

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Escapelle 1,5 mg tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 1,5 mg levonorgestrela.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 142,5 mg laktoza hidrata u svakoj tableti.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Gotovo bijela, plosnata, okrugla tableta, promjera približno 8 mm, s oznakom „G00” utisnutom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hitna kontracepcija unutar 72 sata od nezaštićenog spolnog odnosa ili zatajenja kontracepcijske metode.
Escapelle je namijenjen za primjenu u odraslih žena i adolescentica u dobi iznad 16 godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasle žene i adolescentice u dobi iznad 16 godina

Uzeti jednu tabletu što je prije moguće, po mogućnosti unutar 12 sati, ali ne kasnije od 72 sata nakon nezaštićenog spolnog odnosa (vidjeti dio 5.1).

Javi li se povraćanje unutar 3 sata nakon uzimanja tablete, odmah treba uzeti još jednu tabletu.

Ženama koje su tijekom protekla 4 tjedna primjenjivale lijekove koji induciraju enzime i kojima je potrebna hitna kontracepcija preporučuje se primjena nehormonske hitne kontracepcije, tj. bakrenog intrauterinog uložka ili, za žene koje ne mogu ili ne žele koristiti bakreni intrauterini uložak, uzimanje dvostruke doze levonorgestrela (tj. uzimanje 2 tablete odjednom) (vidjeti dio 4.5).

Escapelle se može uzeti u bilo koje vrijeme tijekom menstrualnog ciklusa, osim ako menstruacijsko krvarenje kasni.

Nakon primjene hitne kontracepcije preporučuje se korištenje metode lokalne barijere (npr. prezervativ, dijafragma, spermicid ili cervikalna kapica) do početka sljedeće menstruacije. Primjena levonorgestrela ne kontraindicira nastavak redovite hormonske kontracepcije.

Pedijatrijska populacija

Primjena lijeka za hitnu kontracepciju nije relevantna u djece predpubertetske dobi. Escapelle je namijenjen samo za postmenarhalne žene. Dostupni su ograničeni podaci za adolescentice mlađe od 16 godina.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Tabletu treba progutati cijelu, s vodom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na levonorgestrel ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hitna kontracepcija je metoda koja se koristi samo povremeno. Ni u kom slučaju ne smije zamijeniti metodu redovite kontracepcije.

Hitnom kontracepcijom trudnoća se ne sprječava uvijek. Ako žena nije sigurna oko toga kada se dogodio nezaštićeni spolni odnos, ili ako je žena imala nezaštićeni spolni odnos prije više od 72 sata u istom menstrualnom ciklusu, trudnoća može nastupiti. Zbog toga terapija levonorgestrelom nakon drugog spolnog odnosa može biti neučinkovita u sprječavanju trudnoće. Ako menstruacija kasni više od 5 dana, ili ako se u vrijeme očekivane menstruacije javi nenormalno krvarenje, ili ako se zbog bilo kojeg drugog razloga sumnja na trudnoću, treba isključiti mogućnost trudnoće.

Nastupi li trudnoća nakon terapije levonorgestrelom, treba uzeti u obzir mogućnost ektopične trudnoće. Apsolutni rizik od ektopične trudnoće će vjerojatno biti nizak, jer levonorgestrel sprječava ovulaciju i oplodnju. Ektopična trudnoća se može nastaviti, unatoč pojavi krvarenja iz maternice. Zbog toga se levonorgestrel ne preporučuje ženama koje su izložene riziku od ektopične trudnoće (salpingitis ili ektopična trudnoća u anamnezi).

Levonorgestrel se ne preporučuje osobama s teškom disfunkcijom jetre.

Teški malapsorpcijski sindromi, kao što je Crohnova bolest, mogu smanjiti djelotvornost levonorgestrela.

Ograničeni podaci koji ne dopuštaju donošenje konačnih zaključaka upućuju na to da se djelotvornost Escapelle tableta može smanjivati s porastom tjelesne težine ili indeksa tjelesne mase (ITM) (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2). Sve žene hitnu kontracepciju trebaju uzeti što ranije nakon nezaštićenog spolnog odnosa, bez obzira na tjelesnu težinu ili ITM.

