

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Apreg 1,5 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 1,5 mg levonorgestrelu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 43,3 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Tableta Apreg je okrúhla a biela s priemerom asi 6 mm a s označením „C“ na jednej strane a „1“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Postkoitálne kontraceptívum (PK), určené na núdzové použitie do 72 hodín po nechránenom pohlavnom styku alebo po zlyhaní kontraceptívnej metódy.

4.2 Dávkovanie a spôsob 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 použiť nehormonálne PK, napr. intrauterinné teliesko s meďou alebo užiť dvojité dávky levonorgestrelu (t.j. 2 tablety, ktoré sa užijú spolu) pre tie ženy, ktoré nemôžu alebo nechcú použiť intrauterinné teliesko s meďou (pozri časť 4.5).

Apreg možno použiť 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 Apregu nie je kontraindikáciou pre pokračovanie v pravidelnej hormonálnej kontracepcii.

Pediatrická populácia

Použitie lieku Apreg v indikácii postkoitálne kontraktívum nie je relevantné u detí v predpubertálnom veku.

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 kontraktívum je príležitostnou metódou určenou na núdzové použitie. V žiadnom prípade nemá nahrádzať pravidelné kontraktívne metódy. Postkoitálne kontraktívum 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 Apregom po nasledujúcom nechránenom pohlavnom styku môže byť v prevencii pred otehotnením neúspešná. 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, má sa vylúčiť gravidita.

Ak po liečbe Apregom pacientka otehotnie, má sa zvážiť možnosť ektoptickej gravidity.

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

Levonorgestrel sa neodporúča užívať u pacientok s ťažkou hepatálnou dysfunkciou.

Ťažké malabsorpčné syndrómy, ako je napr. Crohnova choroba, môžu znížiť účinnosť Apregu.

Po užití Apregu je menštruačné krvácanie zvyčajne normálne a objavuje sa v očakávanom čase. Niekedy sa môže objaviť o niekoľko dní skôr alebo neskôr ako je očakávané. Ženám sa má odporučiť aby kontaktovali svojho lekára a na základe lekárskeho vyšetrenia začali používať pravidelnú kontraktívnu alebo upravili jej metódu. V prípade, že sa počas najbližšej prestávky v užívaní pravidelnej hormonálnej kontraktívnej po užití levonorgestrelu nedostaví menštruačné krvácanie, treba vylúčiť graviditu.

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

Obmedzené a nepresvedčivé údaje naznačujú, že účinnosť Apregu sa môže znižovať so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou alebo zvyšujúcim sa indexom telesnej hmotnosti (body mass index, BMI) (pozri časti 5.1 a 5.2). Všetky ženy majú užiť núdzovú antikoncepciu, akonáhle je to možné po nechránenom pohlavnom styku, bez ohľadu na telesnú hmotnosť ženy alebo BMI.

Apreg nie je taký účinný ako konvenčné kontraktívne metódy a je vhodný iba ako urgentné riešenie. Ženám, ktoré opakovane užívajú postkoitálne kontraktíva, sa má poradiť, aby zvážili dlhodobé metódy kontraktívnej.

Použitie postkoitálneho kontraktíva nenahrádza nevyhnutné opatrenia voči pohlavne prenosným chorobám.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Súčasné užívanie induktorov pečenečných enzýmov urýchľuje metabolizmus levonorgestrelu, hlavne enzýmových induktorov CYP3A4. Zistilo sa, že súčasné 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 griseofulvín.

U žien, ktoré používali počas posledných 4 týždňov lieky indukujúce enzýmy a potrebujú postkoitálne kontraktívum, sa má zvážiť použitie nehormonálneho postkoitálneho kontraktíva (napr. intrauterinného telieska s meďou). Užitie dvojitej dávky levonorgestrelu (t.j. 3 000 mikrogramov v priebehu 72 hodín po nechránenom pohlavnom styku) je možnosťou voľby pre ženy, ktoré nemôžu alebo nechcú použiť intrauterinné teliesko s meďou, hoci sa táto špecifická kombinácia (dvojitá dávka levonorgestrelu počas súčasného 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

Apreg sa nemá podávať tehotným ženám. Nepreruší graviditu.

