičnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Nosečnice ne smejo jemati zdravila Levonorgestrel Lek 1,5 mg tableta. 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 zdravila Levonorgestrel Lek 1,5 mg takoj po dojenju in po zaužitju zdravila ne doji vsaj 8 ur.

Plodnost

Levonorgestrel povečuje možnost motenj v menstrualnem ciklusu, kar lahko včasih povzroči zgodnejši ali poznejši nastop ovulacije in s tem spremenjen začetek plodnega obdobja. Čeprav ni dolgoročnih podatkov o plodnosti, se po zdravljenju z levonorgestrelom pričakuje hitra povrnitev plodnosti, zato je treba po uporabi nujne kontracepcije z levonorgestrelom nadaljevati z uporabo redne kontracepcije oziroma jo čim prej uvesti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejše opisani neželeni učinek je bila navzea.

Organski sistem po MedDRA 14.1	Pogostnost neželenih učinkov	
	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$)
Bolezni živčevja	glavobol	omotica
Bolezni prebavil	navzea bolečine v spodnjem delu trebuha	driska bruhanje
Motnje reprodukcije in dojk	krvavitev, ki ni povezana z menstruacijo*	zakasnitev menstruacije za več kot 7 dni** neredna menstruacija občutljivost dojk
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	

* Pojavijo se lahkočasne 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 nadzoru iz obdobja trženja zdravila so poročali o naslednjih dodatnih neželenih učinkih:

Bolezni prebavil

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

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

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 zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

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 resnih 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 mehanizem delovanja levonorgestrela ni znan. Pri priporočenem odmerku 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 ugnezdjenje oplojenega jajčeca. Levonorgestrel ni učinkovit, če se je proces ugnezdenja že začel.

Klinična učinkovitost in varnost

Rezultati randomizirane, dvojno slepe klinične študije, izvedene leta 2001 (Lancet 2002; 360: 1803-1810), so pokazali, da posamezen 1500 µg (1,5 mg) odmerek levonorgestrela (če ga ženska vzame v 72 urah po nezaščitenem spolnem odnosu) prepreči 84 % pričakovanih nosečnosti (v primerjavi z 79 % pri zaužitju dveh 750 µg tablet z 12-urnim premorom).

Pri priporočenem režimu odmerjanja se ne pričakuje, da bi levonorgestrel znatno vplival na faktorje strjevanja krvi ter presnovo lipidov in ogljikovih hidratov.

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 nobenega 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.

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

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: Meta-analiza študij avtorjev Creinin in sod., 2006 in Glasier in sod., 2010

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

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

Pediatrična populacija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Peroralno uporabljen levonorgestrel se absorbira hitro in skoraj v celoti.

Porazdelitev

Najvišje koncentracije levonorgestrela v serumu 18,5 ng/ml so izmerili 2 uri po zaužitju ene tablete zdravila Levonorgestrel Lek 1,5 mg tableta. Ko zdravilo doseže največje serumske koncentracije, se koncentracija levonorgestrela zmanjšuje s povprečnim razpolovnim časom izločanja približno 26 ur.

Biotransformacija

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

Izločanje

Presnovki levonorgestrela se izločajo v približno enakih deležih z urinom in blatom. Biotransformacija se odvija po znanih poteh presnove steroidov, t.j. levonorgestrel se s hidroksilacijo presnavlja v jetrih in njegovi presnovki se izločijo kot glukuronidni konjugati.

Farmakološko aktivnih presnovkov niso odkrili.

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.

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

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Eksperimentalne študije pri živalih so pokazale virilizacijo ženskih zarodkov pri visokih odmerkih.

Predklinični podatki iz konvencionalnih študij toksičnosti, mutagenosti in kancerogenosti niso pokazali posebnih tveganj za človeka, razen tistih, ki so že vključeni v druga poglavja 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

Niso znane.

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

PVC/PVDC/aluminijski pretisni omot.

Vsaka škatla vsebuje en pretisni omot z eno tableto.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vsako neporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02203/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 9. 8. 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 20. 6. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. 7. 2019