

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Apreg 1,5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține levonorgestrel 1,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 43,3 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Apreg comprimat este rotund biconvex și de culoare albă, cu diametrul de aproximativ 6 mm și marcat cu „C” pe o față și cu „1” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Contracepția de urgență în primele 72 ore de la contactul sexual neprotejat sau de la eșecul unei metode contraceptive.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Trebuie administrat un comprimat cât mai curând posibil, de preferat în primele 12 ore și nu mai târziu de 72 ore după un contact sexual neprotejat (vezi pct. 5.1).

Dacă apar vărsături în interval de trei ore de la administrarea comprimatului, trebuie administrat imediat un alt comprimat.

Femeilor care au utilizat medicamente inductoare enzimatică în ultimele 4 săptămâni și au nevoie de contracepție de urgență li se recomandă utilizarea unei CU (metode contraceptive de urgență) non-hormonale, respectiv DIU-Cu sau administrarea unei doze duble de levonorgestrel (respectiv, 2 comprimate administrate concomitent) la acele femei care nu pot sau nu doresc să utilizeze DIU-Cu (a se vedea pct. 4.5).

Apreg poate fi utilizat în orice moment al ciclului menstrual, cu excepția cazului în care sângerarea

menstruală a întârziat.

După utilizarea metodei contraceptive de urgență se recomandă utilizarea unei metode contraceptive de barieră locală (de exemplu, prezervativ, diafragmă, spermicid, cupolă cervicală) până la începerea următorului ciclu menstrual. Utilizarea Apreg nu constituie o contraindicație în ceea ce privește continuarea contracepției hormonale cu administrare regulată.

Copii și adolescenți

Apreg nu prezintă utilizare relevantă la copiii de vârstă prepubertală în indicația contracepției de urgență.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Contracepția de urgență este o metodă contraceptivă ocazională. În niciun caz nu trebuie să înlocuiască o metodă contraceptivă cu administrare regulată.

Contracepția de urgență nu previne sarcina în toate cazurile. Dacă nu se știe cu siguranță perioada de timp scursă după ce a avut loc contactul sexual neprotejat sau dacă femeia a avut un contact sexual neprotejat cu mai mult de 72 de ore mai devreme în cadrul aceluiași ciclu menstrual, este posibil să fi avut loc concepția. Prin urmare, tratamentul cu Apreg după un al doilea act sexual poate fi ineficace în prevenirea apariției sarcinii. Dacă apariția sângerării menstruale întârzie cu mai mult de 5 zile sau dacă apar sângerări anormale la data estimată a sângerării menstruale sau dacă, din orice alt motiv, se suspectează existența sarcinii, trebuie exclusă sarcina.

Dacă apare sarcina după tratamentul cu Apreg, trebuie luată în considerare posibilitatea unei sarcini ectopice. Riscul absolut de apariție a unei sarcini ectopice este probabil redus, deoarece Apreg previne ovulația și fertilizarea. Sarcina ectopică poate continua, în ciuda apariției sângerării uterine. Prin urmare, Apreg nu este recomandat pacientelor care prezintă risc de sarcină ectopică (antecedente de salpingită sau sarcină ectopică).

Levonorgestrel nu este recomandat la pacientele cu disfuncție hepatică severă.

Sindroamele de malabsorbție severă, cum ar fi boala Crohn, pot influența eficacitatea Apreg.

După administrarea Apreg, ciclurile menstruale sunt, de obicei, normale și apar la data estimată. Acestea pot să apară uneori cu câteva zile mai devreme sau mai târziu decât se aștepta. Femeile trebuie sfătuite să efectueze un control la medicul lor pentru a începe sau a adopta o metodă de contracepție cu administrare regulată. Dacă nu apare sângerare menstruală în următoarea perioadă în care nu se administrează comprimatele, după utilizarea levonorgestrelului în cadrul contracepției hormonale cu administrare regulată, trebuie exclusă sarcina.

Administrarea repetată în cadrul unui ciclu menstrual nu este recomandată din cauza posibilității de apariție a tulburărilor menstruale.

