

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Navela 1,5 mg

tableta

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 1,5 mg levonorgestrelu.

Pomocná látka so známym účinkom: 43,3 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Navela 1,5 mg je biela okrúhla tableta s priemerom asi 6 mm a s označením „C“ na jednej strane a „1“ na strane druhej.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Postkoitálne kontraceptívum, ktoré sa použije do 72 hodín po nechránenom pohlavnom styku alebo po zlyhaní kontraceptívnej metódy.

4.2 Dávkovanie a spôsoby podávania

Dávkovanie

Jedna tableta sa má užiť čo najskôr, pokiaľ možno do 12 hodín, a nie neskôr ako 72 hodín po nechránenom pohlavnom styku (pozri časť 5.1).

Ak pacientka vracia v priebehu troch hodín od užitia tablety, má sa ihneď užiť ďalšia tableta.

Ženám, ktoré používali počas posledných 4 týždňov lieky indukujúce enzýmy a potrebujú postkoitálne kontraceptívum, sa odporúča používať nehomornálne PK (postkoitálne kontraceptívum), napr. intrauterinné teliesko s medťou alebo užiť dvojlitú dávku levonorgestrelu (t.j. 2 tablety, ktoré sa užijú spolu) pre tie ženy, ktoré nemôžu alebo nechcú použiť intrauterinné teliesko s medťou (pozri časť 4.5).

Navelu 1,5 mg možno užiť v každom období menštruačného cyklu s výnimkou oneskorenia menštruačného krvácania.

Po užití postkoitálneho kontraceptíva sa odporúča používať lokálnu bariérovú metódu kontracepcie (napr. kondóm, vaginálny pesar, spermicídy, cervikálny pesar) až do začiatku nasledujúceho

menštruačného krvácania. Užitie Naveli 1,5 mg nie je kontraindikáciou pre pokračovanie v pravidelnej hormonálnej kontracepcii.

Pediatrická populácia

U detí v predpubertálnom veku nie je žiadne opodstatnenie použitia Naveli 1,5 mg pre indikáciu postkoitálneho kontraceptíva.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Postkoitálne kontraceptívum je príležitostnou metódou určenou na núdzové použitie. V žiadnom prípade nemá nenahrádzať pravidelné kontraceptívne metódy. Postkoitálne kontraceptívum nemusí vždy zabrániť otehotneniu. Ak čas nechráneného pohlavného styku nie je istý alebo ak žena mala nechránený pohlavný styk skôr ako pred 72 hodinami v priebehu daného menštruačného cyklu, môže dôjsť k otehotneniu. Preto liečba Navelou 1,5 mg po druhom nechránenom pohlavnom styku môže byť v prevencii pred otehotnením neúčinná. Ak sa menštruačné krvácanie omešká o viac ako 5 dní alebo ak sa v očakávanom čase cyklu objaví abnormálne krvácanie, prípadne ak je podozrenie na tehotenstvo z akéhokoľvek iného dôvodu, musí sa vylúčiť gravidita.

Ak po liečbe Navelou 1,5 mg pacientka otehotnie, má sa zvážiť možnosť ektoptickej gravidity.

Absolútne riziko ektoptickej gravidity je pravdepodobne nízke, keďže Navela 1,5 mg zabraňuje ovulácii a oplodneniu. Ektopická gravidita môže pretrvávať aj napriek výskytu uterinného krvácania. Preto sa Navela 1,5 mg neodporúča u pacientok s rizikom ektoptickej gravidity (salpingitída alebo ektopická gravidita v anamnéze).

Navela 1,5 mg sa neodporúča užívať u pacientok s ťažkou hepatálnou dysfunkciou.

Ťažké malabsorpčné syndrómy, ako je napr. Crohnova choroba, môžu znížiť účinnosť Naveli 1,5 mg.

