

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Escapelle 1,5 mg raspadljiva tableta za usta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Escapelle 1,5 mg raspadljiva tableta za usta sadrži 1,5 mg levonorgestrela.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: 0,800 mg aspartam (E 951) i 0,1754 mg Sunset yellow FCF Aluminium Lake (E110) u svakoj tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Raspadljiva tableta za usta.

Okrugla tableta promjera 6 mm, bikonveksna, blijedo narančaste boje s tamnijim mrljama.

G

S oznakom "C3" utisnutom na jednoj strani, s druge strane bez oznake.

S blagim mirisom naranče.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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).

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

Ako se povraćanje pojavi unutar tri sata nakon uzimanja tablete, potrebno je odmah uzeti drugu tabletu.

Ovaj lijek 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 ovog lijeka ne kontraindicira nastavak redovite hormonske kontracepcije.

Pedijatrijska populacija:

Primjena lijeka za hitnu kontracepciju nije relevantna u djece predpubertetske dobi. Lijek je namijenjen samo za postmenarhalne žene. Dostupni su samo ograničeni podaci o primjeni lijeka u adolescentica mlađih od 16 godina.

Način primjene

Kroz usta.

Raspadljiva tableta za usta može se primijeniti bez tekućine za piće. Tabletu treba istisnuti iz blistera suhim rukama i staviti je na jezik. Nakon raspadanja treba je progutati sa slinom.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar 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 sa 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 uzimanja lijeka, 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 osobama 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.

Nakon uzimanja levonorgestrela menstruacije su obično normalne i nastupaju očekivanog dana. Katkada mogu nekoliko dana uraniti ili kasniti. Ženama treba savjetovati da dogovore liječnički posjet o započinjanju ili usvajanju metode redovite kontracepcije. Ako se u idućoj stanci od 7 dana pri uzimanju tableta za redovitu hormonsku kontracepciju ne javi prijelomno krvarenje nakon primjene ovog lijeka iza redovite hormonske kontracepcije, treba isključiti mogućnost trudnoće.

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

Ograničeni podaci koji ne dopuštaju donošenje konačnih zaključaka upućuju na to da se djelotvornost ovog lijeka može smanjivati s porastom tjelesne mase ili indeksa tjelesne mase (ITM) (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2). Hitnu kontracepciju treba primijeniti što ranije nakon nezaštićenog spolnog odnosa, bez obzira na tjelesnu masu ili ITM.

Ovaj lijek 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.

Ovaj lijek sadrži Sunset yellow FCF (E110), koji može uzrokovati alergijske reakcije.

Ovaj lijek sadrži 0,80 mg aspartama (E951) u jednoj raspadljivoj tableti za usta. Aspartam se hidrolizira u gastrointestinalnom sustavu nakon primjene kroz usta. Jedan od glavnih produkata hidrolize je fenilalanin. Može naštetiti osobama s fenilketonurijom (PKU).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u svakoj raspadljivoj tableti za usta, tj. zanemarive količine natrija.

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 efavirensa snižuje 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 sadrže 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 metode 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. 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 ovog lijeka.

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 bila je mučnina.

Organski sustav	Učestalost nuspojave	
	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	Vaginalno krvarenje koje nije povezano s menstruacijom*	Kašnjenje menstruacije 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 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 ($< 1/10\ 000$): abdominalna bol

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$): osip, urtikarija, pruritus

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$): bol u zdjelici, dismenoreja

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$): 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 djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Nakon akutne ingestije visokih 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 se spolni odnos dogodio u preovulacijskoj fazi, kada su izgledi za oplodnju najveći. Levonorgestrel više nije učinkovit kada započne proces implantacije.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Rezultati randomiziranog dvostruko-slijepog kliničkog ispitivanja provedenog 2001. godine (Lancet 2002; 360: 1803-1810) pokazali su kako jednokratna doza od 1500 mikrograma levonorgestrela uzeta unutar 72 sata od nezaštićenog spolnog odnosa sprječava 84 % očekivanih trudnoća, u usporedbi sa 79 % kod uzimanja dvije tablete od 750 mikrograma s razmakom od 12 sati. Nije bilo razlike u stopama trudnoće u slučaju žena liječenih trećeg ili četvrtog dana nakon nezaštićenog spolnog odnosa ($p > 0,2$).

