

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nopregy, 1500 mikrogramów, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 1500 mikrogramów lewonorgestrelu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 43,3 mg.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletka produktu leczniczego Nopregy jest to okrągła, biała tabletka o średnicy około 6 mm, oznaczona napisem „C” po jednej stronie i „1” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja w przypadkach nagłych, do stosowania w ciągu 72 godzin po stosunku płciowym bez zastosowania skutecznego zabezpieczenia lub w przypadku niepowodzenia zastosowanej metody antykoncepcyjnej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jedną tabletkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe, najlepiej w ciągu 12 godzin i nie później niż po 72 godzinach po stosunku płciowym bez zastosowania skutecznego zabezpieczenia (patrz punkt 5.1).

Jeżeli w ciągu trzech godzin od przyjęcia tabletki wystąpią wymioty, należy natychmiast przyjąć jeszcze jedną tabletkę.

Kobietom, które w ciągu ostatnich 4 tygodni stosowały leki indukujące enzymy i mają potrzebę zastosowania antykoncepcji w przypadkach nagłych po niezabezpieczonym stosunku płciowym, zaleca się zastosowanie niehormonalnej metody antykoncepcji w przypadkach nagłych, takiej jak wkładka wewnątrzmaciczna z zawartością miedzi (ang. *copper intrauterine device* - Cu-IUD) lub przyjęcie podwójnej dawki lewonorgestrelu (czyli 2 tabletki jednocześnie) przez kobiety, które nie mogą lub nie chcą korzystać z wkładki wewnątrzmacicznej z zawartością miedzi (patrz punkt 4.5).

Produkt leczniczy Nopregy, można stosować w dowolnym dniu cyklu miesięczkowego, pod warunkiem, że miesiączka nie jest opóźniona.

Po zastosowaniu antykoncepcji w przypadkach nagłych zaleca się stosowanie miejscowej metody barierowej (np. prezerwatywa, krążek dopochwowy, środki plemnikobójcze, kapturek naszyjkowy) do

momentu wystąpienia następnego krwawienia miesięczkowego. Zastosowanie lewonorgestrelu nie stanowi przeciwwskazania do dalszego stosowania regularnej antykoncepcji hormonalnej.

Dzieci i młodzież

Nie jest właściwe zastosowanie produktu leczniczego Nopregy u dzieci przed okresem dojrzewania we wskazaniu dotyczącym antykoncepcji w przypadkach nagłych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Antykoncepcja w przypadkach nagłych jest metodą do stosowania sporadycznego i nie powinna zastępować innych, regularnych metod antykoncepcji.

Antykoncepcja w przypadkach nagłych nie zawsze zapobiega niepożądaney ciąży. Jeśli nie ma całkowitej pewności, co do dokładnego czasu odbycia niezabezpieczonego stosunku płciowego lub jeśli od niezabezpieczonego stosunku, który miał miejsce w tym samym cyklu miesięczkowym minęły ponad 72 godziny, może dojść do zapłodnienia. Dlatego zastosowanie lewonorgestrelu po drugim stosunku płciowym może nie być skuteczne w zapobieganiu ciąży. Jeżeli krwawienie miesięczne opóźnia się o ponad 5 dni lub w dniu spodziewanej miesiączki wystąpi nietypowe krwawienie albo istnieje jakiegokolwiek inne podejrzenie zajścia w ciążę, należy wykluczyć ciążę.

Jeżeli pomimo zastosowania produktu leczniczego Nopregy stwierdzi się ciążę, należy uwzględnić możliwość wystąpienia ciąży pozamaciowej. Bez względu na ryzyko wystąpienia ciąży pozamaciowej jest prawdopodobnie małe, ponieważ produkt leczniczy Nopregy zapobiega owulacji i zapłodnieniu. Ciąża pozamaciowa może się rozwijać pomimo występowania krwawień z macicy. Dlatego nie zaleca się stosowania lewonorgestrelu u pacjentek z ryzykiem wystąpienia ciąży pozamaciowej (zapalenie jajowodu lub ciąża pozamaciowa w wywiadzie). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Nopregy u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Ciężkie zespoły złego wchłaniania, np. w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna, mogą zmniejszać skuteczność lewonorgestrelu.