Po užití Naveli 1,5 mg je menštruačné krvácanie zvyčajne normálne a objavuje sa v očakávanom čase. Niekedy sa môže objaviť o niekoľko dní skôr alebo neskôr ako je očakávané. Ženy majú byť poučené, aby navštívili svojho lekára kvôli začatiu používania alebo osvojeniu si metódy pravidelnej kontracepcie. V prípade, že sa po užití levonorgestrelu nedostaví krvácanie z vysadenia počas najbližšej prestávky v užívaní tabliet pravidelnej hormonálnej kontracepcie, je potrebné vylúčiť graviditu.

Opakované podávanie počas jedného menštruačného cyklu sa neodporúča vzhľadom na možnosť narušenia cyklu.

Obmedzené a nepresvedčivé údaje naznačujú, že účinnosť Naveli 1,5 mg sa môže znižovať so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou alebo zvyšujúcim sa indexom telesnej hmotnosti (BMI) (pozri časti 5.1 a 5.2). Všetky ženy majú užiť postkoitálne kontraceptívum, ihneď ako je to možné po nechránenom pohlavnom styku, bez ohľadu na telesnú hmotnosť ženy alebo BMI.

Navela 1,5 mg nie je taká účinná ako konvenčné pravidelné kontraceptívne metódy a je vhodná iba pre núdzové riešenie. Ženám, ktoré opakovane užívajú postkoitálne kontraceptíva, sa má poradiť, aby zvážili dlhodobé metódy kontracepcie.

Užitie postkoitálneho kontraceptíva nenahrádza nevyhnutné opatrenia voči pohlavne prenosným chorobám.

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné užívanie induktorov pečenečných enzýmov urýchľuje metabolizmus levonorgestrelu, hlavne enzýmových induktorov CYP3A4. Zistilo sa, že súbežné podávanie efavirenzu znižuje plazmatické koncentrácie levonorgestrelu (AUC) približne o 50 %.

Medzi lieky, o ktorých sa predpokladá, že majú podobnú schopnosť znižovať plazmatické koncentrácie levonorgestrelu, patria barbituráty (vrátane primidónu), fenytoín, karbamazepín, rastlinné prípravky obsahujúce *Hypericum perforatum* (ľubovník bodkovaný), rifampicín, ritonavir, rifabutín a grizeofulvín.

U žien, ktoré používali počas posledných 4 týždňov lieky indukujúce enzýmy a potrebujú postkoitálne kontraceptívum, sa má zvážiť použitie nehormonálneho postkoitálneho kontraceptíva (napr. intrauterinného telieska s meďou). Užitie dvojitej dávky levonorgestrelu (t.j. 3 000 mikrogramov v priebehu 72 hodín po nechránenom pohlavnom styku - to sú 2 tablety) je možnosťou pre ženy, ktoré nemôžu alebo nechcú používať intrauterinné teliesko s meďou, hoci sa táto špecifická kombinácia (dvojitá dávka levonorgestrelu počas súbežného použitia enzýmového induktora) neskúmala.

Lieky obsahujúce levonorgestrel môžu zvýšiť riziko toxicity cyklosporínu vzhľadom na možnú inhibíciu metabolizmu cyklosporínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Navela 1,5 mg sa nesmie podávať tehotným ženám. Nepreruší graviditu. V prípade pokračujúceho tehotenstva obmedzené epidemiologické údaje nenaznačujú žiadne nežiaduce účinky na plod, ale nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o možných dôsledkoch v prípade užitia dávok vyšších ako 1,5 mg levonorgestrelu (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Levonorgestrel sa vylučuje do materského mlieka. Potenciálnu expozíciu dieťaťa levonorgestrelu možno znížiť, ak dojčiaca žena užije tabletu ihneď po dojčení a dojčenie po podaní levonorgestrelu preruší aspoň na 8 hodín.

Fertilita

Levonorgestrel zvyšuje možnosť porúch cyklu, ktoré niekedy môžu viesť k skoršiemu alebo neskoršiemu dátumu ovulácie, čo má za následok zmenu dátumu plodnosti.