Date limitate și neconcludente sugerează că eficacitatea Apreg poate fi redusă odată cu creșterea greutatei corporale sau a indicelui de masă corporală (IMC) (a se vedea pct. 5.1 și 5.2). La toate femeile, contracepția de urgență trebuie administrată cât mai curând posibil după contactul sexual neprotejat, indiferent de greutatea corporală sau de IMC al femeii.

Apreg nu este la fel de eficace precum metodele de contracepție convenționale și este indicat numai ca măsură de urgență. Femeile care solicită contracepție de urgență în repetate rânduri trebuie sfătuite să ia în considerare metodele de contracepție pe termen lung.

Utilizarea contraceptivului de urgență nu înlocuiește măsurile de precauție necesare împotriva bolilor cu transmitere sexuală.

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Metabolizarea levonorgestrelului este crescută de utilizarea concomitentă a inductorilor enzimelor hepatice, în principal de inductori ai enzimei CYP3A4. S-a constatat că administrarea concomitentă de efavirenz reduce concentrațiile plasmatice de levonorgestrel (ASC) cu aproximativ 50%.

Medicamentele cu potențial de a avea o capacitate similară de a reduce concentrațiile plasmatice ale levonorgestrelului includ barbituricele (inclusiv primidona), fenitoina, carbamazepina, medicamentele pe bază de plante care conțin *Hypericum Perforatum* (sunătoare), rifampicina, ritonavirul, rifabutin și griseofulvina.

Pentru femeile care au utilizat medicamente inductoare enzimatică în ultimele 4 săptămâni și care au nevoie de contracepție de urgență, trebuie luată în considerare utilizarea unei metode contraceptive de urgență non-hormonale (respectiv, un DIU-Cu). Administrarea unei doze duble de levonorgestrel (respectiv, 3000 mcg în interval de 72 de ore de la contactul sexual neprotejat) este o opțiune pentru femeile care nu pot sau nu doresc să utilizeze un DIU-Cu, deși nu au fost efectuate studii privind această asociere specifică (o doză dublă de levonorgestrel în timpul administrării concomitente a unui inductor enzimatic).

Medicamentele care conțin levonorgestrel pot crește riscul de toxicitate a ciclosporinei din cauza posibilei inhibări a metabolismului ciclosporinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Apreg nu trebuie administrat la femeile gravide. Acesta nu determină întreruperea sarcinii. În cazul în care sarcina continuă, datele epidemiologice limitate disponibile nu au evidențiat reacții adverse asupra fătului, dar nu există date clinice privind consecințele potențiale în cazul administrării unor doze mai mari de 1,5 mg de levonorgestrel (a se vedea pct. 5.3).

Alăptarea

Levonorgestrel se excretă în laptele matern. Expunerea potențială a sugarului la levonorgestrel poate fi redusă dacă mama administrează comprimatul imediat după alăptare și evită alăptarea cel puțin 8 ore după administrarea de Apreg.

Fertilitatea

Levonorgestrelul crește probabilitatea de apariție a dereglărilor de ciclu menstrual, care pot determina uneori apariția ovulației mai devreme sau mai târziu, rezultând modificarea perioadei fertile. Deși nu există date privind fertilitatea pe termen lung, după tratamentul cu Apreg se preconizează o revenire rapidă la fertilitate și, prin urmare, contracepția regulată trebuie continuată sau inițiată cât mai curând posibil după administrarea contracepției de urgență care conține levonorgestrel.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Cea mai frecventă reacție adversă raportată a fost greața.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor adverse	
	Foarte frecvente (≥ 10%)	Frecvente (≥ 1/100 și <1/10)
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeală
Tulburări gastro-intestinale	Greață Durere la nivelul abdomenului inferior	Diaree Vărsături
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Sângerări fără legătură cu menstruația*	Întârziere a menstruației mai mult de 7 zile** Menstruație neregulată Sensibilitate la nivelul sânelor
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală	

*Tiparul menstruației poate fi perturbat temporar, dar majoritatea femeilor vor avea următoarea perioadă menstruală în termen de 5-7 zile de la data estimată.