Po zastosowaniu produktu leczniczego Nopregy krwawienia miesięczne są zwykle prawidłowe i występują w przewidzianym terminie. Niekiedy mogą one wystąpić o kilka dni wcześniej lub później. W takich przypadkach lekarz może zalecić rozpoczęcie stosowania lub zmianę metody regularnej antykoncepcji. Jeśli po zastosowaniu lewonorgestrelu przez kobietę stosującą regularną antykoncepcję hormonalną nie wystąpi krwawienie z odstawienia w kolejnym okresie przerwy w przyjmowaniu tabletek, należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

Nie zaleca się powtórnego stosowania produktu leczniczego w jednym cyklu miesięczkowym ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń cyklu.

Ograniczone i niejednoznaczne dane wskazują, że skuteczność produktu leczniczego Nopregy może zmniejszać się ze zwiększeniem masy ciała lub wskaźnika masy ciała (ang. *body mass index* - BMI) (patrz punkty 5.1 i 5.2). U wszystkich kobiet, antykoncepcję w przypadkach nagłych należy

zastosować jak najszybciej po stosunku płciowym bez zabezpieczenia, niezależnie od masy ciała lub BMI kobiety.

Produkt leczniczy Nopregy nie jest tak skuteczny, jak regularna metoda antykoncepcji i jest on odpowiednim produktem wyłącznie w przypadkach nagłych. Kobiетom, które wielokrotnie stosowały antykoncepcję w przypadkach nagłych, należy zaproponować stosowanie długoterminowych metod antykoncepcji.

Stosowanie antykoncepcji w przypadkach nagłych nie zastępuje koniecznych środków ostrożności zapobiegających chorobom przenoszonym drogą płciową.

Ograniczone i niejednoznaczne dane wskazują, że skuteczność produktu leczniczego Nopregy, może zmniejszać się ze wzrostem masy ciała lub wskaźnika masy ciała (BMI) (patrz punkt 5.1).

U wszystkich kobiet antykoncepcję w przypadkach nagłych należy zastosować jak najszybciej po stosunku płciowym bez zabezpieczenia, niezależnie od masy ciała lub BMI kobiety.

Ten produkt zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne przyjmowanie produktów leczniczych pobudzających enzymy wątrobowe, głównie indukujących enzym CYP3A4, przyspiesza metabolizm lewonorgestrelu. Podczas jednoczesnego stosowania efawirenu stwierdzono zmniejszenie stężenia lewonorgestrelu w osoczu (AUC) o około 50%.

Do produktów leczniczych, które prawdopodobnie mają podobną zdolność do zmniejszania stężenia lewonorgestrelu w osoczu należą: barbiturany (w tym prymidon), fenytoina, karbamazepina, leki ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), ryfampicyna, rytonawir, ryfabutyna oraz gryzeofulwina.

Kobiетom, które w czasie ostatnich 4 tygodni stosowały leki indukujące enzymy i mają potrzebę zastosowania antykoncepcji w przypadkach nagłych po niezabezpieczonym stosunku płciowym, zaleca się zastosowanie niehormonalnej metody antykoncepcji w przypadkach nagłych (np. wkładka wewnątrzmaciczna z zawartością miedzi). Przyjęcie podwójnej dawki lewonorgestrelu (tj. 3000 mikrogramów w ciągu 72 godzin po niezabezpieczonym stosunku płciowym) to propozycja dla kobiet, które nie mogą lub nie chcą korzystać z wkładki wewnątrzmacicznej z zawartością miedzi, chociaż to konkretne skojarzenie (podwójna dawka lewonorgestrelu podczas jednoczesnego stosowania z induktorem enzymów) nie było badane.

Produkty lecznicze zawierające lewonorgestrel mogą zwiększać ryzyko działania toksycznego cyklosporyny ze względu na możliwość hamowania jej metabolizmu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produktu leczniczego Nopregy nie należy stosować u kobiet w ciąży. Produkt nie powoduje przerwania istniejącej ciąży. W przypadku kontynuowania ciąży, dane epidemiologiczne są ograniczone i nie wskazują na występowanie jakichkolwiek działań niepożądanych dotyczących płodu. Brak jest jednak danych klinicznych dotyczących potencjalnych działań niepożądanych po zastosowaniu lewonorgestrelu w dawkach większych niż 1,5 mg (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Lewonorgestrel jest wydzielany do mleka matki. Potencjalne narażenie niemowlęcia na lewonorgestrel można zmniejszyć, jeśli matka karmiąca piersią przyjmie tabletkę bezpośrednio po karmieniu i nie będzie karmić przez co najmniej 8 godzin po przyjęciu lewonorgestrelu.

