

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

RAMONNA 1,5 mg tableta dispergovatelná v ústech

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje levonorgestrelum 1,5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 0,800 mg aspartamu (E951) a 0,1754 mg oranžové žlutí (E110).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta dispergovatelná v ústech.

Kulatá tableta o průměru 6 mm, bikonvexní, světle oranžová s tmavšími skvrnami. Na jedné straně
G
označená „C3“, druhá strana bez označení. S jemnou pomerančovou vůní.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Nouzová kontracepce 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).

Ženám, které užívaly během posledních 4 týdnů léky indukující enzymy a potřebují použít nouzovou kontracepci, je doporučeno použít nehormonální nouzovou kontracepci (EC, emergency contraception), 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 žena v průběhu tří hodin po užití tablety zvrací, je třeba neprodleně užít jinou tabletu.

Přípravek Ramonna 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 Ramonna není kontraindikací pokračování hormonální kontracepce.

Pediatrická populace

Použití přípravku Ramonna u dětí v prepubertálním věku v indikaci nouzová kontracepce není relevantní.

Způsob podání

Perorální podání.

Tabletu dispergovatelnou v ústech je třeba vyjmout suchýma rukama z blistru a vložit ji na jazyk, kde se rozpustí a může být polknutá se slinami.

Tabletu dispergovatelnou v ústech je možné použít i v situacích, kdy nejsou dostupné tekutiny.

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 Ramonna 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 těhotenství, je nutné těhotenství vyloučit.

Jestliže se po terapii levonorgestrelm prokáže těhotenství, 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 zánět vejcovodů nebo mimoděložní těhotenství).

Nedoporučuje se podávat levonorgestrel pacientkám s těžkou jaterní dysfunkcí.

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

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

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 Ramonna s rostoucí tělesnou hmotností a indexem tělesné hmotnosti (BMI) (viz body 5.1 a 5.2). Všechny ženy mají užít nouzovou kontracepci co nejdříve po nechráněném pohlavním styku, bez ohledu na jejich tělesnou hmotnost nebo BMI.

Přípravek Ramonna 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 oranžovou žluť (E110), která může způsobit alergické reakce.

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,80 mg aspartamu v jedné tabletě. Aspartam se po perorálním podání hydrolyzuje v gastrointestinálním traktu. Jedním z hlavních produktů hydrolyzy je fenylalanin. Ten může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií.

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 plazmě (AUC) přibližně o 50 %.

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

U žen, které užívaly během posledních 4 týdnů léky indukující enzymy a potřebují použít nouzovou kontracepci, je třeba zvážit použití nehormonální nouzové kontracepce (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 Ramonna se nesmí podávat těhotným ženám. Nevyvolá u nich přerušování 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 vystříhá se kojení minimálně 8 hodin po užití přípravku Ramonna.

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 přípravku Ramonna, očekává se rychlý návrat fertility, a proto je třeba co nejdříve po užití přípravku Ramonna pokračovat v užívání pravidelné kontracepce nebo zahájit užívání pravidelné kontracepce.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny studie o účincích 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 (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Průjem

	Bolest v podbřišku	Zvracení
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Vaginální krvácení*	Opoždění menstruace** Nepravidelné krvácení Citlivost prsů
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	

* nepravidelná menstruace

**o více než 7 dní

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 těhotenství.

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

Gastrointestinální poruchy

Velmi vzácné (<1/10000): bolest břicha

Poruchy kůže a podkožní tkáně

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

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 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 pravděpodobnost fertilizace je nejvyšší. Levonorgestrel je neúčinný, jestliže proces implantace již začal.

Klinická účinnost a bezpečnost

Výsledky randomizované, dvojitě 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 pohlavního styku) zabráni 84 % očekávaných těhotenství (ve srovnání se 79 %, kdy bylo podáno 750 mikrogramů ve dvou dávkách s odstupem 12 hodin).

K dispozici jsou omezené a neprůkazné údaje o vlivu vysoké tělesné hmotnosti/vysokého BMI na účinnost kontracepce. 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 kontracepční 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	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 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	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	1,0-4,60	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 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.

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 dávky s 1,5 mg levonorgestrelu 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, hlavně CYP3A4, a jeho metabolity se vylučují po glukuronidaci jaterními glukuronidačními enzymy (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.

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka, kromě informací uvedených v jiných bodech Souhrnu údajů o přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E421)

Předbobtnalý škrob (kukuřičný)

Částečně substituovaná hyprolosa

Krospovidon typ B
Natrium-stearyl-fumarát
Potahová souprava Opadry 03A230010 oranžová (hypromelosa 2910, oxid titaničitý (E 171), hlinitý lak oranžové žluti (E110), žlutý oxid železitý (E 172), hlinitý lak indigokarmínu (E 132))
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Aspartam (E951)
Pomerančové aroma (maltodextrin (kukuřičný), aromatizující látky, tokoferol-alfa (E 307))

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte vnitřní obal v krabici, aby byl přípravek chráněn před vlhkem. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Ramonna tableta dispergovatelná v ústech je balený v PVC/Al blistrech. Každý blistr je uložený v laminovaném PET/AL/PE sáčku z trojvrstvé folie. Blistr v sáčku je zabalený v krabici s příloženou příbalovou informací.

Velikost balení:

Přípravek Ramonna je dostupný v balení obsahujícím 1 tabletu dispergovatelnou v ústech.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

17/136/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 9. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 9. 2021