

Sp. zn. sukls257917/2022

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Navela 1,5 mg tableta

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 1,5 mg levonorgestrelu.

Pomocné látky se známým účinkem: 43,3 mg monohydrátu laktózy.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Popis přípravku: Kulaté, bílé tablety o průměru přibližně 6 mm, na jedné straně vyraženo „C“, 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 užitá 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).

Přípravek Navela 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 Navela není kontraindikací pokračování hormonální kontracepce.

Pediatrická populace

Není relevantní použití přípravku Navela 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 Navela 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 Navela prokáže gravidita, je nutno uvážit možnost mimoděložního těhotenství. Absolutní riziko mimoděložního těhotenství je pravděpodobně nízké, protože přípravek Navela brání ovulaci a oplodnění. Mimoděložní těhotenství může pokračovat i přes to, že se objeví krvácení.

Z toho důvodu se nedoporučuje podávat přípravek Navela ženám s rizikem mimoděložního těhotenství (v anamnéze zánět vejcovodů nebo mimoděložní těhotenství).

Přípravek Navela se nedoporučuje podávat pacientkám s těžkou jaterní dysfunkcí.

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

Po užití přípravku Navela 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 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 tableť, 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 Navela 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.

Přípravek Navela 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.

Navela obsahuje laktózu a sodík

Ženy 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 Navela se nesmí podávat těhotným ženám. Nevyvolá u nich přerušení těhotenství. Omezené epidemiologické údaje naznačují, že v případě trvajících těhotenství 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 nekojí po dobu nejméně 8 hodin po podání levonorgestrelu.

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 zaznamenaný nežádoucí účinek byla nauzea.

Třídy orgánových systémů	Frekvence nežádoucích účinků	
	Velmi časté (>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 menses*	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 (<1/10000): bolest břicha

Poruchy kůže a podkožní tkáň

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

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi vzácné (<1/10000): pánevní bolest, dysmenorea

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi vzácné (<1/10000): otok obličeje

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: sexuální hormony a modulátory genitálního systému, nouzová kontracepce

ATC kód: G03AD01

Mechanismus účinku

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Výsledky randomizovaných, dvojitě zaslepených klinických studií provedených v letech 1998, 2001 a 2010, ukázaly, že 1500 mikrogramů levonorgestrelu (užitých do 72 hodin od nechráněného pohlavního styku) zabránilo 85 %, 84 %, 97 % očekávaných těhotenství, v tomto pořadí.

Procento těhotenství (počet těhotenství u žen, které použily nouzovou antikoncepci/celkový počet žen, které použily nouzovou antikoncepci) bylo 1,1 %, 1,34 % a 0,32 %, v uvedeném pořadí. Podíl žen, u kterých došlo k zabránění otěhotnění se snižoval a procento těhotenství se zvyšovalo s tím, jak se prodlužoval interval mezi začátkem léčby a nechráněným pohlavním stykem, nejvyšší účinnosti je dosaženo, pokud se nouzová antikoncepce užije do 24 hodin po pohlavním styku. Zdá se, že se účinnost snižuje s prodlužující se dobu od nechráněného pohlavního styku.

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 % (59/5863) (ve srovnání s očekávaným výskytem těhotenství přibližně 8 % při nepoužití nouzové antikoncepce), viz tabulka 1.

Tabulka 1: Meta-analýza 3 WHO studií (Von Hertzen et al., 1998 a 2002; Dada et al., 2010)

	Dávka levonorgestrelu	Zpoždění léčby ve dnech	Ochráněná část (95% CI)*	Procento těhotenství
Von Hertzen, 1998	0,75 mg (dvě dávky užitě s odstupem 12 h)	1 den (≤ 24 h)	95 %	0,4 %
		2 dny (25-48 h)	85 %	1,2 %
		3 dny (49-72 h)	58 %	2,7 %
		Všechny ženy	85 %	1,1 %
Von Hertzen, 2002	1,5 mg (jednorázová dávka)	1-3 dny	84 %	1,34 %
	0,75 mg (dvě dávky užitě najednou)	1-3 dny	79 %	1,69 %
Dada, 2010	1,5 mg (jednorázová dávka)	1-3 dny	96,7 %	0,40 %
	0,75 mg (dvě dávky užitě najednou)	1-3 dny	97,4 %	0,32 %
Meta-analýza všech tří WHO studií		-	-	1,01 %

*CI: interval spolehlivosti (ve srovnání s očekávaným procentem 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 2), 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 3). 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 2: 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	Obezita ≥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 3: 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	Obezita ≥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.

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

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

Distribuce

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

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

Biotransformace

Biotransformace probíhá známými pochody metabolismu steroidů, levonorgestrel je hydroxylován jaterními enzymy, zejména CYP3A4 a metabolity se vylučují po glukuronidaci jaterními enzymy glukuronidázy (Viz bod 4.5).

Nejsou známy žádné farmakologicky aktivní metabolity.

Eliminace

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

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/m²) sniženy (přibližně 50% pokles C_{max} a AUC_{0-24}) ve srovnání s ženami s normálním BMI ($BMI < 25$ kg/m²) (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 plazmatické 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 ukázaly virilizaci u samičích plodů po vysokých dávkách.

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neprokázaly žádné zvláštní riziko pro člověka, kromě informací uvedených v jiné části SmPC.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza
Monohydrát laktózy
Poloxamer 188
Sodná sůl kroskaramelózy
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistr obsahující 1 tabletu
Každá krabička obsahuje 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

EXELTIS Czech s.r.o, Praha, Česká republika

8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO

17/037/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

12. 2. 2014 / 29. 11. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 1. 2023