Płodność

Lewonorgestrel zwiększa możliwość wystąpienia zaburzeń cyklu miesięczkowego, co w niektórych przypadkach może powodować wcześniejsze lub późniejsze wystąpienie owulacji, co z kolei prowadzi do zmiany okresu płodności. Brak jest danych dotyczących długotrwałego wpływu na płodność, jednakże po zakończeniu stosowania lewonorgestrelu należy spodziewać się szybkiego powrotu płodności. Dlatego też po zastosowaniu lewonorgestrelu jako antykoncepcji w przypadkach nagłych należy jak najszybciej kontynuować lub rozpocząć stosowanie regularnej metody antykoncepcji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzano badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były nudności.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych	
	Bardzo często ($\geq 10\%$)	Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$)
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Bóle podbrzusza	Biegunka Wymioty
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwawienie niezwiązane z miesiączką*	Opóźnienie miesiączki o ponad 7 dni** Nieregularne krwawienia miesięczne Tkliwość piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia	

* Mogą wystąpić przemijające zaburzenia cyklu miesięczkowego, jednak u większości kobiet kolejne krwawienie miesięczne występuje w ciągu 5-7 dni od przewidywanego terminu.

** Jeśli kolejne krwawienie miesięczne wystąpi z opóźnieniem ponad 5-dniowym, należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

Na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, dodatkowo zgłoszono następujące działania niepożądane:

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$): ból brzucha.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$): wysypka, pokrzywka, świąd.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$): ból miednicy, bolesne miesiączki.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$): obrzęk twarzy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono ciężkich działań niepożądanych po przyjęciu dużych dawek doustnych środków antykoncepcyjnych. Przedawkowanie może spowodować nudności oraz może wystąpić krwawienie. Nie ma swoistego antidotum. Należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego, antykoncepcja w przypadkach nagłych. Kod ATC: G03AD01

Mechanizm działania

Uważa się, że lewonorgestrel, stosowany zgodnie z zaleceniami, działa głównie poprzez zapobieganie owulacji i zapłodnieniu, o ile do stosunku płciowego doszło w okresie przedowulacyjnym, kiedy prawdopodobieństwo zapłodnienia jest największe. Może również powodować zmiany w endometrium, utrudniając implantację zarodka. Lewonorgestrel nie jest skuteczny, jeśli proces implantacji już się rozpoczął.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wyniki z randomizowanego, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby badania klinicznego wykonanego w 2001 roku (Lancet 2002; 360: 1803-1810) wskazują, że pojedyncza dawka 1500 mikrogramów produktu leczniczego Nopregy (przyjęta w czasie 72 godzin od niezabezpieczonego stosunku) zapobiegają ciąży w 84% (w porównaniu do 79% w przypadku przyjęcia dwóch tabletek o mocy 750 mikrogramów z przerwą 12-godziną).

Istnieją ograniczone i niejednoznaczne dane dotyczące wpływu dużej masy ciała i (lub) BMI na skuteczność antykoncepcyjną. W trzech badaniach przeprowadzonych przez WHO nie zaobserwowano tendencji do zmniejszenia skuteczności antykoncepcji wraz ze zwiększeniem masy ciała i (lub) BMI (Tabela 1), podczas gdy w dwóch innych badaniach (Creinin et al., 2006 i Glasier et al., 2010) obserwowano zmniejszenie skuteczności antykoncepcji wraz ze wzrostem masy ciała lub BMI (Tabela 2). W obu metaanalizach nie uwzględniono przypadków przyjęcia produktu później niż 72 godziny po stosunku bez zabezpieczenia (tj. przypadków wykorzystania lewonorgestrelu poza wskazaniami leczniczymi) oraz przypadków, w których doszło do kolejnych stosunków płciowych bez zabezpieczenia. Dane dotyczące farmakokinetyki u kobiet otyłych, patrz punkt 5.2.

