

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ramonna 1500 mikrogramů tableta

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje levonorgestrelum 1500 mikrogramů.

Pomocná látka se známým účinkem: 142,5 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Téměř bílá, plochá, kulatá tableta o průměru asi 8 mm, na jedné straně označená „G00“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Nouzové kontraceptivum pro použití do 72 hodin po nechráněném sexuálním styku anebo po selhání použité metody kontracepce.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Tableta musí být užita co nejdříve, nejlépe do 12 hodin, nejpozději však do 72 hodin po nechráněném pohlavním styku (viz bod 5.1).

Ženám, které užívaly během posledních 4 týdnů léky indukující enzymy a potřebují použít nouzovou antikoncepci, je doporučeno použít nehormonální antikoncepci, tj. Cu-IUD, anebo dvojnásobnou dávku levonorgestrelu (tj. 2 tablety najednou), a to u těch žen, které nejsou schopny nebo nechtějí používat Cu-IUD (viz bod 4.5).

Jestliže pacientka v průběhu tří hodin po požití tablety zvrací, je třeba neprodleně užít jinou tabletu.

Přípravek Ramonna se může užít kdykoli v průběhu menstruačního cyklu, pokud není menstruace opožděná.

Po užití nouzové kontracepce se doporučuje používat lokální bariérové metody (například prezervativ, cervikální pesar, spermicidy, poševní pesar) až do začátku dalšího menstruačního cyklu. Užití levonorgestrelu není kontraindikací pokračování pravidelné hormonální kontracepce.

Pediatrická populace

Není relevantní použití přípravku Ramonna u dětí v prepubertálním věku v indikaci nouzová antikoncepce.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nouzová kontracepce je metoda pro příležitostné použití. Nesmí nahradit některou metodu pravidelné kontracepce.

Nouzová kontracepce není metoda, která by ochránila před otěhotněním za všech okolností. Jestliže není jistota o době nechráněného pohlavního styku nebo jestliže žena již předtím měla nechráněný pohlavní styk před více než 72 hodinami v průběhu téhož menstruačního cyklu, mohlo již dojít k početí. Použití levonorgestrelu až po druhém pohlavním styku proto může být jako zábrana otěhotnění neúčinné. Jestliže je menstruační krvácení opožděno o více než 5 dní nebo jestliže se v očekávaném termínu krvácení objeví krvácení neobvyklé, anebo jestliže z jakéhokoli jiného důvodu je podezření na graviditu, je nutné graviditu vyloučit.

Jestliže se po terapii levonorgestrelm prokáže gravidita, je nutno uvážit možnost mimoděložního těhotenství. Absolutní riziko mimoděložního těhotenství je pravděpodobně nízké, protože levonorgestrel brání ovulaci a oplodnění. Mimoděložní těhotenství může pokračovat i přes to, že se objeví krvácení. Z toho důvodu se nedoporučuje podávat levonorgestrel ženám s rizikem mimoděložního těhotenství (v anamnéze salpingitida nebo mimoděložní těhotenství).

Nedoporučuje se podávat levonorgestrel pacientkám s těžkou jaterní dysfunkcí.

Těžké malabsorpční syndromy, např. Crohnova choroba, mohou účinnost levonorgestrelu snížit.

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktázy a nebo malabsorpcí glukosy-galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Po užití levonorgestrelu bývá menstruační krvácení obvykle normální a objevuje se v očekávaném termínu. Někdy se může objevit dříve anebo o několik málo dnů později. Ženám je třeba doporučit, aby navštívily ošetřujícího lékaře, aby zahájil anebo upravil metodu pravidelné kontracepce. Jestliže se po užití levonorgestrelu při užívání pravidelné hormonální kontracepce neobjeví krvácení z vysazení v prvním následujícím období bez užívání tablet, je třeba vyloučit graviditu.

Opakované podání v průběhu jednoho menstruačního cyklu se z důvodu možného vzniku poruchy cyklu nedoporučuje.

Omezené a neprůkazné údaje naznačují, že může být snížena účinnost přípravku Ramonna s rostoucí tělesnou hmotností a indexem tělesné hmotnosti (BMI) (viz body 5.1 a 5.2). Všechny ženy mají užít nouzovou antikoncepci co nejdříve po nechráněném pohlavním styku, bez ohledu na jejich tělesnou hmotnost nebo BMI.

Levonorgestrel není tak účinný jako běžná pravidelná metoda kontracepce a je vhodný pouze jako nouzové opatření. Ženám, které opakovaně užívají nouzovou kontracepci, je třeba doporučit, aby uvažovaly o dlouhodobých metodách kontracepce.

Použití nouzové kontracepce nenahrazuje nutnou ochranu proti sexuálně přenosným nemocem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání induktorů jaterních enzymů, hlavně induktorů enzymu CYP3A4, zrychluje metabolismus levonorgestrelu. Současné podávání efavirenzu snižuje hladiny levonorgestrelu v plasmě (AUC) přibližně o 50%.