Aj keď z dlhodobého hľadiska neexistujú žiadne údaje o plodnosti, po liečbe levonorgestrelom sa očakáva rýchly návrat k plodnosti, a preto sa má po použití PK s obsahom levonorgestrelu pokračovať alebo sa má čo najskôr začať s pravidelnou antikoncepciou.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinku na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hláseným nežiaducim účinkom bola nevoľnosť.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov	
	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Závraty
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea Bolesť dolnej časti brucha	Hnačka Vracanie
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Krvácanie nesúvisiace s menštruáciou*	Meškanie menštruácie viac ako 7 dní** Nepravidelná menštruácia Citlivosť prsníkov
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava	

*Charakter krvácania sa môže dočasne narušiť, ale väčšina žien bude mať nasledujúcu menštruáciu v rozmedzí 5-7 dní od očakávaného času.

**Ak sa nástup nasledujúcej menštruácie oneskorí o viac ako 5 dní, má sa vylúčiť gravidita.

Okrem toho z postmarketingového sledovania boli hlásené tieto nežiaduce účinky:

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$): abdominálna bolesť

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$): vyrážka, žihľavka, svrbenie

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$): bolesť panvy, dysmenorea

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$): opuch tváre

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Po akútnom užití veľkých dávok perorálnych kontraceptív neboli hlásené závažné nežiaduce účinky. Predávkovanie môže zapríčiniť nauzeu a môže sa objaviť krvácanie z vysadenia. Neexistuje špecifické antidotum a liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, urgentné kontraceptíva, ATC kód: G03AD01

Mechanizmus účinku

Pri odporúčanom dávkovaní sa predpokladá, že levonorgestrel pôsobí hlavne prostredníctvom zabránenia ovulácie a oplodnenia, ak sa pohlavný styk uskutočnil v predovulačnej fáze, kedy je pravdepodobnosť oplodnenia najvyššia. Levonorgestrel nie je účinný, pokiaľ sa proces implantácie už začal.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Výsledky randomizovanej, dvojito zaslepenej klinickej štúdie uskutočnenej v roku 2001 (Lancet 2002; 360: 1803-1810) ukázali, že jednotlivá dávka levonorgestrelu 1 500 mikrogramov (užitá v priebehu 72 hodín po nechránenom pohlavnom styku) zabránila 84 % očakávaných tehotenstiev (v porovnaní s 79 %, keď sa užili dve 750 mikrogramové tablety s 12 hodinovým odstupom).

Existujú obmedzené a nepresvedčivé údaje o účinku nadmernej telesnej hmotnosti/vysokého BMI na účinnosť antikoncepcie. V troch štúdiách WHO sa nepozorovala žiadna tendencia k zníženiu účinnosti so stúpajúcou telesnou hmotnosťou/BMI (Tabuľka 1), pokým v dvoch iných štúdiách (Creinin a kol., 2006 a Glasier a kol., 2010) sa so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou alebo BMI pozorovala znížená antikoncepcná účinnosť (Tabuľka 2). Obidve meta-analýzy vylúčili užitie antikoncepcie neskôr ako v priebehu 72 hodín po nechránenom pohlavnom styku (napr. použitie levonorgestrelu mimo schválenej indikácie), ako aj ženy, ktoré mali opakovaný pohlavný styk. Pre farmakokinetické štúdie u obéznych žien pozri časť 5.2.

Tabuľka 1: Meta-analýza troch štúdií WHO (Von Hertzen a kol., 1998 a 2002; Dada a spol., 2010)

BMI (kg/m²)	Podváha 0 – 18,5	Normálna hmotnosť 18,5 - 25	Nadváha 25 - 30	Obezita ≥ 30
N celkom	600	3952	1051	256
N gravidity	11	39	6	3
Pomer výskytu gravidít	1,83 %	0,99 %	0,57 %	1,17 %
Interval spôľahlivosti	0,92 – 3,26	0,70 – 1,35	0,21 – 1,24	0,24 – 3,39

Tabuľka 2: Meta-analýza štúdií Creinin a kol., 2006 a Glasier a kol., 2010

BMI (kg/m²)	Podváha 0 – 18,5	Normálna hmotnosť 18,5 - 25	Nadváha 25 - 30	Obezita ≥ 30
N celkom	64	933	339	212
N gravidity	1	9	8	11
Pomer výskytu gravidít	1,56 %	0,96 %	2,36 %	5,19 %
Interval spôľahlivosti	0,04 – 8,40	0,44 – 1,82	1,02 – 4,60	2,62 – 9,09

Predpokladá sa, že pri odporúčanom dávkovaní levonorgestrel nevyvoláva významné zmeny faktorov krvnej zrážanlivosti, ani zmeny v lipidovom a uhl'ohydrátovom metabolizme.