Tabela 1: Metaanaliza trzech badań przeprowadzonych przez WHO (Von Hertzen et al., 1998 i 2002; Dada et al., 2010)

BMI (kg/m ²)	Niedowaga 0-18,5	Norma 18,5-25	Nadwaga 25-30	Otyłość ≥ 30
--------------------------	---------------------	------------------	------------------	-----------------

Liczba pacjentek	600	3952	1051	256
Liczba ciąży	11	39	6	3
Odsetek ciąży	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%
Przedział ufności	0,92 – 3,26	0,70 – 1,35	0,21 – 1,24	0,24 – 3,39

Tabela 2: Metaanaliza badań przeprowadzonych przez Creinin et al., 2006 i Glasier et al., 2010

BMI (kg/m²)	Niedowaga 0-18,5	Norma 18,5-25	Nadwaga 25-30	Otyłość ≥ 30
Liczba pacjentek	64	933	339	212
Liczba ciąży	1	9	8	11
Odsetek ciąży	1,56%	0,96%	2,36%	5,19%
Przedział ufności	0,04 – 8,40	0,44 – 1,82	1,02 – 4,60	2,62 – 9,09

Lewonorgestrel stosowany zgodnie z zaleceniami nie wpływa znacząco na czynniki krzepnięcia krwi, na metabolizm lipidów i węglowodanów.

Dzieci i młodzież

W prospektywnym badaniu obserwacyjnym wykazano, że spośród 305 przypadków zastosowania antykoncepcji w przypadkach nagłych w postaci tabletek zawierających lewonorgestrel, siedem kobiet zaszło w ciążę, co odpowiadało ogólnemu współczynnikowi niepowodzeń wynoszącemu 2,3%. Współczynnik niepowodzeń u kobiet w wieku poniżej 18 lat (2,6% lub 4/153) był porównywalny do współczynnika niepowodzeń u kobiet w wieku 18 lat i powyżej (2,0% lub 3/152).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym lewonorgestrel jest bardzo szybko i prawie całkowicie wchłaniany. Bezwzględna biodostępność lewonorgestrelu określono na prawie 100% podanej dawki.

Wyniki badania farmakokinetycznego przeprowadzonego z udziałem 16 zdrowych ochotniczek wskazują, że po przyjęciu jednej tabletki produktu leczniczego Nopregy, maksymalne stężenie lewonorgestrelu w surowicy krwi wynosi 18,5 ng/ml i występuje po 2 godzinach.

Dystrybucja

Lewonorgestrel wiąże się z albuminami w surowicy i globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. *sex hormone binding globulin*, SHBG). Jedynie około 1,5% całkowitego stężenia lewonorgestrelu w surowicy krwi stanowi frakcja niezwiązana, natomiast 65% lewonorgestrelu swoiście wiąże się z SHBG.

Około 0,1% dawki może przenikać z mlekiem do karmionego piersią niemowlęcia.

Metabolizm

Metabolizm lewonorgestrelu przebiega w sposób typowy dla metabolizmu steroidów, to znaczy lewonorgestrel jest hydroksylowany przez enzymy wątrobowe, głównie CYP3A4, a jego metabolity są wydalone po uprzednim sprzęganiu w wątrobie z kwasem glukuronowym w wątrobieza pomocą glukuronidaz (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

Po osiągnięciu maksymalnego stężenia w surowicy krwi stężenie lewonorgestrelu zmniejsza się, ze średnim okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około 26 godzin.

Lewonorgestrel nie jest wydalany w postaci niezmienionej, tylko w postaci metabolitów.

Metabolity lewonorgestrelu wydalone są w prawie równych ilościach w moczu i z kałem.

Farmakokinetyka u kobiet otyłych

Badanie farmakokinetyczne wykazało, że stężenie lewonorgestrelu u kobiet otyłych ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) jest zmniejszone (zmniejszenie $C_{\max}$ i AUC_{0-24} o około 50%) w porównaniu z kobietami z prawidłowym BMI ($< 25 \text{ kg/m}^2$) (Praditpan i wsp., 2017). W innym badaniu odnotowano także zmniejszenie $C_{\max}$ lewonorgestrelu o około 50% u kobiet otyłych w porównaniu z kobietami o prawidłowym BMI, podczas gdy podwojenie dawki (3 mg) u otyłych kobiet wydawało się zapewniać stężenia w osoczu podobne do obserwowanych u zdrowych kobiet otrzymujących 1,5 mg lewonorgestrelu. (Edelman i wsp., 2016). Znaczenie kliniczne tych danych jest niejasne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania lewonorgestrelu, na zwierzętach, wskazują na wirylizację płodów płci żeńskiej po zastosowaniu jego dużych dawek.

Dane niekliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności, i potencjalnego działania rakotwórczego, nie wskazują na istnienie szczególnego ryzyka dla ludzi, poza informacjami zawartymi w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Poloksamer 188

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Każde pudełko zawiera 1 blister z 1 tabletką.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praga 1
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 25674

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2019-12-18

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2023-08-01