

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

NEBREMEL 1,5 mg tableta

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 1,5 mg levonorgestrela.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 43,3 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

NEBREMEL 1,5 mg je okrugla, bikonveksna, bijela tableta s približnim promjerom od 6 mm te urezanom oznakom „C“ na jednoj strani i „1“ na drugoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Hitna kontracepcija (EC) unutar 72 sata nakon spolnog odnosa bez zaštite ili zatajenja kontracepcijske metode.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Za peroralnu primjenu.

##### Doziranje

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

Pojavi li se povraćanje unutar tri sata od uzimanja tablete, potrebno je odmah uzeti drugu tabletu.

Korisnica bi trebala potražiti savjet svog liječnika, ljekarnika, medicinske sestre ili klinike za planiranje obitelji.

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 (Cu-IUD) 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).

NEBREMEL se može koristiti bilo kada tijekom menstrualnog ciklusa osim ako menstrualno krvarenje kasni.

Nakon uporabe hitne kontracepcije, preporučuje se koristiti lokalnu barijernu metodu (npr. prezervativ, dijafragma, spermicid, cervikalna kapica) do početka sljedećeg menstrualnog ciklusa. Uporaba tablete NEBREMEL ne kontraindicira nastavak redovite hormonske kontracepcije.

#### *Pedijatrijska populacija*

Primjena tablete NEBREMEL nije relevantna u djece predpubertetske dobi u indikaciji hitne kontracepcije.

### **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 povremeno. Ne smije ni u kom slučaju zamijeniti metodu redovite kontracepcije.

Hitna kontracepcija ne sprječava trudnoću u svakoj prilici. Ako žena nije sigurna oko toga kada se dogodio nezaštićeni spolni odnos ili je žena imala nezaštićeni spolni odnos prije više od 72 sata u istom menstrualnom ciklusu, može doći do začeća. Liječenje levonorgestrelom nakon drugog čina spolnog odnosa stoga može biti neučinkovito u sprječavanju trudnoće. Ako su menstruacije odgođene za više od 5 dana ili se pojavi nenormalno krvarenje u očekivani datum menstruacije ili se sumnja na trudnoću iz drugih razloga, potrebno je isključiti trudnoću.

**Ako se trudnoća dogodi nakon liječenja tabletom NEBREMEL, treba uzeti u obzir mogućnost izvanmaternične trudnoće.** Apsolutni rizik od izvanmaternične trudnoće vjerojatno će biti nizak, jer levonorgestrel sprječava ovulaciju i oplodivanje. Izvanmaternična trudnoća može se nastaviti, unatoč pojavi krvarenja u maternici.

Stoga se levonorgestrel ne preporučuje bolesnicama s rizikom od izvanmaternične trudnoće (prethodna anamneza salpingitisa ili izvanmaternične trudnoće).

Levonorgestrel se ne preporučuje u bolesnica s teškom disfunkcijom jetre.

Teški sindromi malapsorpcije, poput Crohnove bolesti, mogu narušiti djelotvornost levonorgestrela.

Ovaj lijek sadrži laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Nakon uzimanja levonorgestrela, menstruacije su obično normalne i pojavljuju se na očekivani datum. Mogu se ponekad pojaviti ranije ili kasnije od očekivanog za nekoliko dana. Žene treba savjetovati da dogovore posjet svom liječniku kako bi započele ili usvojile metodu redovite kontracepcije. Ako se u idućoj stanci pri uzimanju tableta za redovitu kontracepciju ne dogodi prijelomno krvarenje nakon primjene levonorgestrela iza redovite hormonske kontracepcije, potrebno je isključiti trudnoću. Ne savjetuje se opetovana uporaba unutar menstrualnog ciklusa zbog mogućnosti poremećaja ciklusa.

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

NEBREMEL 1,5 mg tableta nije učinkovita koliko i standardne metode kontracepcije te je namijenjena samo kao hitna mjera. Žene koje zahtijevaju hitnu kontracepciju u ponovljenim slučajevima treba savjetovati da razmotre dugoročne metode kontracepcije.

Uporaba hitne kontracepcije ne zamjenjuje potrebne mjere opreza protiv spolno prenosivih bolesti.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Metabolizam levonorgestrela se pojačava pri istodobnoj uporabi induktora jetrenih enzima, uglavnom induktora enzima CYP3A4. Utvrđeno je da istodobna primjena efavirenza snižava 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 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 sadrže levonorgestrel mogu povećati rizik od toksičnosti ciklosporina.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

NEBREMEL se ne smije davati trudnicama. Ovaj lijek neće prekinuti trudnoću. Ako se trudnoća nastavi, dostupni ograničeni epidemiološki podaci ukazuju da nema štetnih učinaka na fetus, ali nema kliničkih podataka o potencijalnim posljedicama ako su uzete doze veće od 1,5 mg levonorgestrela (vidjeti dio 5.3).

