SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Bell®, 1,5 mg, tablete

INN: levonorgestrel

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 1,5 mg levonorgestrela.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
Jedna tableta sadrži 154 mg laktoze, monohidrata (Pharmatose 200 M).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hitna kontracepcija u roku od 72 sata nakon nezaštićenog polnog odnosa ili neuspele kontraceptivne metode.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje
Terapija zahteva unos **jedne tablete**. Efikasnost ove metode je veća ukoliko se uzme odmah nakon nezaštićenog polnog odnosa. Zbog toga bi tabletu trebalo **uzeti što pre**, **po mogućnosti u roku od 12 sati nakon nezaštićenog polnog odnosa**, a najkasnije 72 sata (3 dana) nakon nezaštićenog polnog odnosa.

Ženama koje su koristile lekove koji indukuju enzime tokom poslednje 4 nedelje, a potrebna im je hitna kontracepcija, preporučuje se da koriste nehormonsku hitnu kontracepciju, kao intrauterin uložak obložen bakrom (bakarna spirala) ili da uzmu duplu dozu levonorgestrela (dve tablete uzeti zajedno) - važi za one žene koje ne mogu ili ne žele da koriste bakarnu spiralu (videti odeljak 4.5).

Levonorgestrel se može uzeti u bilo koje vreme tokom menstrualnog ciklusa.

Ukoliko se javi povraćanje u roku od tri sata nakon uzimanja tablete, treba odmah uzeti drugu tabletu.

Posle upotrebe hitne kontracepcije preporučeno je korišćenje neke lokalne mehaničke metode kontracepcije (na primer kondoma, spermicida ili cervikalne kape) do početka narednog menstrualnog ciklusa. Upotreba levonorgestrela nije kontraindikacija redovnoj hormonskoj kontracepciji.

Pedijatrijska populacija
Efikasnost levonorgestrela je procenjivana kod adolescenata (mlađih od 18 godina) i uporediva je sa efikasnošću kod odraslih. Nije potrebno prilagođavanje doze kod adolescenata. Primena levonorgestrela za hitnu kontracepciju nije indikovana pre menarhe.

Način primene
Oralna upotreba.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu levonorgestrel ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu 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, posebno ukoliko postoji nedoumica oko vremena koje je prošlo od nezaštićenog polnog odnosa. U slučaju sumnje (ukoliko menstruacija kasni više od 5 dana ili ukoliko dođe do neuobičajenog krvarenja u očekivanom terminu menstrualnog ciklusa ili se sumnja na trudnoću) iz bilo kog drugog razloga, obavezno isključiti moguću trudnoću pomoću testa za utvrđivanje trudnoće.

Ukoliko je žena imala nezaštićen polni odnos pre više od 72 sata u istom menstrualnom ciklusu, može doći do začeća. Terapija levonorgestrelom nakon drugog polnog odnosa može, u tom slučaju, biti neefikasna za sprečavanje trudnoće.

Ograničeni i nepotpuni podaci ukazuju da se može smanjiti efikasnost levonorgestrela sa povećanjem telesne mase ili indeksa telesne mase (engl. *body mass index,* BMI) (videti odeljak 5.1). Kod svih žena hitna kontracepcija treba da bude uzeta što je pre moguće nakon nezaštićenog polnog odnosa, bez obzira na telesnu masu i BMI.

Ukoliko dođe do trudnoće nakon uzimanja levonorgestrela, trebalo bi uzeti u obzir i mogućnost vanmaterične (ektopične) trudnoće. Apsolutni rizik od vanmaterične trudnoće je po svoj prilici mali, jer levonorgestrel sprečava ovulaciju i oplođenje. Vanmaterična trudnoća može da se nastavi uprkos pojavi krvarenja iz materice. Prema tome, levonorgestrel se ne preporučuje kod žena sa predispozicijom za vanmateričnu trudnoću (sa istorijom salpingitisa ili prethodnom ektopičnom trudnoćom).

Levonorgestrel se ne preporučuje pacijentkinjama sa težim poremećajima funkcije jetre. Ozbiljni sindromi malapsorpcije, kao što je Kronova bolest, mogu da umanje efikasnost levonorgestrela.

