

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

### **1. IME LEKA**

Ezinelle<sup>®</sup>, 1,5 mg, tablete

INN: levonorgestrel

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna tableta sadrži 1,5 mg levonorgestrela.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza monohidrat (154 mg po tableti).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tableta

Okrugla, bela do gotovo bela neobložena, ravna tableta, sa utisnutom oznakom „145“ na jednoj strani i bez oznaka sa druge strane.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Urgentna (hitna) kontracepcija u roku od 72 sata nakon nezaštićenog polnog odnosa ili neuspele kontraceptivne metode.

Lek Ezinelle je indikovano kod odraslih i adolescenata starijih od 16 godina.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

##### Doziranje

Jednu tabletu treba uzeti što pre, po mogućstvu u roku od 12 sati, a najkasnije 72 sata nakon nezaštićenog polnog odnosa (videti odeljak 5.1).

Ukoliko se javi povraćanje u roku od 3 sata nakon uzimanja tablete, odmah treba uzeti drugu tabletu. Pacijent treba da potraži savet lekara ili farmaceuta.

Ženama koje su u poslednje 4 nedelje koristile lekove koji indukuju enzime i treba im hitna kontracepcija savetuje se da koriste nehormonsku hitnu kontracepciju, npr. bakarne spirale ili u slučaju da nisu u mogućnosti ili ne žele da koriste bakarne spirale da uzmu duplu dozu levonorgestrela (tj. 2 tablete odjednom) (videti odeljak 4.5).

Ezinelle tableta se može upotrebljavati u bilo koje vreme tokom menstrualnog ciklusa, osim u slučaju kašnjenja menstrualnog krvarenja.

Posle upotrebe hitne kontracepcije preporučeno je korišćenje neke lokalne mehaničke metode kontracepcije (npr. kondom, dijafragma, spermicid, cervikalna kapica) do početka narednog menstrualnog ciklusa. Upotreba leka Ezinelle ne isključuje nastavak primene redovne hormonske kontracepcije.

### *Pedijatrijska populacija*

Lek Ezinelle se ne preporučuje deci. Primena leka Ezinelle nije relevantna kod dece u predpubertetskom uzrastu u indikaciji hitne kontracepcije. Primena Ezinelle tablete se ne savetuje kod žena mlađih od 16 godina bez medicinskog nadzora.

### Način primene

Ezinelle tableta se uzima oralno.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Hitna kontracepcija je metoda koja treba da se primenjuje samo povremeno. Ni u kom slučaju ne sme da se koristi umesto redovne metode kontracepcije.

Hitna kontracepcija ne sprečava trudnoću u svim slučajevima. Ukoliko postoji nedoumica oko vremena koje je prošlo od nezaštićenog polnog odnosa ili ako je žena imala nezaštićeni polni odnos pre više od 72 sata u istom menstrualnom ciklusu, može doći do začeća. Terapija tabletom Ezinelle nakon drugog polnog odnosa može, u tom slučaju, biti neefikasna u sprečavanju trudnoće. Ukoliko menstruacija kasni više od 5 dana ili ako dođe do neuobičajenog krvarenja u očekivanom terminu menstrualnog ciklusa ili se sumnja na trudnoću iz bilo kog drugog razloga, treba isključiti mogućnost trudnoće.

Ukoliko dođe do trudnoće nakon uzimanja tablete Ezinelle, treba uzeti u obzir mogućnost vanmaterične (ektopične) trudnoće. Apsolutni rizik od vanmaterične trudnoće je nizak, jer Ezinelle tableta sprečava ovulaciju i oplodjenje. Vanmaterična trudnoća može da se nastavi uprkos pojavi krvarenja iz materice.

Zbog toga, se lek Ezinelle ne preporučuje kod žena sa predispozicijom za vanmateričnu trudnoću (sa prethodnim salpingitisom ili prethodnom vanmateričnom trudnoćom).