##### Dojenje

Levonorgestrel se izlučuje u majčino mlijeko. Potencijalna izloženost dojenčeta levonorgestrelu može se smanjiti ako dojilja uzme tabletu neposredno nakon hranjenja te izbjegava dojenje barem sljedećih 8 sati nakon primjene tablete NEBREMEL.

##### Plodnost

Levonorgestrel povećava mogućnost poremećaja ciklusa što ponekad može dovesti do ranijeg ili kasnijeg datuma ovulacije što rezultira u promijenjenom datumu plodnosti. Iako nema dugoročnih podataka o utjecaju na plodnost, očekuje se brzi povratak plodnosti.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja utjecaja levonorgestrela na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8 Nuspojave**

Najčešće prijavljena nuspojava bila je mučnina.

| Klasa organskog sustava                              | Učestalost nuspojava                          |                                                                                             |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                      | Vrlo često ( $\geq 1/10$ )                    | Često ( $\geq 1/100$ i $<1/10$ )                                                            |
| <b>Poremećaji živčanog sustava</b>                   | Glavobolja                                    | Omaglica                                                                                    |
| <b>Poremećaji probavnog sustava</b>                  | Mučnina<br>Bol u donjem dijelu trbuha         | Proljev<br>Povraćanje                                                                       |
| <b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>     | Krvarenje koje nije povezano s menstruacijom* | Kašnjenje menstruacije za više od 7 dana**<br>Neredovita menstruacija<br>Osjetljivost dojki |
| <b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b> | Umor                                          |                                                                                             |

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

\*\* Ako sljedeća menstruacija kasni više od 5 dana, potrebno je isključiti trudnoću.

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

*Poremećaji probavnog sustava*

Vrlo rijetko ( $<1/10\ 000$ ): bol u trbuhu.

*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 radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Nisu prijavljeni ozbiljni neželjeni učinci nakon akutnog unosa velikih doza oralnih kontraceptiva. Predoziranje može uzrokovati mučninu i može doći do prijelomnog krvarenja. Nema specifičnih antidota i liječenje mora biti simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i modulatori spolnog sustava; hitni kontraceptivi.  
ATK oznaka: G03AD01

#### Mehanizam djelovanja

Točan mehanizam djelovanja levonogestrela kao hitne kontracepcije nije poznat. Pri preporučenoj dozi, smatra se da levonorgestrel djeluje uglavnom sprječavanjem ovulacije te oplodnje, ako se spolni odnos dogodio u preovulacijskoj fazi, kada je vjerojatnost od oplodnje najveća. Kada proces implantacije započne, levonorgestrel nije više učinkovit.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

U ranijoj kliničkoj studiji (Lancet 1998; 352: 428-433) stopa trudnoće bila je 1,1% (11/976), gdje je 750 mikrograma levonorgestrela uzeto u dvije doze od 750 mikrograma u razmaku od 12 sati. Čini se da se stope trudnoća povećavaju s vremenom početka liječenja nakon spolnog odnosa (0,4% [2/450] unutar 24 sata, 1,2% [4/338] 25-48 sati, 2,7% [5/187] ako je započeto između 49 i 72 sati).

Rezultati iz randomiziranog, dvostruko slijepog kliničkog ispitivanja provedenog 2001. godine (Lancet 2002; 360: 1803-1810) pokazali su stopu trudnoće 1.34% (16/1 198) kada je uzeta jednokratna doza od 1500 mikrograma levonorgestrela/dvije doze od 750 mg uzete u isto vrijeme (uzeta unutar 72 sata od spolnog odnosa bez zaštite) (u usporedbi s 1.69% [20/11 832] kada su uzete dvije tablete od 750 mikrograma u razmaku od 12 sati). Nije bilo razlike u stopi trudnoća u žena koje su liječene treći ili četvrti dan nakon nezaštićenog spolnog odnosa ( $p>0,2$ ).

Meta-analiza triju studija SZO (Von Hertzen i sur., 1998. i 2002.; Dada i sur., 2010.) pokazala je da je stopa trudnoće levonorgestrela 1,01% (59/5 863), što znači da sprječava trudnoću u 99% slučajeva (u usporedbi s očekivanom stopom trudnoće od oko 8% u nedostatku hitne kontracepcije).

