

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20180316
Разрешение №	62066 / 29-03-2023
ВГ/МА/МР	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

НЕБРЕМЕЛ 1,5 mg таблетка
NEBREMEL 1.5 mg tablet

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 1,5 mg левоноргестрел (*levonorgestrel*).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 43,3 mg лактоза монохидрат.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

НЕБРЕМЕЛ 1,5 mg таблетка е кръгла, двойноизпъкнала, бяла таблетка, с диаметър приблизително 6 mm и гравирано „С“ от едната страна и „1“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Спешна контрацепция (СК) до 72 часа след незащитен полов акт или неуспешна контрацепция.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Една таблетка трябва да се приеме възможно най-скоро, за предпочитане в рамките на 12 часа и не по-късно от 72 часа след незащитен полов акт (вж. точка 5.1).

Ако в рамките на три часа от приема на таблетката настъпи повръщане, трябва незабавно да се вземе друга таблетка.



При жени, които са използвали ензим-индуциращи лекарства през последните 4 седмици и се нуждаят от спешна контрацепция, се препоръчва да използват нехормонална СК, т.е. медна вътрематочна спирала (Cu-IUD). Жени, които не могат или не желаят да използват Cu-IUD, се препоръчва да приемат двойна доза левоноргестрел (т.е. 2 таблетки наведнъж) (вж. точка 4.5).

НЕБРЕМЕЛ може да се използва по всяко време на менструалния цикъл, освен ако менструалното кървене закъснява.

След използване на спешна контрацепция се препоръчва да се приложи локален бариерен метод (напр. кондом, диафрагма, спермицид, цервикална шапчица) до началото на следващата менструация. Употребата на НЕБРЕМЕЛ не е противопоказание за продължаване на редовната хормонална контрацепция.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на НЕБРЕМЕЛ при деца в предпубертетна възраст за показанието спешна контрацепция. НЕБРЕМЕЛ е предназначен само за жени след менархе. Съществуват ограничени данни при жени след менархе под 16-годишна възраст.

Начин на приложение

Перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Спешната контрацепция е метод, който се прилага извънредно. Той в никакъв случай не трябва да замества метод за редовна контрацепция.

Спешната контрацепция не предотвратява бременност във всички случаи. Ако съществува несигурност относно времето на незащитения полов акт или ако жената е имала незащитен полов акт преди повече от 72 часа в същия менструален цикъл, може да настъпи бременност. Поради това лечение с левоноргестрел след втория полов акт може да бъде неефективно за предотвратяване на бременност. Ако менструацията закъсне с повече от 5 дни или на датата на очакваната менструация се появи необичайно кървене, или се подозира бременност поради друга причина, трябва да се изключи наличие на бременност.

Ако след приложение на НЕБРЕМЕЛ настъпи бременност, трябва да се има предвид възможността за ектопична бременност. Абсолютният риск от ектопична бременност вероятно е малък, тъй като левоноргестрел предотвратява овулацията и оплождането. Ектопична бременност може да продължи въпреки появата на маточно кървене.

Поради това левоноргестрел не се препоръчва при пациентки с риск от ектопична бременност.



(минала анамнеза за салпингит или ектопична бременност).

Левоноргестрел не се препоръчва при пациентки с тежка чернодробна дисфункция.

Тежки синдроми на малабсорбция като болестта на Crohn може да намалят ефикасността на левоноргестрел.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациентки с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

След прием на левоноргестрел менструацията обикновено е нормална и настъпва на очакваната дата. Понякога менструацията може да настъпи по-рано или по-късно от очакваното. Жените трябва да бъдат съветвани да си запишат час при своя лекар, за да започнат или приемат метод на редовна контрацепция. Ако не се появи отпадно кървене по време на следващия период без таблетка след употребата на левоноргестрел след редовна хормонална контрацепция, трябва да се изключи наличието на бременност.

Не се препоръчва повторно приложение в рамките на един менструален цикъл поради възможността за нарушаване на цикъла.

Ограничени и неубедителни данни показват, че ефикасността на левоноргестрел може да бъде намалена при повишаване на телесното тегло или индекса на телесната маса (ИТМ) (вж. точка 5.1). При всички жени спешна контрацепция трябва да се приложи възможно най-скоро след незащитен полов акт, независимо от телесното тегло или ИТМ на жената.

НЕБРЕМЕЛ 1,5 mg таблетка не е толкова ефективен както конвенционалните методи на контрацепция и е показан само като спешна мярка. Жени, които многократно се нуждаят от спешна контрацепция, трябва да бъдат посъветвани да помислят за методи за дългосрочна контрацепция.