** În cazul în care următoarea perioadă menstruală întârzie mai mult de 5 zile, trebuie exclusă prezența sarcinii.

În plus, din supravegherea după punerea pe piață, au fost raportate următoarele reacții adverse:

Tulburări gastro-intestinale

Foarte rare (<1/10 000): dureri abdominale

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte rare (<1/10 000): erupții cutanate, urticarie, prurit

Tulburări ale aparatului genital și sânelui

Foarte rare (<1/10 000): dureri pelviene, dismenoree

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte rare (<1/10 000): edem facial

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate reacții adverse grave după ingestia acută a unor doze mari de contraceptive orale. Supradozajul poate cauza greață și posibilă sângerare de întrerupere. Nu există antidot specific, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Hormoni sexuali și modulatori ai sistemului genital, contraceptive de urgență, codul ATC: G03AD01

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune exact al Apreg nu este cunoscut. La doza recomandată, se consideră că levonorgestrelul acționează în principal prin prevenirea ovulației și a fertilizării în cazul în care contactul sexual a avut loc în faza preovulatorie, când probabilitatea de fertilizare este cea mai mare. Apreg nu este eficace dacă procesul de nidare a început.

Eficacitate și siguranță clinică

Într-un studiu clinic (Lancet 1998; 352: 428-433) în care s-au administrat două doze de levonorgestrel de 750 micrograme la interval de 12 ore, rata de sarcină a fost de 1,1% (11/976). Rata de sarcină pare să crească odată cu momentul inițierii tratamentului de la contactul sexual (0,4% [2/450] în decurs de 24 de ore, 1,2% [4/338] în decurs de 25-48 de ore, 2,7% [5/187] la inițiere între 49 și 72 de ore).

Rezultatele unui studiu clinic randomizat, dublu-orb, efectuat în 2001 (Lancet 2002; 360: 1803-1810) au arătat că rata de sarcină după administrarea unei doze unice de levonorgestrel de 1500 micrograme/ două doze de levonorgestrel de 750 micrograme administrate în același timp (administrare în interval de 72 de ore de la contactul sexual neprotejat) este de 1,34% (16/1198); comparativ cu 1,69% (20/11832), atunci când două doze de levonorgestrel de 750 micrograme au fost administrate la interval de 12 ore. Nu a existat nicio diferență în ceea ce privește rata de sarcină în cazul femeilor care au luat levonorgestrel în a treia sau a patra zi după contactul sexual neprotejat ($p > 0,2$).

Meta-analiza a trei studii efectuate de OMS (Von Hertzen et al., 1998 și 2002; Dada et al., 2010) a arătat că rata de sarcină a levonorgestrelului este de 1,01% (59/5863) (comparativ cu rata de sarcină estimată de aproximativ 8% în absența contracepției de urgență).

Există date limitate și neconcludente cu privire la efectul greutateii corporale mari/IMC ridicat asupra eficacității contraceptive. În trei studii ale OMS nu s-a observat o tendință de reducere a eficacității odată cu creșterea greutateii corporale/a IMC (Tabelul 1), în timp ce în cadrul altor două studii (Creinin et al., 2006 și Glasier et al., 2010) s-a observat o eficacitate contraceptivă redusă odată cu creșterea greutateii corporale sau a IMC (Tabelul 2). Ambele meta-analize au exclus administrarea la un interval mai mare de 72 de ore de la contactul sexual neprotejat (de exemplu, utilizarea off-label a levonorgestrelului) și femeile care au avut ulterior contacte sexuale neprotejate (pentru studiile farmacocinetice la femeile obeze a se vedea pct. 5.2).