Nakon uzimanja levonorgestrela menstruacije su obično normalne i nastupaju očekivanog dana. Katkada mogu nekoliko dana uraniti ili kasniti. Ženama treba savjetovati da dogovore posjet ginekologu radi razgovora o započinjanju ili usvajanju metode redovite kontracepcije. Ako se u idućoj stanci pri uzimanju tableta za redovitu kontracepciju ne javi prijelomno krvarenje nakon primjene levonorgestrela iza redovite hormonske kontracepcije, treba isključiti mogućnost trudnoće.

Ponovljena primjena unutar jednog menstrualnog ciklusa se ne preporučuje zbog mogućnosti poremećaja menstrualnog ciklusa.

Ovaj lijek sadrži laktozu hidrat (142,5 mg). Bolesnice s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjele uzimati ovaj lijek.

Levonorgestrel nije učinkovit kao konvencionalna metoda redovite kontracepcije i prikladan je samo u hitnom slučaju. Ženama koje se opetovano javljaju zbog hitne kontracepcije treba savjetovati da razmotre metode dugotrajne kontracepcije.

Primjena hitne kontracepcije ne zamjenjuje nužne mjere zaštite od spolno prenosivih bolesti.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Metabolizam levonorgestrela se pojačava pri istodobnoj primjeni induktora jetrenih enzima, uglavnom induktora enzima CYP3A4. Utvrđeno je da istodobna primjena efavirenza snizuje plazmatske razine levonorgestrela (AUC) za približno 50%.

Lijekovi za koje se sumnja da imaju sličnu sposobnost snižavanja plazmatskih razina levonorgestrela uključuju barbiturate (uključujući primidon), fenitoin, karbamazepin, biljne lijekove koji sadržavaju gospinu travu (*Hypericum perforatum*), rifampicin, ritonavir, rifabutin i grizeofulvin.

U žena koje su u protekla 4 tjedna primjenjivale lijekove koji induciraju enzime i kojima je potrebna hitna kontracepcija treba razmotriti primjenu nehormonske hitne kontracepcije (tj. bakrenog intrauterinog uložka). Žene koje ne mogu ili ne žele koristiti bakreni intrauterini uložak mogu uzeti dvostruku dozu levonorgestrela (tj. 3 mg unutar 72 sata nakon nezaštićenog spolnog odnosa), iako se ta specifična kombinacija (dvostruka doza levonorgestrela uz istodobnu primjenu induktora enzima) nije ispitivala.

Zbog moguće inhibicije metabolizma ciklosporina, lijekovi koji sadržavaju levonorgestrel mogu povećati rizik od toksičnosti ciklosporina. Žene koje uzimaju takve lijekove treba uputiti da zatraže savjet svog liječnika.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Levonorgestrel se ne smije davati trudnicama. Levonorgestrel neće prekinuti trudnoću. U slučaju nastavka trudnoće, ograničeni epidemiološki podaci pokazuju da nema štetnih učinaka na fetus, no nema kliničkih podataka o mogućim posljedicama pri uzimanju levonorgestrela u dozama većim od 1,5 mg (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Levonorgestrel se izlučuje u majčino mlijeko. Moguće izlaganje dojenčeta levonorgestrelu može se smanjiti ako dojilja uzme tabletu neposredno nakon dojenja i izbjegava dojenje najmanje 8 sati nakon primjene levonorgestrela.

Plodnost

Levonorgestrel povećava mogućnost poremećaja ciklusa, što ponekad može dovesti do ranijeg ili kasnijeg datuma ovulacije. Te promjene mogu rezultirati izmjenama u datumu oplodnje, međutim, nema dugoročnih podataka o fertilitetu.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nisu provedena.

4.8 Nuspojave

Najčešće prijavljena nuspojava je mučnina.

Organski sustav prema MedDRA klasifikaciji	Učestalost nuspojava	
	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Omaglica
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina Bol u donjem dijelu abdomena	Proljev Povraćanje
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Krvarenje koje nije povezano s menstruacijom*	Kašnjenje menstruacije za više od 7 dana** Nepravilne menstruacije Osjetljivost dojki
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor	

* Obrasci krvarenja mogu biti privremeno poremećeni, ali većina žena će imati sljedeću menstruaciju unutar 5-7 dana od očekivanog datuma.