Pediatrická populácia

Prospektívna observačná štúdia ukázala, že z 305 žien, ktoré užili postkoitálne kontraceptívum vo forme tabliet s levonorgestrelom, sedem žien otehotnelo, čo predstavuje celkový pomer zlyhania 2,3 %. Pomer zlyhania u žien do 18 rokov (2,6 % alebo 4/153) bol porovnateľný s pomerom zlyhania u 18-ročných žien a starších (2,0 % alebo 3/152).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorbcia

Perorálne podaný levonorgestrel sa rýchlo a skoro úplne absorbuje.

Absolútna biologická dostupnosť levonorgestrelu bola stanovená ako takmer 100 % podanej dávky. Výsledky farmakokinetického štúdia uskutočnenej so 16 zdravými ženami ukázali, že po požití jednej tablety Naveli 1,5 mg sa najvyššie hladiny levonorgestrelu v sére 18,5 ng / ml zistili po 2 hodinách.

Distribúcia

Levonorgestrel sa viaže na sérový albumín a pohlavné hormóny viažuci globulín (sex hormone binding globulin, SHBG). V sére sa nachádza vo forme voľného steroidu iba okolo 1,5 % celkového levonorgestrelu, ale 65 % sa špecificky viaže na SHBG.

Asi 0,1 % dávky podanej matke sa môže mliekom preniesť do organizmu dojčeného dieťaťa.

Biotransformácia

Biotransformácia prebieha známymi metabolickými cestami steroidov, levonorgestrel sa hydrolyzuje pečeňovými enzýmami, hlavne CYP3A4, a jeho metabolity sa vylučujú po glukuronidácii pečeňovými glukuronidázovými enzýmami (pozri časť 4.5).

Nie sú známe žiadne farmakologicky aktívne metabolity.

Eliminácia

Po dosiahnutí maximálnych hladín v sére sa koncentrácia levonorgestrelu znížila s priemerným polčasom eliminácie asi 26 hodín.

Levonorgestrel sa nevylučuje v nezmenenej forme, ale ako metabolity.

Metabolity levonorgestrelu sa vylučujú v približne rovnakom pomere močom a stolicou.

Farmakokinetika u obéznych žien

Farmakokinetická štúdia preukázala, že koncentrácie levonorgestrelu sú znížené u obéznych žien ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (zníženie $C_{\max}$ a AUC_{0-24} o približne 50 %) v porovnaní so ženami s normálnym BMI ($< 25 \text{ kg/m}^2$) (Praditpan a kol., 2017). V ďalšej štúdii bolo tiež hlásené zníženie $C_{\max}$ levonorgestrelu o približne 50 % pri porovnaní obéznych žien a žien s normálnym BMI, pričom sa javilo, že zdvojnásobenie dávky (3 mg) u obéznych žien poskytlo úroveň plazmatickej koncentrácie podobné tým, ktoré boli pozorované u žien s normálnym BMI pri dávke 1,5 mg levonorgestrelu (Edelman a kol., 2016). Klinický význam týchto údajov je nejasný.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Pokusy s levonorgestrelom na zvieratách preukázali pri vysokých dávkach virilizáciu samičích plodov. Predklinické údaje neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí na základe konvenčných farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu okrem informácií uvedených v ostatných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza
monohydrát laktózy

poloxamér 188
sodná soľ kroskarmelózy
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister PVC/PVDC/Aluminium

Každé balenie obsahuje jeden blister s 1 tabletou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Exeltis Slovakia s.r.o.
Prievozska 4D
821 09 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

17/0146/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. mája 2019
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. mája 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2020