

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nulsora 1,5 mg tableta

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje levonorgestrelum 1,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: 43,3 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Nulsora 1,5 mg tableta je kulatá, bílá, o průměru přibližně 6 mm, na jedné straně vyraženo “C”, na druhé straně vyraženo “1”.

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 užitá co nejdříve, nejlépe do 12ti hodin, nejpozději však do 72 hodin po nechráněném styku (viz bod 5.1).

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

Ženám, které užívaly během posledních 4 týdnů léky indukující enzymy a potřebují použít nouzovou kontracepci, je doporučeno použít nehormonální kontracepci, 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).

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

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

Pediatrická populace

Není relevantní použití přípravku Nulsora u dětí v prepubertálním věku v indikaci nouzová kontracepce.

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 styku anebo jestliže žena již předtím měla nechráněný styk před více než 72 hodinami v průběhu téhož menstruačního cyklu, mohlo již dojít k početí. Použití levonorgestrelu až po druhém 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 abnormální, anebo jestliže z jakéhokoli jiného důvodu je podezření na graviditu, je nutné graviditu vyloučit.

Jestliže se po terapii přípravkem Nulsora 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 přípravek Nulsora ženám s rizikem mimoděložního těhotenství (v anamnéze zánět vejcovodů nebo mimoděložní těhotenství).

Nedoporučuje se podávat přípravek Nulsora pacientkám s těžkou jaterní dysfunkcí.

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

Po užití přípravku Nulsora bývá menstruační krvácení obvykle normální a objevuje se v očekávaném termínu. Někdy se může objevit dříve anebo o několik málo dnů později. Žena by měla být upozorněna navštívit lékaře, aby zahájil anebo upravil metodu pravidelné kontracepce. Jestliže se po užití přípravku Nulsora po pravidelném užívání hormonální kontracepci neobjeví menstruační krvácení v prvním následujícím období bez užívání kontraceptiva, je třeba vyloučit graviditu.

Opakované podání v průběhu jednoho menstruačního cyklu se nedoporučuje, protože se může vyskytnout porucha cyklu.

Levonorgestrel není tak účinný jako konvenční pravidelná metoda kontracepce a je vhodný pouze jako nouzové opatření. Ženám, které vyžadují opakované podávání nouzové kontracepce, je třeba doporučit, aby uvažovaly o dlouhodobých metodách kontracepce.

Použití nouzové kontracepce nenahrazuje nutnou ochranu proti přenosným pohlavním nemocem.

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

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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, rifabutin, 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

Přípravek Nulsora se nesmí podávat těhotným ženám. Nevyvolá u nich přerušení těhotenství. V případě trvajícího těhotenství omezené epidemiologické údaje naznačují, že nedochází k nežádoucím účinkům na

plod, ale nejsou žádné klinické údaje o možných následcích, pokud je 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 vyhýbá se kojení po dobu minimálně 8 hodin po podání přípravku Nulsora.

Fertilita

Levonorgestrel zvyšuje možnost poruch cyklu, které mohou někdy vést k časnějšímu nebo pozdějšímu datu ovulace s následným posunem plodných dní. Ačkoli nejsou dostupné dlouhodobé údaje týkající se fertility po podání levonorgestrelu, očekává se rychlý návrat fertility, a proto je třeba co nejdříve po užití nouzové kontracepce obsahující levonorgestrel pokračovat v užívání pravidelné kontracepce nebo zahájit užívání pravidelné kontracepce.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny studie o účinku na řízení motorových vozidel a na obsluhu strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji zaznamenaným nežádoucím účinkem byla nauzea.

Třída orgánových systémů	Frekvence nežádoucích účinků	
	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ 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 prsou
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	

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

**Pokud je následující menstruační krvácení opožděno o více než 5 dní, je třeba vyloučit graviditu.

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

Gastrointestinální poruchy

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$): bolest břicha

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$): vyrážka, kopřivka, svědění

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi vzácné (< 1/10 000): pánevní bolest, dysmenorea

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi vzácné (< 1/10 000): 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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Vážné nežádoucí účinky nebyly popsány 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 skupina: G03AD01

Mechanismus účinku

Přesný mechanismus účinku levonorgestrelu jako nouzové kontracepce není znám. Předpokládá se, že levonorgestrel při doporučeném dávkování zabraňuje především ovulaci a oplodnění, jestliže styk nastal v preovulační fázi, kdy pravděpodobnost fertilizace je nejvyšší. Levonorgestrel může také vyvolat změny endometria, které znesnadní implantaci. Levonorgestrel je neúčinný, jestliže proces implantace již začal.

Klinická účinnost a bezpečnost

Výsledky randomizované, dvojité zaslepené klinické studie, která proběhla v roce 2001 (Lancet 2002; 360: 1803-1810) ukazují, že jednotlivá dávka levonorgestrelu 1500 mikrogramů (podaná do 72 hodin od nechráněného sexu) zabrání 84% očekávaných těhotenství (ve srovnání se 79%, kdy bylo podáno 750 mikrogramů ve dvou dávkách s odstupem 12 hodin).

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

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.

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

BMI (kg/m²)	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/m²)	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

Pediatrická populace:

Prospektivní observační studie ukázala, že z 305 použití tablet s levonorgestrem jako nouzové kontracepce 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

Po požití jedné dávky přípravku Nulsora byla maximální hladina levonorgestrelu v séru 18,5 ng/ml stanovena za 2 hodiny. Po dosažení maximální hladiny v séru se koncentrace levonorgestrelu snižuje s průměrným eliminačním poločasem přibližně 26 hodin.

Biotransformace

Levonorgestrel se nevylučuje v nezměněné formě, ale pouze jako metabolity.

Eliminace

Metabolity levonorgestrelu se vylučují zhruba stejnou měrou močí a stolicí. Biotransformace probíhá známými pochody metabolismu steroidů, levonorgestrel je hydroxylován v játrech a metabolity se vylučují ve formě glukuronidových konjugátů.

Nejsou známy žádné farmakologicky aktivní metabolity.

Levonorgestrel je vázán na sérový albumin a na globulin vážící pohlavní hormony (SHBG). Jen asi 1,5 % celkové hladiny v séru je přítomno 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 do těla kojence.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Neklinické údaje z konvenčních studií chronické toxicity, mutagenity a karcinogenity neprokázaly žádné zvláštní riziko pro člověka, kromě informací uvedených v jiné části SPC.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza

Monohydrát laktosy

Poloxamer 188

Sodná sůl kroskarmelosy

Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC-Al blistr

Papírová krabička obsahuje jeden blistr s jednou tabletou.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 - Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

17/041/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22.1.2014

Datum posledního prodloužení registrace: 14.9.2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 7. 2019