Druga studija provedena 1997. godine (Lancet 1998; 352: 428-33) pokazala je kako dvije doze od 750 mikrograma primijenjene s razmakom od 12 sati sprječavaju 85 % očekivanih trudnoća. Djelotvornost, čini se, slabi s vremenom proteklom između nezaštićenog spolnog odnosa i uzimanja tablete (95 % unutar 24 sata, 85% unutar 24 – 48 sati, 58% ako se tableta uzme između 48 – 72 sata).

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 mase/visokog ITM-a na učinkovitost kontraceptiva su ograničeni i nedostadni za donošenje konačnih zaključaka. U trima ispitivanjima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) nije primijećen trend smanjenja djelotvornosti s porastom tjelesne mase/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 mase 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/m ²)	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 oralna bioraspoloživost levonorgestrela iznosi gotovo 100 % primijenjene doze.

Rezultati farmakokinetičkog ispitivanja provedenog u 16 zdravih žena pokazali su da je nakon primjene levonorgestrela u obliku 1,5 mg tablete s trenutnim oslobađanjem vršna serumska razina levonorgestrela od 18,5 ng/ml postignuta za 2 sata. Nakon postizanja vršne razine u serumu, koncentracija levonorgestrela se smanjivala uz srednje poluvrijeme eliminacije od približno 26 sati.

U ispitivanju bioekvivalencije između tablete s trenutnim oslobađanjem i raspadljive tablete za usta, obje s 1,5 mg levonorgestrela, nije bilo klinički relevantne razlike u brzini apsorpcije i ukupnoj ekspoziciji levonorgestrela.

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.

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

Biotransformacija

Biotransformacija se odvija poznatim putovima metabolizma steroida; levonorgestrel se hidroksilira u jetri uglavnom putem CYP3A4, a metaboliti se izlučuju nakon glukuronidacije jetrenim glukuronidaznim enzimima (vidjeti dio 4.5).

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.

Farmakokinetika u pretilih žena

Jedno je farmakokinetičko ispitivanje pokazalo da su koncentracije levonorgestrela u pretilih žena ($ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$) niže (smanjenje C_{\max} i AUC_{0-24} za približno 50%) nego u žena s normalnim ITM-om ($< 25 \text{ kg/m}^2$) (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 mase 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

Manitol (E421)

Škrob, prethodno geliran, kukuruzni

Hidroksipropilceluloza, djelomično supstituirana

Krospovidon, tip B

Natrijev stearilfumarat

Smjesa Opadry orange 03A230010 (hipromeloza 2910, titanijev dioksid (E171), boja Sunset yellow FCF

Aluminium Lake (E110), željezov oksid, žuti (E172), boja Indigo carmine Aluminium Lake (E132))

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Aspartam (E951)

Aroma naranče (kukuruzni maltodekstrin, aroma, α -tokoferol (E307))

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju, radi zaštite od vlage. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Escapelle 1,5 mg raspadljiva tableta za usta pakirana je u prozirni PVC//Al blister. Svaki blister stavljen je u troslojnu PET/Al/PE vrećicu. Blister u vrećici je pakiran u kartonsku kutiju s priloženom uputom o lijeku.

Pakiranje:

Escapelle 1,5 mg raspadljiva tableta za usta dostupna je u pakiranjima koja sadrže 1 raspadljivu tabletu za usta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

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,
H-1103 Budimpešta,
Mađarska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-311381977

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

17.01.2022./

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

17.01.2022.