Zabeleženi su slučajevi tromboembolije nakon primene levonorgestrela. Mogućnost pojave tromboembolije treba uzeti u obzir kod žena sa postojećim faktorima rizika za tromboemboliju, posebno onih koje u ličnoj ili porodičnoj anamnezi imaju trombofiliju.

Posle uzimanja levonorgestrela, menstrualni ciklusi su obično normalni i menstrualna krvarenja se pojavljuju u očekivano vreme. Ponekad se mogu pojaviti nekoliko dana pre ili kasnije nego što je to očekivano. Ženama se savetuje konsultacija sa lekarom radi donošenja odluke o započinjanju ili adaptaciji neke metode redovne kontracepcije. Ukoliko nakon uzimanja levonorgestrela ne dođe do pojave menstrualnog krvarenja u periodu bez uzimanja tableta, a posle redovne hormonske kontracepcije, neophodno je isključiti moguću trudnoću.

Ponovna primena levonorgestrela tokom istog menstrualnog ciklusa se ne preporučuje jer može doći do nepoželjnog velikog opterećenja hormonima i mogućnosti pojave ozbiljnih poremećaja ciklusa. 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.

Ne preporučuje se istovremena upotreba levonorgestrela i lekova koji sadrže ulipristal acetat (videti odeljak 4.5).

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kombinacije koje treba razmotriti

Metabolizam levonorgestrela se ubrzava istovremenom upotrebom lekova koji indukuju enzime jetre, uglavnom induktora CYP3A4. Istovremena primena levonorgestrela sa efavirenzom smanjuje koncentraciju levonorgestrela (AUC) u plazmi za oko 50%.

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

Ženama koje su uzimale lekove koji indukuju enzime tokom poslednje 4 nedelje i kojima je potrebna hitna kontracepcija, preporučuje se da razmotre primenu nehormonske hitne kontracepcije tj. intrauterino kontraceptivno sredstvo sa bakrom (tzv. bakarna spirala). Uzimanje duple doze levonorgestrela (3000 mikrograma unutar 72 sata nakon nezaštićenog polnog odnosa) je opcija za žene koje ne mogu ili ne žele da koriste intrauterino kontraceptivno sredstvo - spiralu, iako ova specifična kombinacija (dupla doza levonorgestrela tokom istovremene upotrebe sa induktorima enzima jetre) nije ispitana.

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

Ulipristal acetat je progesteronski receptorski modulator koji može da stupi u interakciju sa progestacionom aktivnošću levonorgestrela. Stoga se ne preporučuje istovremena upotreba levonorgestrela sa lekovima koji sadrže ulipristal acetat.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Primena levonorgestrela neće prekinuti trenutnu trudnoću.
U slučajevima kada se trudnoća nastavila, ograničeni epidemiološki podaci nisu ukazali ni na kakve malformacije ploda, dok kliničkih podataka o potencijalnim posledicama uzimanja doza levonorgestrela većih od 1,5 mg nema.

Dojenje
Levonorgestrel se izlučuje u majčino mleko. Zbog toga se predlaže da žena koja doji uzme tabletu odmah posle dojenja deteta i izbegava dojenje deteta najmanje 8 sati nakon primene levonorgestrela. Ukoliko žena izmlaza mleko tokom ovog perioda, ono se mora odbaciti.

Plodnost
Brz povratak plodnosti se očekuje nakon uzimanja hitne kontracepcije levonorgestrela; zbog toga redovnu kontracepciju treba nastaviti ili inicirati što je pre moguće nakon upotrebe levonorgestrela da bi se obezbedila stalna prevencija trudnoće.
Klinički podaci ne govore o uticaju na plodnost kod ljudi, nakon upotrebe levonorgestrela. Slično ovome, pretkliničke studije ne pokazuju dokaze o neželjenim dejstvima na životinjama (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Uticaj ovog leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama nije ispitivan. Ipak, ukoliko žena oseti zamor ili vrtoglavicu nakon uzimanja levonorgestrela, ne bi trebalo da upravlja vozilima ili da rukuje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