V prípade pokračujúceho tehotenstva dostupné 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 dojčaťa levonorgestrelom možno znížiť, ak dojčiaca žena užije tabletu ihneď po dojčení a po podaní Apregu dojčenie 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 obdobia plodnosti. Aj keď z dlhodobého hľadiska nie sú k dispozícii žiadne údaje o fertilitate, po liečbe Apregom sa očakáva rýchly návrat fertility, a preto je potrebné pokračovať v pravidelnej antikoncepcii alebo začať s jej užívaním čo najskôr po užití postkoitálneho kontraktíva obsahujúceho levonorgestrel.

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 v dolnej časti brucha	Hnačka Vracanie
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Krvácanie nesúvisiace s menštruáciou*	Meškanie menštruácie viac ako 7 dní** Nepravidelná menštruácia Napätie v prsníkoch
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 dňa.

**Ak sa nástup nasledujúcej menštruácie oneskorí o viac ako 5 dní, má sa vylúčiť možná 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 ($< 1/10\ 000$): panvová bolesť, 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 vynechania lieku. 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

Presný mechanizmus účinku Apregu nie je známy. 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. Apreg nie je účinný, pokiaľ sa proces implantácie už začal.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Miera gravidity bola 1,1 % (11/976) v klinickej štúdií (Lancet 1998; 352: 428-433), kde sa 750 mikrogramov levonorgestrelu užilo ako dve 750-mikrogramové dávky v 12-hodinovom intervale. Zdá sa, že miera gravidity stúpa s časom začiatku liečby po pohlavnom styku (0,4 % [2/450] do 24 hodín, 1,2 % [4/338] počas 25-48 hodín, 2,7 % [5/187], ak sa začalo medzi 49 a 72 hodinami).

Výsledky randomizovanej, dvojito zaslepenej klinickej štúdie uskutočnenej v roku 2001 (Lancet 2002; 360: 1803-1810) preukázali 1,34 %-nú (16/1 198) mieru gravidity pri podaní jednotlivej dávky 1 500 mikrogramov levonorgestrelu / dvoch 750-mikrogramových dávok levonorgestrelu užitých v rovnaký čas (užité do 72 hodín po nechránenom pohlavnom styku) v porovnaní s 1,69 % (20/11 832), keď sa dve 750-mikrogramové dávky levonorgestrelu užili s 12 hodinovým odstupom. Medzi ženami, ktoré užili levonorgestrel tretí alebo štvrtý deň po nechránenom pohlavnom styku, nebol rozdiel medzi mierami gravidity ($p > 0,2$).

Meta-analýza troch štúdií WHO (Von Hertzen a kol., 1998 a 2002; Dada a kol., 2010) ukázala, že miera gravidity pri levonorgestrel je 1,01 % (59/5 863) (v porovnaní s očakávanou mierou gravidity približne 8 % pri absencii núdzovej antikoncepcie).

Existujú obmedzené a nepresvedčivé údaje o účinku vysokej 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 telesnou hmotnosťou alebo BMI pozorovala znížená antikoncepčná účinnosť (Tabuľka 2). Obidve meta-analýzy vylúčili požitie 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 kol., 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 spoľahlivosti	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 spoľahlivosti	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 prípadov použitia tabliet s levonorgestrelom ako núdzovej antikoncepcie sedem žien otehotnelo, čo viedlo k celkovej miere zlyhania 2,3 %. Miera zlyhania u žien mladších ako 18 rokov (2,6 % alebo 4/153) bola porovnateľná s mierou zlyhania u žien vo veku 18 rokov a viac (2,0 % alebo 3/152).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Perorálne podaný levonorgestrel sa rýchlo a skoro úplne absorbuje.

Absolútna biologická dostupnosť levonorgestrelu je skoro 100 % podanej dávky.

Výsledky farmakokinetickej štúdie vykonanej u 16 zdravých žien ukázali, že po užití jednej tablety Apregu 1,5 mg sa zistili najvyššie sérové hladiny levonorgestrelu 18,5 ng/ml za 2 hodiny.

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 hydroxyluje 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 sérových hladín klesala koncentrácia levonorgestrelu s priemerným polčasom eliminácie približne 26 hodín.

Levonorgestrel sa nevylučuje v nezmenenej forme, ale vo forme metabolitov. 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 štúdií 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

Experimentálne štúdie 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 a karcinogenity okrem informácií uvedených v ostatných častiach tohto 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 z PVC/PVDC/Aluminium.

Každá škatuľka obsahuje jeden blister s jednou 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 REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

17/0090/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 06. marca 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. marca 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2022