** Ako sljedeća menstruacija kasni više od 5 dana, treba isključiti mogućnost trudnoće.

Sljedeće nuspojave su prijavljene tijekom razdoblja praćenja nakon stavljanja lijeka u promet:

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo rijetko ($< 1/10000$): abdominalna bol

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo rijetko ($< 1/10000$): osip, urtikarija, pruritus

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo rijetko ($< 1/10000$): bol u zdjelici, dismenoreja

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo rijetko ($< 1/10000$): edem lica

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nakon akutne ingestije velikih doza oralnih kontraceptiva nije bilo prijava ozbiljnih neželjenih učinaka. Predoziranje može uzrokovati mučninu, a može se pojaviti i prijelomno krvarenje. Nema specifičnih antidota; liječenje treba biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i ostali lijekovi koji djeluju na spolni sustav; hitni kontraceptivi, ATK oznaka: G03AD01

Mehanizam djelovanja

Točan mehanizam djelovanja levonorgestrela, kao lijeka za hitnu kontracepciju, nije poznat.

Pretpostavlja se da levonorgestrel pri preporučenoj shemi uzimanja djeluje uglavnom sprječavajući ovulaciju i oplodnju, ako je spolni odnos dogodio u preovulacijskoj fazi, kada su izgledi za oplodnju najveći. Kada proces implantacije započne, levonorgestrel više nije učinkovit.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U jednom ranijem kliničkom ispitivanju (Lancet 1998; 352: 428-433), u kojem su se primjenjivale dvije doze levonorgestrela od 750 mikrograma u razmaku od 12 sati, stopa trudnoće iznosila je 1,1% (11/976). Stope trudnoće naizgled su se povećavale s vremenom proteklom od spolnog odnosa do početka primjene hitne kontracepcije (0,4% [2/450] kod primjene unutar 24 sata, 1,2% [4/338] kod primjene nakon 25 - 48 sati te 2,7% [5/187] kod primjene nakon 49 - 72 sata).

Rezultati randomiziranog, dvostruko slijepog kliničkog ispitivanja provedenog 2001. godine (Lancet 2002; 360: 1803-1810) pokazali su da je nakon primjene jednokratne doze od 1500 mikrograma levonorgestrela (istodobno primijenjene dvije tablete od 750 mikrograma levonorgestrela) unutar 72 sata nakon nezaštićenog spolnog odnosa stopa trudnoće iznosila 1,34% (16/1 198), u usporedbi sa stopom trudnoće od 1,69% (20/1 183) kod primjene dviju tableta od 750 mikrograma u razmaku od 12 sati. Nije bilo značajnih razlika u stopama trudnoće između skupina žena koje su hitnu kontracepciju primile trećeg odnosno četvrtog dana nakon nezaštićenog spolnog odnosa ($p > 0,2$).

Meta-analiza triju ispitivanja koja je provela SZO (Von Hertzen i sur., 1998 i 2002; Dada i sur., 2010) pokazala je da stopa trudnoće kod primjene levonorgestrela iznosi 1,01% (59/5 863).

Ne očekuje se da bi levonorgestrel pri preporučenoj shemi primjene znatnije utjecao na faktore zgrušavanja krvi, kao ni na metabolizam lipida i ugljikohidrata.

Podaci o utjecaju velike tjelesne težine/visokog ITM-a na učinkovitost kontraceptiva su ograničeni i nedostatni za donošenje konačnih zaključaka. U trima ispitivanjima Svjetske zdravstvene organizacije nije primijećen trend smanjenja djelotvornosti s porastom tjelesne težine/ITM-a (Tablica 1), dok je u dvama drugim ispitivanjima (Creinin i sur., 2006 te Glasier i sur., 2010) primijećena smanjena djelotvornost kontraceptiva s porastom tjelesne težine ili ITM-a (Tablica 2). U obje meta-analize nisu bili uključeni uzimanje kontraceptiva više od 72 sata nakon nezaštićenog spolnog odnosa (tj. neodobrena uporaba levonorgestrela) i žene koje su imale daljnje nezaštićene spolne odnose (Za farmakokinetičke studije u pretilih žena vidjeti dio 5.2).