U narednoj tabeli data je učestalost neželjenih dejstava nakon uzimanja 1,5 mg levonorgestrela zabeležena u kliničkim studijama*.
Neželjena dejstva navedena u nastavku klasifikovana su prema učestalosti i klasi sistema organa. Grupe učestalosti definisane su prema sledećoj konvenciji: veoma često (≥1/10), često (≥1/100 do <1/10), povremeno (≥1/1000 do <1/100), retko (≥1/10000 do <1/1000), veoma retko (<1/10000) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	**Učestalost neželjenih reakcija**		
	Veoma često	**Često**	**Nepoznato**
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica Glavobolja		
Gastrointestinalni poremećaji	Nauzeja Abdominalni bol	Dijareja [1] Povraćanje	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Bol u materici Osetljivost dojki Odlaganje menstrualnog ciklusa[4] Obilno krvarenje[2] Krvarenje[1]	Dismenoreja[3]	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Umor[1]		

* Kliničko ispitivanje 1 (n=544): Kontracepcija, 2002, 66, 269-273
* Kliničko ispitivanje 2 (n=1359): Lancet, 2002, 360:1803-10
* Kliničko ispitivanje 3 (n=1117): Lancet, 2010; 375:555-62
* Kliničko ispitivanje 4 (n=840): Akušerstvo i ginekologija 2006; 108:1089-1097
[1] Nije zabeleženo u kliničkom ispitivanju 1
[2] Nije zabeleženo u kliničkom ispitivanju 2
[3] Nije zabeleženo u kliničkom ispitivanju 1 ili 2
[4] Kašnjenje definisano kao više od 7 dana

Ove neželjene reakcije najčešće nestaju unutar 48 sati nakon uzimanja levonorgestrela. Osetljivost dojki, kao i tačkasto i iregularno krvarenje su zabeleženi kod do 30% pacijentkinja i mogu trajati do sledećeg menstrualnog ciklusa, koji može biti odložen.

Reakcije preosetljivosti kao što su faringealni edem/edem lica i kožne reakcije su zabeležene nakon uzimanja levonorgestrela.

Slučajevi tromboembolije su zabeleženi tokom postmarketinškog perioda (videti odeljak 4.4).

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
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu prijavljene ozbiljne neželjene reakcije nakon unošenja velikih doza oralnih kontraceptiva. Predoziranje može da izazove mučninu i krvarenje. 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 kod: G03AD01

Mehanizam dejstva
Primarni mehanizam dejstva je blokada i/ili odlaganje ovulacije putem supresije pika luteinizirajućeg hormona (LH). Levonorgestrel utiče na ovulatorni proces samo ako se uzme pre početka rasta LH. Levonorgestrel nema hitni kontraceptivni efekat kada se uzima kasnije tokom ciklusa.

Klinička efikasnost i bezbednost
U kliničkim studijama, proporcija izbegnutih trudnoća nakon korišćenja levonorgestrela je varirala od 52% (Glasier, 2010) do 85% (Von Hertzen, 2002) u odnosu na očekivane trudnoće. Čini se da efikasnost opada sa vremenom nakon odnosa.

Postoje ograničeni i nepotpuni podaci efekta povećane telesne mase/povećanog BMI na kontraceptivnu efikasnost. U tri kliničke studije Svetske zdravstvene organizacije (WHO) je uočeno da ne postoji trend za redukcijom efikasnosti sa povećanjem telesne mase/BMI (Tabela 1), dok je u druge dve studije (Creinin et al., 2006 i Glasier et al., 2010) uočena redukovana kontraceptivna efikasnost sa povećanjem telesne mase ili indeksa telesne mase (BMI) (Tabela 2). Obe meta-analize su isključile uzimanje leka nakon 72 sata nakon nezaštićenog polnog odnosa (tj. upotreba levonorgestrela van odobrenih indikacija) i žene koje su imale još nezaštićenih polnih odnosa. Za farmakokinetičke podatke kod gojaznih žena, videti odeljak 5.2.