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 kasnije od 72 sata nakon nezaštićenog spolnog odnosa (tj. neodobrena uporaba levonorgestrela) i žene koje su imale daljnje nezaštićene spolne odnose. (Za farmakokinetička ispitivanja 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 <sup>2</sup> )         | Pothranjenost<br>0 - 18,5 | Normalna<br>tjelesna težina<br>18,5-25 | Prekomjerna<br>tjelesna težina<br>25-30 | Pretilost<br>≥ 30 |
|----------------------------------|---------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------|
| <b>Ukupan broj<br/>korisnica</b> | 600                       | 3952                                   | 1051                                    | 256               |
| <b>Broj trudnoća</b>             | 11                        | 39                                     | 6                                       | 3                 |
| <b>Stopa trudnoće</b>            | 1,83%                     | 0,99%                                  | 0,57%                                   | 1,17%             |
| <b>Interval<br/>pouzdanosti</b>  | 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 <sup>2</sup> )     | Pothranjenost<br>0 - 18,5 | Normalna<br>tjelesna težina<br>18,5-25 | Prekomjerna<br>tjelesna težina<br>25-30 | Pretilost<br>≥ 30 |
|------------------------------|---------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------|
| <b>Ukupan broj korisnica</b> | 64                        | 933                                    | 339                                     | 212               |
| <b>Broj trudnoća</b>         | 1                         | 9                                      | 8                                       | 11                |
| <b>Stopa trudnoće</b>        | 1,56%                     | 0,96%                                  | 2,36%                                   | 5,19%             |
| <b>Interval pouzdanosti</b>  | 0,04 – 8,40               | 0,44 – 1,82                            | 1,02 – 4,60                             | 2,62 – 9,09       |

Pri preporučenom režimu doziranja, ne očekuje se da će levonorgestrel značajno utjecati na čimbenike zgrušavanja krvi, kao ni na metabolizam lipida i ugljikohidrata.

#### Pedijatrijska populacija

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

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

#### Apsorpcija

Peroralno primijenjeni levonorgestrel se brzo i gotovo u potpunosti apsorbira.

#### Distribucija

Rezultati farmakokinetičkog ispitivanja provedenog u 16 zdravih žena pokazali su da su nakon ingestije pojedinačne doze od 1,5 mg levonorgestrela, najviše serumske razine levonorgestrela od 18,5 ng/ml nađene nakon 2 sata. Nakon dostizanja najviše serumske razine, koncentracija levonorgestrela opadala je uz srednje poluvrijeme eliminacije od približno 26 sati.

#### Biotransformacija

Levonorgestrel se ne izlučuje u nepromijenjenom obliku već u obliku metabolita.

#### Eliminacija

Metaboliti levonorgestrela izlučuju se u približno jednakim omjerima urinom i fecesom.

Biotransformacija se odvija poznatim putevima metabolizma steroida, tj. levonorgestrel se hidroksilira u jetri, a njegovi se metaboliti izlučuju kao glukoronidni konjugati.

Nisu poznati farmakološki aktivni metaboliti.

Levonorgestrel se veže na serumski albumin i na globulin koji veže spolne hormone (engl. *sex hormone binding globulin*, SHBG). Samo oko 1,5% ukupnih serumskih razina prisutno je u obliku slobodnog steroida, a 65% se specifično veže na SHBG.

Apsolutna bioraspoloživost levonorgestrela određena je kao skoro 100% od primijenjene doze.

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

#### Farmakokinetika u pretilih žena

Farmakokinetička studija pokazala je da su koncentracije levonorgestrela smanjene u pretilih žena (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) (približno 50% smanjenje C<sub>max</sub> i AUC<sub>0-24</sub>), u usporedbi sa ženama s normalnim BMI (< 25 kg/m<sup>2</sup>) (Praditpan i sur., 2017). Druga studija također je izvijestila o smanjenju C<sub>max</sub> levonorgestrela za približno 50% između pretilih i žena s normalnim BMI-om, dok je udvostručenje doze (3 mg) u pretilih

žena pokazalo razine koncentracije u plazmi slične onima uočenim u žena s normalnim BMI-om koje su primile 1,5 mg levonorgestrela (Edelman i sur., 2016). Klinička važnost ovih podataka nije jasna.

### **5.3      Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Eksperimentalna ispitivanja na životinjama pokazala su 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**

celuloza, mikrokristalična  
laktoza hidrat  
poloksamer 188  
karmelozanatrij, umrežena  
magnezijev stearat

### **6.2      Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3      Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4      Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5      Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/PVDC/aluminijski blister sadrži jednu tabletu.

Jedna kutija sadrži jedan blister s jednom tabletom.

### **6.6      Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7.        NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Alkaloid – INT d.o.o.  
Šlandrova ulica 4  
1231 Ljubljana – Črnuče, Slovenija  
tel: +386 1 300 42 90

fax: +386 1 300 42 91  
e-mail: [info@alkaloid.si](mailto:info@alkaloid.si)

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-566274690

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 19. listopada 2018.

Datum obnove odobrenja: 24. veljače 2023.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

4. travnja 2025.