Léky, o kterých se domníváme, že mají obdobnou schopnost snížit hladiny levonorgestrelu v plasmě, jsou barbituráty (včetně primidonu), fenytoin, karbamazepin, rostlinné léky obsahující *Hypericum perforatum* (třezalku tečkovanou), rifampicin, ritonavir, rifabutín a griseofulvin.

U žen, které užívaly během posledních 4 týdnů léky indukující enzymy a potřebují použít nouzovou antikoncepci, je třeba zvážit použití nehormonální nouzové antikoncepce (tj. Cu-IUD). Užití

dvojnásobné dávky levonorgestrelu (tj. 3000 mikrogramů do 72 hodin po nechráněném pohlavním styku) je volbou pro ženy, které nejsou schopné nebo nechtějí používat Cu-IUD, ačkoli tato konkrétní kombinace (dvojnásobná dávka levonorgestrelu během současného užívání induktorů enzymů) nebyla zkoumána.

Přípravky obsahující levonorgestrel mohou zvyšovat riziko toxických účinků cyklosporinu, protože mohou inhibovat metabolismus cyklosporinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Levonorgestrel se nesmí podávat těhotným ženám. Nevyvolá přerušení těhotenství.

V případě trvajících těhotenství naznačují omezené epidemiologické údaje, že nedochází k nežádoucím účinkům na plod, ale nejsou žádné klinické údaje o možných následcích, pokud je užitá dávka vyšší než 1,5 mg levonorgestrelu (viz bod 5.3).

Kojení

Levonorgestrel se vylučuje do mateřského mléka. Možná expozice kojence levonorgestrelu se dá snížit, jestliže kojící žena užije tabletu bezprostředně po kojení a vystříhá se kojení po dobu alespoň 8 hodin po podání levonorgestrelu.

Fertilita

Levonorgestrel zvyšuje možnost poruch cyklu, které někdy mohou vést k časnější nebo opožděné ovulaci. Tyto změny mohou vést ke změně plodných dní; nicméně nejsou k dispozici údaje týkající se fertility dlouhodobě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny studie týkající se účinku na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji zaznamenaný nežádoucí účinek byla nauzea.

Třída orgánových systémů MedDRA	Frekvence nežádoucích účinků	
	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Bolest v podbřišku	Průjem Zvracení
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Krvácení mimo menstruaci*	Opoždění menstruace o více než 7 dní ** Nepravidelné krvácení Citlivost prsů
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	

* Pravidelnost krvácení může být přechodně narušena, ale většina žen má další menstruační cyklus v rozmezí 5-7 dní od očekávaného termínu.

** Pokud se menstruační cyklus opozdí o více než 5 dní, je třeba vyloučit těhotenství.

Ze sledování po uvedení na trh byly ještě hlášeny následující nežádoucí účinky:

Gastrointestinální poruchy

Velmi vzácné (<1/10000): bolest břicha

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi vzácné (<1/10000): vyrážka, kopřivka, svědění

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi vzácné (<1/10000): bolest v oblasti pánve, dysmenorea

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi vzácné (<1/10000): otok obličeje

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Vážné nežádoucí účinky nebyly hlášeny ani po akutním požití velkých dávek perorálních kontraceptiv. Předávkování může vyvolat nauzeu a může se objevit krvácení z vysazení. Specifická antidota neexistují a léčení je symptomatické.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Sexuální hormony a modulátory genitálního systému, nouzová kontracepce, ATC kód: G03AD01.

Mechanismus účinku

Přesný mechanismus účinku levonorgestrelu jakou nouzové kontracepce není znám.

Předpokládá se, že pokud pohlavní styk nastal v preovulační fázi, kdy je pravděpodobnost fertilizace nejvyšší, působí levonorgestrel v doporučeném dávkování tak, že zabraňuje především ovulaci a oplodnění. Levonorgestrel je neúčinný, jestliže proces implantace již začal.

Klinická účinnost a bezpečnost

Výsledky randomizované, dvojitě zaslepené klinické studie z roku 2001 (Lancet 2002; 360: 1803-1810) ukázaly, že jednotlivá dávka levonorgestrelu 1500 mikrogramů (podaná do 72 hodin od nechráněného pohlavního styku) zabrání 84 % očekávaných těhotenství (ve srovnání se 79 %, kdy bylo podáno 750 mikrogramů ve dvou dávkách s odstupem 12 hodin). Nebyl rozdíl v počtech těhotenství v případech, kdy byla žena léčena třetí nebo čtvrtý den po nechráněném pohlavním styku ($p > 0,2$).

K dispozici jsou omezené a neprůkazné údaje o vlivu vysoké tělesné hmotnosti/ vysokého BMI na účinnost antikoncepce. Ve třech WHO studiích nebyl pozorován žádný trend, svědčící pro sníženou účinnost s rostoucí tělesnou hmotností/ BMI (viz tabulka 1), zatímco ve dvou dalších studiích (Creinin et al., 2006 a Glasier et al., 2010) byla pozorována snížená antikoncepční účinnost se zvyšující se

tělesnou hmotností nebo BMI (tabulka 2). Obě meta-analýzy vyloučily použití později než 72 hodin po nechráněném pohlavním styku (tj. off-label použití levonorgestrelu) a ženy, které měly více nechráněných pohlavních styků (farmakokinetické studie u obézních žen viz bod 5.2).