Tablica 1: Meta-analiza triju ispitivanja SZO-a (Von Hertzen i sur., 1998 i 2002; Dada i sur., 2010)

ITM (kg/m ²)	Pothranjenost 0 - 18,5	Normalna težina 18,5 - 25	Prekomjerna težina 25 - 30	Pretilost ≥ 30
Ukupan broj korisnica	600	3952	1051	256
Broj trudnoća	11	39	6	3
Stopa trudnoća	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%

Interval pouzdanosti	0,92 - 3,26	0,70 - 1,35	0,21 - 1,24	0,24 - 3,39
-----------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------

Tablica 2: Meta-analiza ispitivanja koja su proveli Creinin i sur., 2006 te Glasier i sur., 2010

ITM (kg/m²)	Pothranjenost 0 - 18,5	Normalna težina 18,5 - 25	Prekomjerna težina 25 - 30	Pretilost ≥ 30
Ukupan broj korisnica	64	933	339	212
Broj trudnoća	1	9	8	11
Stopa trudnoća	1,56%	0,96%	2,36%	5,19%
Interval pouzdanosti	0,04 - 8,40	0,44 - 1,82	1,02 - 4,60	2,62 - 9,09

Pedijatrijska populacija

Prospektivno opservacijsko ispitivanje pokazalo je da je u sedam od 305 slučajeva primjene tableta levonorgestrela za hitnu kontracepciju došlo do trudnoće, što znači da je ukupna stopa neuspjeha iznosila 2,3%. Stopa neuspjeha u žena mlađih od 18 godina (2,6% ili 4/153) bila je usporediva sa stopom neuspjeha u žena u dobi od 18 ili više godina (2,0% ili 3/152).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Peroralno primijenjeni levonorgestrel se brzo i gotovo u potpunosti apsorbira. Apsolutna bioraspoloživost levonorgestrela iznosi gotovo 100 % primijenjene doze.

Rezultati farmakokinetičkog ispitivanja provedenog u 16 zdravih žena pokazali su da je nakon ingestije pojedinačne doze od 1,5 mg lijeka maksimalna serumska razina levonorgestrela od 18,5 ng/ml je postignuta za 2 sata. Nakon postizanja maksimalne razine u serumu, koncentracija levonorgestrela se smanjivala uz srednje poluvrijeme eliminacije od približno 26 sati.

Distribucija

Levonorgestrel se veže na serumski albumin i na globulin koji veže spolne hormone (engl. *sex hormone binding globulin*, SHBG). Samo oko 1,5 % ukupne koncentracije u serumu nalazi se u obliku slobodnog steroida, a 65 % je specifično vezano na SHBG.

Biotransformacija

Biotransformacija se odvija poznatim putovima metabolizma steroida; levonorgestrel se hidroksilira u jetri, a metaboliti se izlučuju u obliku glukuronidnih konjugata.

Farmakološki djelatni metaboliti nisu poznati.

Eliminacija

Levonorgestrel se ne izlučuje u nepromijenjenom obliku, nego u obliku metabolita. Metaboliti levonorgestrela izlučuju se u približno jednakim omjerima urinom i fecesom.

Približno 0,1 % majčine doze može se prenijeti dojenčetu putem mlijeka.

Farmakokinetika u pretilih žena

Jedno je farmakokinetičko ispitivanje pokazalo da su koncentracije levonorgestrela u pretilih žena (ITM ≥ 30 kg/m²) niže (smanjenje C_{max} i AUC₀₋₂₄ za približno 50%) nego u žena s normalnim ITM om (< 25

kg/m²) (Praditpan et al., 2017). U drugom je ispitivanju također zabilježen približno 50% niži C_{max} levonorgestrela u pretilih žena nego u onih s normalnim ITM-om, dok je udvostručenje doze (3 mg) u pretilih žena čini se dovelo do plazmatskih koncentracija sličnih onima opaženima u žena normalne tjelesne težine koje su primale 1,5 mg levonorgestrela (Edelman et al., 2016). Klinički značaj tih podataka nije jasan.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja na životinjama s levonorgestrelom su pokazala virilizaciju ženskih fetusa pri primjeni visokih doza.

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala, izvan informacija uključenih u drugim dijelovima ovog sažetka opisa svojstava lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

krumpirov škrob
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat
talk
kukuruzni škrob
laktoza hidrat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

1 tableta u kružnom blisteru (PVC//Al), u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-310795359

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

28.04.2010./15.04.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

02. prosinca 2021.