Употребата на спешна контрацепция не замества необходимите предпазни мерки срещу заболявания, предавани по полов път.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метаболизмът на левоноргестрел се засилва от съпътстваща употреба на индуктори на чернодробните ензими, главно индуктори на CYP3A4 ензимите. Установено е, че съпътстващото приложение на ефавиренц намалява плазмените нива на левоноргестрел (АТС) с около 50%.



Лекарствените продукти, за които се предполага, че имат подобна способност да намаляват плазмените нива на левоноргестрел, включват барбитурати (включително примидон), фенитоин, карбамазепин, билкови лекарства, съдържащи *Hypericum perforatum* (жълт кантарион), рифампицин, ритонавир, рифабутин и гризеофулвин.

При жени, които са използвали ензим-индуциращи лекарства през последните 4 седмици и се нуждаят от спешна контрацепция, трябва да се има предвид употребата на нехормонална спешна контрацепция (т.е. Cu-IUD). Приемът на двойна доза левоноргестрел (т.е. 3 mg в рамките на 72 часа след незащитен полов акт) е възможност при жени, които не могат или не желаят да използват Cu-IUD, въпреки че тази специфична комбинация (двойна доза левоноргестрел при съпътстваща употреба на ензимен индуктор) не е проучвана.

Лекарствата, съдържащи левоноргестрел, може да повишат риска от токсичност на циклоспорин поради възможно инхибиране на метаболизма на циклоспорин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

НЕБРЕМЕЛ не трябва да се прилага при бременни жени. Той няма да прекъсне бременността. Ако бременността продължи, наличните ограничени епидемиологични данни не показват нежелани ефекти върху плода, но няма клинични данни за потенциалните последици, ако се приемат дози над 1,5 mg левоноргестрел (вж. точка 5.3).

Кърмене

Левоноргестрел се екскретира в кърмата. Потенциалната експозиция на кърмачето на левоноргестрел може да се намали, ако кърмещата жена вземе таблетката непосредствено след кърмене на детето и избягва кърмене в продължение на най-малко 8 часа след приложението на НЕБРЕМЕЛ.

Фертилитет

Левоноргестрел увеличава възможността за нарушения на цикъла, което понякога може да доведе до по-ранна или по-късна дата на овулация и в резултат на това - до промяна на фертилната дата. Въпреки че няма дългосрочни данни за фертилитета, след лечение с левоноргестрел се очаква бързо възстановяване на фертилитета и поради това, трябва да се продължи или да се приложи редовна контрацепция възможно най-скоро след употребата на СК с левоноргестрел.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания на ефекта върху способността за шофиране и работа с машини.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваната нежелана реакция е гадене.

Системо-органен клас	Честота на нежеланите реакции	
	Много често ($\geq 1/10$)	Често ($\geq 1/100$ до $<1/10$)
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замайване
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Болка в долната част на корема	Диария Повръщане
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Кървене, несвързано с менструация*	Закъснение на менструацията над 7 дни** Нередовна менструация Чувствителност на гърдите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	

*Характерът на кървенето може временно да се наруши, но повечето жени ще получат следващата си менструация в рамките на 5-7 дни от очакваната дата.

** Ако следващата менструация закъсне с повече от 5 дни, трябва да се изключи бременност.

Следните нежелани събития се съобщават допълнително при постмаркетинговото наблюдение:

Стомашно-чревни нарушения

Много редки ($<1/10\ 000$): болка в корема

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много редки ($<1/10\ 000$): обрив, уртикария, сърбеж,

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много редки ($<1/10\ 000$): болка в таза, дисменорея

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много редки ($<1/10\ 000$): оток на лицето

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране



Не се съобщават сериозни нежелани реакции след остро предозирание с големи дози орални контрацептиви. Предозиранието може да предизвика гадене и възможно отпадно кървене. Няма специфични антидоти и лечението трябва да бъде симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Полови хормони и препарати, повлияващи половата система, спешни контрацептиви;

АТС код: G03AD01

Механизъм на действие

Точният механизъм на действие на НЕБРЕМЕЛ не е известен. Счита се, че в препоръчителната доза левоноргестрел действа предимно чрез предотвратяване на овулацията и оплождането, ако половият акт е извършен в предовулационната фаза, когато вероятността от оплождане е най-висока. НЕБРЕМЕЛ не е ефективен след като процесът на имплантация е започнал.

