

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nopregy 1,5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje levonorgestrelum 1,5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 43,3 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Nopregy je kulatá a bílá tableta o průměru přibližně 6 mm, na jedné straně označená „C“ a na druhé straně „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 užita co nejdříve, nejlépe do 12 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 antikoncepci, je doporučeno použít nehormonální nouzovou 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).

Nopregy 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, spermicidy, poševní pesar) až do začátku dalšího menstruačního cyklu. Užití přípravku Nopregy není kontraindikací pokračování hormonální kontracepce.

Pediatrická populace

Není relevantní použití přípravku Nopregy 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 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 přípravku Nopregy 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 Nopregy prokáže gravidita, je nutno uvážit možnost mimoděložního těhotenství. Absolutní riziko mimoděložního těhotenství je pravděpodobně nízké, protože Nopregy brání ovulaci a oplodnění. Mimoděložní těhotenství může pokračovat i přes to, že se objeví krvácení. Z toho důvodu se nedoporučuje podávat Nopregy ženám s rizikem mimoděložního těhotenství (v anamnéze zánět vejcovodů nebo mimoděložní těhotenství).

Nedoporučuje se podávat levonorgestrel pacientkám s těžkou jaterní dysfunkcí.

Těžké malabsorpční syndromy, např. Crohnova choroba, mohou účinnost přípravku Nopregy snížit.

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

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

Omezené a neprůkazné údaje naznačují, že může být snížena účinnost přípravku Nopregy 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.

Nopregy není tak účinný jako běžná 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.

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

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

Nopregy 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 vyvaruje se kojení po podání přípravku Nopregy nejméně po dobu 8 hodin.

Fertilita

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

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 zaznamenaný nežádoucí účinek byla nauzea.

Třídy orgánových systémů	Frekvence nežádoucích účinků	
	Velmi časté ($\geq 10\%$)	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 5-7 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 tkáně

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 ze spádu. Specifická antidota neexistují a léčení je symptomatické.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony a modulatory genitálního systému, nouzová kontraceptiva, ATC skupina: G03AD01

Mechanismus účinku

Presný mechanismus účinku přípravku Nopregy jako nouzové kontracepce není znám. Předpokládá se, že levonorgestrel při doporučeném dávkování zabraňuje především ovulaci a oplodnění, jestliže styk nastal v preovulační fázi, kdy je pravděpodobnost fertilizace nejvyšší. Nopregy je neúčinný, jestliže proces implantace již začal.

Klinická účinnost a bezpečnost

V klinické studii (Lancet 1998; 352: 428-433), kde byly užity dvě dávky levonorgestrelu 750 mikrogramů s odstupem 12 hodin, bylo procento těhotenství 1,1 % (11/976). Zdá se, že procento těhotenství stoupá s časem začátku léčby po pohlavním styku (0,4 % [2/450] do 24 hodin, 1,2 % [4/338] během 25-48 hodin, 2,7 % [5/187] při začátku mezi 49 a 72 hodinami).

Výsledky randomizované, dvojitě zaslepené klinické studie, která proběhla v roce 2001 (Lancet 2002; 360: 1803-1810), ukazují, že procento těhotenství při podání jednotlivé dávky 1 500 mikrogramů levonorgestrelu/ dvou dávek 750 mikrogramů podaných ve stejný čas (podaná do 72 hodin od nechráněného pohlavního styku) je 1,34 % (16/1 198); ve srovnání se 1,69 % (20/1 183), kdy byly podány dvě dávky levonorgestrelu 750 mikrogramů s odstupem 12 hodin. Mezi ženami, které užily levonorgestrel třetí nebo čtvrtý den po nechráněném pohlavním styku, nebyl rozdíl mezi procentem těhotenství ($p > 0,2$).

Meta-analýza tří WHO studií (Von Hertzen et al., 1998 a 2002; Dada et al., 2010) ukázala, že procento těhotenství u levonorgestrelu je 1,01 % (59/5 863) (ve srovnání s očekávanou mírou těhotenství přibližně 8 % při nepoužití nouzové antikoncepce).

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/m²)	Podváha 0 - 18,5	Normální tělesná hmotnost 18,5 - 25	Nadváha 25 - 30	Obesita ≥ 30
Celkový počet	600	3 952	1 051	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

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. Absolutní biologická dostupnost levonorgestrelu byla stanovena na téměř 100 % podané dávky. Výsledky farmakokinetické studie provedené na 16 zdravých ženách ukázaly, že po požití jedné tablety přípravku Nopregy s 1,5 mg levonorgestrelu byla maximální hladina levonorgestrelu v séru 18,5 ng/ml stanovena za 2 hodiny.

Distribuce

Levonorgestrel se váže na sérový albumin a na globulin vážící pohlavní hormony (SHBG). Pouze asi 1,5 % celkové hladiny v séru je přítomno jako volný steroid, ale 65 % je specificky vázáno na SHBG. Asi 0,1 % dávky podané matce lze přenést mlékem na kojené dítě.

Biotransformace

Biotransformace probíhá známými pochody metabolismu steroidů, levonorgestrel je hydroxylován jaterními enzymy, zejména CYP3A4 a jeho metabolity jsou vylučovány po glukuronidaci jaterními glukuronidačními enzymy (viz bod 4.5).

Nejsou známy žádné farmakologicky aktivní metabolity.

Eliminace

Po dosažení maximálních hladiny v séru koncentrace levonorgestrelu klesá s průměrným eliminačním poločasem přibližně 26 hodin.

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

Farmakokinetika u obézních žen

Farmakokinetická studie ukázala, že koncentrace levonorgestrelu jsou u obézních žen ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) sníženy (přibližně 50% pokles C_{max} a AUC_{0-24}) v porovnání se ženami s normálním BMI ($<25 \text{ kg/m}^2$) (Praditpan et al., 2017). Další studie rovněž uvádí pokles C_{max} levonorgestrelu přibližně o 50% u obézních žen v porovnání s ženami s normálním BMI, zatímco po zdvojnásobení dávky (3 mg) u obézních žen byly plasmatické hladiny podobné hladinám pozorovaným 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 ukázaly virilizaci u samičích plodů po vysokých dávkách.

Předklinické údaje z konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity 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

Každé balení obsahuje 1 tabletu.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

17/147/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 4. 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 21. 7. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 9. 2022