Tabelul 1: Meta-analiză pe baza a trei studii OMS (Von Hertzen et al., 1998 și 2002; Dada et al., 2010)

IMC (kg/m²)	Subponderalitate 0 - 18,5	Normal 18,5-25	Supraponderalitate 25-30	Obezitate ≥ 30
N Total	600	3952	1051	256
N Sarcini	11	39	6	3
Rata de sarcină	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%
Interval de încredere	0,92 - 3,26	0,70 - 1,35	0,21 - 1,24	0,24 - 3,39

Tabelul 2: Meta-analiză pe baza studiilor efectuate de Creinin et al., 2006 și Glasier et al., 2010

IMC (kg/m²)	Subponderalitate 0 - 18,5	Normal 18,5-25	Supraponderalitate 25-30	Obezitate ≥ 30
N Total	64	933	339	212
N Sarcini	1	9	8	11
Rata de sarcină	1,56%	0,96%	2,36%	5,19%
Interval de încredere	0,04 - 8,40	0,44 - 1,82	1,02 - 4,60	2,62 - 9,09

La dozele recomandate, nu se așteaptă ca levonorgestrelul să inducă o modificare semnificativă a factorilor de coagulare a sângelui și a metabolismului lipidic și al carbohidraților.

Copii și adolescenți

Un studiu observațional prospectiv a arătat că, din 305 cazuri tratate cu comprimate pentru contracepția de urgență care conțin levonorgestrel, șapte femei au rămas însărcinate, având ca rezultat o rată globală de eșec de 2,3%. Rata de eșec la femeile cu vârsta sub 18 ani (2,6 % sau 4/153) a fost comparabilă cu rata de eșec la femeile cu vârsta de 18 ani și peste (2,0% sau 3/152).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală, levonorgestrelul este absorbit rapid și aproape complet.

Biodisponibilitatea absolută a levonorgestrelului a fost determinată ca fiind aproape 100% din doza administrată.

Rezultatele unui studiu farmacocinetic efectuat pe 16 femei sănătoase au arătat că la 2 ore după ingerarea unui comprimat de Apreg 1500 micrograme s-au observat concentrații plasmatice maxime de levonorgestrel de 18,5 ng/ml.

Distribuție

Levonorgestrelul se leagă de albumina serică și de globulina de legare a hormonilor sexuali (SHBG). Este prezent sub formă de hormon steroidian liber doar aproximativ 1,5% din concentrația plasmatică totală, iar în proporție de 65% se leagă specific de SHBG.

Aproximativ 0,1% din doza administrată la mamă poate fi transferată sugarului alăptat prin intermediul laptelui.

Metabolizare

Metabolizarea are loc pe căile cunoscute ale metabolismului hormonilor steroidieni, levonorgestrelul fiind hidroxilat de către enzimele hepatice, în principal de către CYP3A4, iar metaboliții săi sunt excretați după glucuroconjugare de către enzima hepatică glucuronidază. (A se vedea pct. 4.5).

Nu se cunosc metaboliți activi farmacologic.

Eliminare

După atingerea concentrației plasmatiche maxime, concentrația de levonorgestrel a scăzut cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 26 ore.

Levonorgestrelul nu este excretat sub formă nemodificată, ci sub formă de metaboliți. Metaboliții levonorgestrelului sunt excretați în proporții aproximativ egale în urină și materiile fecale.

Farmacocinetica la femeile obeze

Un studiu farmacocinetic a arătat că la femeile obeze concentrațiile de levonorgestrel sunt scăzute ($IMC \geq 30$ kg/m^2) (scădere de aproximativ 50% a C_{max} și ASC_{0-24}), comparativ cu femeile cu IMC normal (< 25 kg/m^2) (Praditpan et al., 2017). Un alt studiu a demonstrat, de asemenea, o scădere a C_{max} a levonorgestrelului de aproximativ 50% între femeile obeze și cele cu IMC normal, în timp ce dublarea dozei (3 mg) la femeile obeze a părut să asigure niveluri ale concentrației plasmatiche similare cu cele observate la femeile cu IMC normal care au primit 1,5 mg de levonorgestrel (Edelman et al., 2016). Relevanța clinică a acestor rezultate este necunoscută.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile experimentale la animale au arătat virilizarea feteșilor de sex feminin la doze mari.

Datele preclinice obținute în urma studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea nu au evidențiat niciun risc special pentru om, în afara informațiilor incluse în alte secțiuni ale acestui Rezumat al Caracteristicilor Produsului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Lactoză monohidrat
Poloxamer 188
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-PVDC/Al.

Fiecare cutie conține un blister cu un comprimat.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gemax Pharma s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praga 1
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15463/2024/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2024