Клинична ефикасност и безопасност

Резултати от рандомизирано, двойносляпо клинично проучване, проведено през 2001 г. (Lancet 2002; 360: 1803-1810), показват, че единична доза 1,5 mg левоноргестрел (приета в рамките на 72 часа от незащитен секс), предотвратява предполагаема бременност в 84% от случаите (в сравнение със 79% при прием на две таблетки от 750 микрограма през 12 часа).

Съществуват ограничени и неубедителни данни относно ефекта на повишеното телесно тегло/високия ИТМ върху ефикасността на контрацепцията. В три проучвания на СЗО не е наблюдавана тенденция за понижаване на ефикасността с увеличаване на телесното тегло/ИТМ (Таблица 1), докато в двете други проучвания (Creinin et al., 2006 и Glasier et al., 2010) е наблюдавана намалена ефикасност на контрацепцията с увеличаване на телесното тегло или ИТМ (Таблица 2). Двата мета-анализа изключват прием по-късно от 72 часа след незащитен полов акт (т.е. употреба на левоноргестрел извън одобрените показания) и жени, които са имали още незащитени полови актове.

Таблица 1: Мета-анализ на три проучвания на СЗО (Von Hertzen et al., 1998 и 2002; Dada et al., 2010)

ИТМ (kg/m ²)	Тегло под нормата 0 – 18,5	Нормално тегло 18,5-25	Наднормено тегло 25-30	Затлъстяване ≥ 30
N общо	600	3952	1051	
N бременности	11	39	6	



Процент бременности	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%	
Доверителен интервал	0,92 – 3,26	0,70 – 1,35	0,21 – 1,24	0,24 – 3,39	

Таблица 2: Мета-анализ на проучвания на Creinin et al., 2006 и Glasier et al., 2010

ИТМ (kg/m²)	Тегло под нормата 0 – 18,5	Нормално тегло 18,5-25	Наднормено тегло 25-30	Затлъстяване ≥ 30	
N общо	64	933	339	212	
N бременности	1	9	8	11	
Процент бременности	1,56%	0,96%	2,36%	5,19%	
Доверителен интервал	0,04 – 8,40	0,44 – 1,82	1,02 – 4,60	2,62 – 9,09	

При препоръчителната схема не се очаква левоноргестрел да предизвика значителни изменения във факторите на кръвосъсирване, както и в метаболизма на липидите и въглехидратите.

Педиатрична популация

Проспективно обсервационно проучване показва, че при 305 случая на лечение с таблетки левоноргестрел за спешна контрацепция седем жени са забременели, което води до обща честота на неуспех 2,3%. Честотата на неуспех при девойки под 18 години (2,6% или 4/153) е сравнима с честотата на неуспех при жени на 18 и повече години (2,0% или 3/152).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Перорално приложеният левоноргестрел се абсорбира бързо и почти напълно. Определена е абсолютна бионаличност на левоноргестрел почти 100% от приложената доза.

Разпределение

Резултатите от едно фармакокинетично проучване, проведено при 16 здрави жени, показват, че след прием на единична доза 1,5 mg левоноргестрел, максимални серумни нива на лекарството 18,5 ng/ml се откриват след 2 часа. След достигане на максималните серумни нива, концентрацията на левоноргестрел намалява със среден елиминационен полуживот от около 26 часа.

Левоноргестрел се свързва със серумния албумин и с глобулина, свързващ половите хормони (sex hormone binding globulin, SHBG). Само около 1,5% от общите серумни нива на левоноргестрел са под формата на свободен стероид, а 65% са специфично свързани с SHBG.



Биотрансформация

Биотрансформацията се извършва по познатите пътища на метаболизъм на стероидите, т.е. левоноргестрел се хидроксилира в черния дроб и неговите метаболити се екскретират като глюкуронидни конюгати (вж. точка 4.5).

Не са известни фармакологично активни метаболити. Левоноргестрел, както другите прогестини, се метаболизира в черния дроб, главно от CYP3A4, и не се подлага на метаболизъм на първо преминаване.

Елиминиране

Левоноргестрел не се екскретира в непроменен вид, а под формата на метаболити.

Метаболитите на левоноргестрел се екскретират в приблизително равни части в урината и фецеса. Около 0,1% от дозата, приета от майката, може да премине чрез кърмата в кърмачето.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Експерименталните проучвания при животни показват вирулизация на женските фетуси при високи дози.

Неклинични данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Целулоза, микрокристална

Лактоза монохидрат

Полоксамер 188

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.



6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PVDC/алуминиев блистер, съдържащ една таблетка.

Всяка картонена кутия съдържа един блистер с една таблетка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Словения
имейл: info@alkaloid.si

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20180316

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 06.11.2018

Дата на последно подновяване:



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2023