Lek Ezinelle se ne preporučuje pacijentkinjama sa težim poremećajima funkcije jetre.

Teški sindromi malapsorpcije, kao što je *Chron*-ova bolest, mogu da umanje efikasnost leka Ezinelle.

Tableta Ezinelle sadrži laktozu monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Nakon uzimanja Ezinelle tablete, menstrualni ciklusi su obično normalni i krvarenja se pojavljuju u očekivano vreme. Ponekad se mogu pojaviti nekoliko dana ranije ili kasnije nego što je očekivano. Ženama se savetuje konsultacija sa lekarom radi uvođenja ili izmene metode redovne kontracepcije. Moguću trudnoću je neophodno isključiti u slučaju da izostane menstrualno krvarenje u narednom periodu pauze (bez uzimanja tableta) ako je primenjena tableta Ezinelle posle redovne hormonske kontracepcije.

Ponovljena primena levonorgestrela tokom istog menstrualnog ciklusa se ne preporučuje jer može doći do poremećaja ciklusa.

Ograničeni i nepotpuni podaci ukazuju na moguće smanjenje efikasnosti Ezinelle tablete sa povećanjem telesne mase ili indeksa telesne mase (BMI) (videti odeljak 5.1). Kod svih žena, bez obzira na njihovu telesnu masu ili BMI, hitnu kontracepciju treba primeniti što je pre moguće nakon nezaštićenog polnog odnosa.

Tableta Ezinelle nije efektivna kao konvencionalne redovne metode kontracepcije i pogodna je samo kao hitna mera. Ženama koje se javljaju lekaru ili farmaceutu za ponovljenu terapiju metodom hitne kontracepcije treba savetovati da razmisle o dugotrajnim metodama kontracepcije.

Upotreba hitne kontracepcije ne zamenjuje neophodne mere predostrožnosti protiv polno prenosivih bolesti.

#### 4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Metabolizam levonorgestrela se ubrzava istovremenom upotrebom lekova koji indukuju enzime jetre, uglavnom induktorima CYP3A4 enzima. Utvrđeno je da istovremena primena efavirencina smanjuje nivo levonorgestrela u plazmi (AUC) za otprilike 50%.

U lekove za koje se sumnja da imaju sličnu sposobnost da smanje nivo levonorgestrela u plazmi spadaju barbiturati (uključujući primidon), fenitoin, karbamazepin, biljni lekovi koji sadrže *Hypericum perforatum* (kantaron), rifampicin, ritonavir, rifabutin i grizeofulvin.

Kod žena koje su u poslednje 4 nedelje koristile lekove koji indukuju enzime, a treba im hitna kontracepcija, treba razmotriti primenu nehormonske hitne kontracepcije (npr. bakarne spirale). Za žene koje ne mogu ili ne žele da koriste bakarne spirale, može se primeniti dupla doza levonorgestrela (3 mg u roku od 72 sata nakon nezaštićenog polnog odnosa), mada za ovu specifičnu kombinaciju (istovremena primena duple doze levonorgestrela i enzimskih induktora) nisu rađene studije.

Lekovi koji sadrže levonorgestrel mogu povećati rizik od trovanja ciklosporinom zbog moguće inhibicije metabolizma ciklosporina.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Lek Ezinelle ne treba davati trudnim ženama. Njegova primena neće prekinuti trudnoću. Nakon primene kod trudnica, ograničeni epidemiološki podaci nisu ukazali ni na kakva štetna dejstva na fetus, ali nema ni kliničkih podataka o potencijalnim posledicama ako se uzme doza levonorgestrela veća od 1,5 mg (videti odeljak 5.3).

##### Dojenje

Levonorgestrel se izlučuje majčinim mlekom. Potencijalno izlaganje odojčeta levonorgestrelu može da se smanji ako žena koja doji uzme tabletu odmah posle dojenja deteta i izbegava dojenje najmanje 8 sati nakon primene Ezinelle tablete.