Tabulka 1: Meta-analýza třech WHO studií (Von Hertzen et al., 1998 a 2002; Dada et al., 2010)

BMI (kg/m ²)	Podváha 0 - 18,5	Normální tělesná hmotnost 18,5 - 25	Nadváha 25 - 30	Obesita ≥ 30
Celkový počet	600	3952	1051	256
Počet těhotenství	11	39	6	3
Procento těhotenství	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%
Interval spolehlivosti	0,92 – 3,26	0,70 – 1,35	0,21 – 1,24	0,24 – 3,39

Tabulka 2: Meta-analýza studií Creinin et al., 2006 a Glasier et al., 2010

BMI (kg/m ²)	Podváha 0 - 18,5	Normální tělesná hmotnost 18,5 - 25	Nadváha 25 - 30	Obesita ≥ 30
Celkový počet	64	933	339	212
Počet těhotenství	1	9	8	11
Procento těhotenství	1,56%	0,96%	2,36%	5,19%
Interval spolehlivosti	0,04 – 8,40	0,44 – 1,82	1,02 – 4,60	2,62 – 9,09

Neočekává se, že by levonorgestrel v doporučeném dávkování vyvolal významné změny koagulačních faktorů, lipidového ani sacharidového metabolismu.

Pediatrická populace

Prospektivní observační studie ukázala, že z 305 použití tablet s levonorgestrem jako nouzové antikoncepce otěhotnělo 7 žen, což vedlo k celkové frekvenci selhání 2,3%. Frekvence selhání u žen do 18 let (2,6% nebo 4/153) byla srovnatelná s frekvencí selhání u žen ve věku 18 let a více (2,0% nebo 3/152).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Perorálně podaný levonorgestrel se rychle a téměř kompletně absorbuje.

Distribuce

Výsledky farmakokinetické studie provedené u 16 zdravých žen prokázaly, že po požití jedné dávky 1,5 mg levonorgestrelu byla maximální hladina látky v séru 18,5 ng/ml stanovena za 2 hodiny.

Po dosažení maximální hladiny v séru se koncentrace levonorgestrelu snižuje s průměrným eliminačním poločasem kolem 26 hodin.

Levonorgestrel je vázán na sérový albumin a na globulin vážící pohlavní hormony (SHBG). Jen asi 1,5% celkové hladiny v séru je přítomna ve formě volného steroidu, ale 65% je specificky vázáno na SHBG.

Bylo zjištěno, že absolutní biologická dostupnost levonorgestrelu je téměř 100% podané dávky.

Přibližně 0,1% dávky podané matce se může přenést mlékem na kojence.

Biotransformace

Biotransformace probíhá známými pochody metabolismu steroidů, levonorgestrel je hydroxylován jaterními enzymy, hlavně CYP3A4, a jeho metabolity se vylučují po glukuronidaci jaterními glukuronidačními enzymy (viz bod 4.5). Nejsou známy žádné farmakologicky aktivní metabolity.

Eliminace

Levonorgestrel se nevylučuje v nezměněné formě, ale pouze jako metabolity. Metabolity levonorgestrelu se vylučují zhruba stejnou měrou močí a stolicí.

Farmakokinetika u obézních žen

Farmakokinetické studie prokázaly, že koncentrace levonorgestrelu jsou u obézních žen ($BMI \geq 30$ kg/m^2) sniženy (přibližně 50% pokles C_{max} a AUC_{0-24}) ve srovnání s ženami s normálním BMI ($BMI < 25$ kg/m^2) (Praditpan et al., 2017). Z jiné studie bylo také hlášeno snížení C_{max} levonorgestrelu přibližně o 50 % u obézních žen v porovnání s ženami s normálním BMI, zatímco při zdvojnásobení dávky (3 mg) u obézních žen byly plasmatické koncentrace podobné těm, kterých je dosahováno u žen s normálním BMI, které dostaly dávku 1,5 mg levonorgestrelu (Edelman et al., 2016). Klinický význam těchto údajů je nejasný.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie na zvířatech s levonorgestrem ukázaly virilizaci u samičích plodů po vysokých dávkách.

Předklinické údaje z běžných studií farmakologie bezpečnosti, toxicity po opakovaných dávkách, genotoxicity a karcinogenního potenciálu neprokázaly žádné zvláštní riziko pro člověka, kromě informací uvedených v jiných bodech SmPC.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bramborový škrob
Kukuřičný škrob
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát
Mastek
Monohydrát laktosy

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedna tableta v PVC/Al blistru a v papírové krabičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103, Budapešť,
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

17/126/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 2. 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 30. 4. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 11. 2018