Tabela 1: Meta-analize tri studije Svetske zdravstvene organizacije (Von Hertzen et al., 1998 i 2002; Dada et al., 2010)

BMI (kg/m^2)	Pothranjenost 0-18,5	Normalna telesna masa 18,5-25	Prekomerna telesna masa 25-30	Teška gojaznost ≥30
Ukupan broj	600	3952	1051	256
Broj trudnoća	11	39	6	3

Stopa 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-analize studija Creinin et al., 2006 i Glasier et al., 2010

BMI (kg/m^2)	Pothranjenost 0-18,5	Normalna telesna masa 18,5-25	Prekomerna telesna masa 25-30	Teška gojaznost ≥30
Ukupan broj	64	933	339	212
Broj trudnoća	1	9	8	11
Stopa 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 promene faktora koagulacije krvi, niti metabolizma lipida i ugljenih hidrata.

Pedijatrijska populacija
Prospektivna, opservaciona studija pokazala je da od 305 slučajeva primene terapije sa levonorgestrelom, hitnim kontraceptivnim tabletama, kod sedam žena je došlo do trudnoće, što rezultira ukupnom stopom neuspeha od 2,3%. Stopa neuspeha kod žena mlađih od 18 godina (2,6% ili 4/153) bila je uporediva sa stopom neuspeha kod žena od 18 ili više godina (2,0% ili 3/152).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija
Nakon oralne primene 1,5 mg levonorgestrela, terminalno poluvreme eliminacije leka u plazmi procenjuje se na 43 sata. Maksimalne koncentracije levonorgestrela u plazmi (otprilike 40 nmol/l) se postižu u roku od 3 sata.

Distribucija/Biotransformacija
Levonorgestrel podleže hidroksilaciji u jetri, a metaboliti se izlučuju kao konjugati glukuronida.

Eliminacija
Bioraspoloživost levonorgestrela je približno 100%. U plazmi se snažno vezuje za protein SHBG. Levonorgestrel se izlučuje putem bubrega (60-80%) i jetre (40-50%).

Farmakokinetika kod gojaznih žena
Farmakokinetičke studije pokazuju da su ukupne koncentracije levonorgestrela smanjene kod gojaznih žena (BMI ≥ 30 kg/m^2) (smanjenje je približno 50% C_{max} i AUC_{0-24}), u poređenju sa ženama sa normalnom telesnom masom (BMI < 25 kg/m^2) (Praditpan et al., 2017). Druga studija je takođe pokazala smanjenje ukupne koncentracije levonorgestrela (C_{max}) za približno 50% između gojaznih žena i žena sa normalnim BMI, dok dupla doza (3 mg) kod gojaznih žena čini se da pruža nivoe koncentracije u plazmi slične koncentracijama kod žena sa normalnom telesnom masom koje su uzele 1,5 mg levonorgestrela (Edelman et al., 2016). Klinički značaj ovih podataka još uvek nije jasan.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na posebne opasnosti za ljude na osnovu konvencionalnih farmakoloških ispitivanja bezbednosti, ponovljenih doza toksičnosti, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala, osim informacija sadržanih u drugim delovima Sažetka karakteristika leka. Ispitivanja na životinjama sa levonorgestrelom pokazala su virilizaciju fetusa ženskog pola pri primeni velikih doza.

Pretklinička studija sprovedena na miševima nije pokazala nikakav uticaj na plodnost u potomstvu tretiranih ženki. Dve studije koje su ispitivale posledice izlaganja levonorgestrelu na preembrionalni

razvoj pre implantacije, pokazale su da levonorgestrel nije imao negativnih efekata na fertilizaciju i *in vitro* rast preembriona miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- Polivinilpirolidon K-25 (Kollidone-25)
- Laktoza, monohidrat (Pharmatose 200 M)
- Skrob, kukuruzni
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC-PVdC/Alu blister sa 1 tabletom.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan blister sa 1 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

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb,
Vršac

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

004625379 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 31.03.2021.

Datum poslednje obnove dozvole: 17.09.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2026.