##### Plodnost

Primena levonorgestrela povećava verovatnoću poremećaja menstrualnog ciklusa koji može ponekad da dovede do ranije ili kasnije ovulacije. Ove promene mogu dovesti do promene plodnosti, međutim, nema podataka o dugoročnom uticaju na plodnost.

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu rađene studije uticaja ovog leka na sposobnost upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Najčešće zabeleženo neželjeno dejstvo je mučnina. U dve odvojene studije uočena su sledeća neželjena dejstva:

Klasa sistema organa	Učestalost neželjenih dejstava	
	Veoma često ( $\geq 1/10$ )	Često ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	vertoglavica
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina, abdominalni bol	dijareja, povraćanje
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	krvarenje van menstrualnog ciklusa*	Kašnjenje menstrualnog ciklusa više od 7 dana**, neredovan menstrualni ciklus, osetljivost dojki

<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	zamor	
---	-------	--

\*Ciklusi krvarenja mogu biti privremeno poremećeni, ali će većina žena imati sledeći menstrualni ciklus u okviru 5-7 dana u odnosu na očekivani termin.

\*\*Ako sledeći menstrualni ciklus kasni više od 5 dana, treba isključiti trudnoću.

Prilikom praćenja neželjenih dejstava posle dobijanja dozvole za lek, prijavljena su sledeća neželjena dejstva:

#### *Gastrointestinalni poremećaji*

Veoma retko (< 1/10000): abdominalni bol

#### *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Veoma retko (< 1/10000): osip, urtikarija, svrab

#### *Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki*

Veoma retko (< 1/10000): bol u karlici, dismenoreja

#### *Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene*

Veoma retko (< 1/10000): otok lica

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

Nisu prijavljena ozbiljna neželjena dejstva nakon unošenja velikih doza oralnih kontraceptiva. Predoziranje može da izazove mučninu i izostanak menstrualnog krvarenja. Ne postoji specifičan antidot i lečenje bi trebalo da bude simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa: Seksualni hormoni i modulatori genitalnog sistema, urgentni kontraceptivi**

**ATC šifra: G03AD01**

#### Mehanizam dejstva

Pri preporučenom režimu primene, levonorgestrel uglavnom sprečava ovulaciju i oplodjenje ukoliko je do polnog odnosa došlo u preovulatornoj fazi, kada je i verovatnoća za oplodjenje najveća. Ezinelle tableta nije efektivna u situaciji kada je već započet proces implantacije.

### Klinička efikasnost i bezbednost

Rezultati randomizovane, duplo slepe kliničke studije sprovedene 2001. godine (Lancet 2002; 360; 1803-1810) pokazali su da pojedinačna doza od 1,5 mg levonorgestrela (primenjena u roku od 72 sata od nezaštićenog seksualnog odnosa) sprečava 84% očekivanih trudnoća (u poređenju sa 79% kada se primeni dva puta po 0,75 mg na 12 sati).

Druga studija sprovedena 1997. godine (Lancet 1998; 352; 428-33) pokazala je da primena dve doze od po 0,75 mg na 12 sati sprečava 85% očekivanih trudnoća.

Dostupni su ograničeni i nepotpuni podaci uticaja povećane telesne mase/visokog BMI na efikasnost kontracepcije. Tri studije Svetske zdravstvene organizacije pokazale su da nema smanjenja efikasnosti kontracepcije sa povećanjem telesne mase/BMI (videti u nastavku-Tabela 1), dok je smanjenje efikasnosti kontracepcije primećeno u druge dve studije (Creinin et al., 2006 and Glasier et al., 2010) (videti u nastavku-Tabela 2). U obe meta-analize isključena je primena u roku dužem od 72 sata nakon nezaštićenog polnog odnosa (off-label, neodobrena primena levonorgestrela) i žene koje su nastavile sa nezaštićenim seksualnim odnosima.

Tabela 1: Meta-analiza tri studije Svetske zdravstvene organizacije (Von Hertzen i sar., 1998 and 2002; Dada i sar., 2010)

<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>neuhranjenost 0 – 18,5</b>	<b>normalno 18,5 – 25</b>	<b>prekomerna masa 25 – 30</b>	<b>gojaznost ≥ 30</b>
ukupan broj	600	3952	1051	256
broj trudnoća	11	39	6	3
procenat 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

Tabela 2: Meta-analiza studija Creinin i sar., 2006 i Glasier i sar., 2010

<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>neuhranjenost 0 – 18,5</b>	<b>normalno 18,5 – 25</b>	<b>prekomerna masa 25 – 30</b>	<b>gojaznost ≥ 30</b>
ukupan broj	64	933	339	212
broj trudnoća	1	9	8	11
procenat 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

Kada se primeni na preporučeni način, ne očekuje se da levonorgestrel izazove značajne promene faktora koagulacije krvi, niti metabolizma lipida i ugljenih hidrata.

### Pedijatrijska populacija

Prospektivna observaciona studija pokazala je da od 305 žena koje su primile tablete levonorgestrela kao hitnu kontracepciju, 7 žena je zatrudnelo što predstavlja neuspeh terapije u 2,3%. Stopa neuspeha kod žena mlađih od 18 godina (2,6% ili 4/153) je uporediva sa stopom neuspeha kod žena od 18 godina i starijih (2,0% ili 3/152).

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Resorpcija

Oralno primenjen levonorgestrel se brzo i gotovo potpuno resorbuje.

### Distribucija

Rezultati farmakokinetičke studije sprovedene na 16 zdravih žena pokazali su da se nakon uzimanja jedne doze od 1,5 mg levonorgestrela maksimalni nivo leka u serumu od 18,5 nanograma/mL postiže nakon 2 sata. Nakon postizanja maksimalnog nivoa u serumu, koncentracija levonorgestrela se smanjuje sa srednjim poluvremenom eliminacije od oko 26 sati.

### Biotransformacija

Levonorgestrel se ne izlučuje u nepromenjenom obliku već u obliku metabolita. Metaboliti levonorgestrela se izlučuju urinom i fecesom u približno jednakom odnosu. Biotransformacija prati poznate puteve metabolizma steroida. Levonorgestrel podleže hidroksilaciji u jetri, a metaboliti se izlučuju kao konjugati glukuronida.

Nisu poznati farmakološki aktivni metaboliti.

Levonorgestrel se vezuje za serumski albumin i za globulin koji vezuje polne hormone (SHBG). Samo približno 1,5% ukupnog nivoa u serumu se pojavljuje u vidu slobodnog steroida, ali se 65% specifično vezuje za SHBG.

Utvrđeno je da je apsolutna bioraspoloživost levonorgestrela skoro 100% primenjene doze.

Približno 0,1% doze koju uzme majka može dojenjem biti prenet preko mleka detetu.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Ispitivanja levonorgestrela na životinjama pokazala su virilizaciju ženskih fetusa pri visokim dozama.

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija hronične toksičnosti, mutagenosti i karcinogenosti ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi, osim informacija koje su uključene u drugim odeljcima Sažetka karakteristika leka.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Polivinilpirolidon K-25  
Laktoza, monohidrat  
Skrob, kukuruzni  
Silicijum-dioksid, kolidni, bezvodni  
Magnezijum-stearat

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

2 godine

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC-Alu blister. Blister sadrži jednu tabletu.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan blister sa jednom tabletom i Uputstvo za lek.

**6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

**7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO BGP PRODUCTS SWITZERLAND GMBH BEOGRAD-NOVI BEOGRAD  
Bulevar Mihajla Pupina 115 a, Beograd - Novi Beograd

**8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj dozvole: 515-01-02157-17-001

**9. DATUM PRVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum dozvole: 05.11.2018.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Novembar, 2018.