

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Afternor 1,5 mg tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

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.

Tableta Afternor 1,5 mg 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, určené na núdzové použitie do 72 hodín po nechránenom pohlavnom styku alebo po zlyhaní kontraceptívnej metódy.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

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 užívali lieky indukujúce enzýmy počas posledných 4 týždňov a potrebujú núdzovú antikoncepciu, sa odporúča užiť nehormonálne EC (emergency contraceptives, urgentné kontraceptíva), t.j. Cu-IUD (intrauterinné teliesko s meďou) alebo užiť dvojitú dávku levonorgestrelu (t.j. 2 tablety užitú naraz) pre tie ženy, ktoré nemôžu alebo nechcú použiť Cu-IUD (intrauterinné teliesko s meďou) (pozri časť 4.5).

Afternor 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, spermicíd alebo cervikálny pesar) až do začiatku nasledujúceho menštruačného krvácania. Užitie Afternoru nie je kontraindikáciou pre pokračovanie v pravidelnej hormonálnej kontracepcii.

*Pediatrická populácia:*

Neexistuje žiadne relevantné použitie Afternoru u detí pred pubertou v indikácii núdzovej antikoncepcie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo 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 nahrádzať 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, môže v priebehu daného menštruačného cyklu dôjsť k otehotneniu. Preto liečba Afternorom 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, musí sa vylúčiť gravidita.

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

Absolútne riziko ektoptickej gravidity je pravdepodobne nízke, keďže Afternor zabraňuje ovulácii a oplodneniu. Ektopická gravidita môže pretrvávajúť aj napriek výskytu uterinného krvácania.

Preto sa Afternor neodporúča u pacientiek rizikom ektoptickej gravidity (salpingitída alebo ektopická gravidita v anamnéze).

Afternor sa neodporúča užívať u pacientiek s ťažkou hepatálnou dysfunkciou.

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

Po užití levonorgestrelu je menštruačné krvácanie zvyčajne normálne a objavuje sa v očakávanom čase. Niekedy sa môže objaviť o niekoľko dní skôr alebo neskôr ako sa očakávalo. Na základe lekárskeho vyšetrenia sa ženám odporúča začať používať pravidelnú kontracepciu alebo upraviť jej metódu. V prípade, že sa pri najbližšej prestávke v užívaní pravidelnej hormonálnej kontracepcie 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 lieku Afternor sa môže znižovať s rastúcou telesnou hmotnosťou alebo zvyšujúcim sa indexom telesnej hmotnosti (BMI) (pozri časť 5.1). Všetky ženy majú užiť núdzovú antikoncepciu, akonáhle je to možné po nechránenom pohlavnom styku, bez ohľadu na telesnú hmotnosť ženy alebo BMI.

Afternor nie je taký účinný ako konvenčné pravidelné kontraceptívne metódy a je vhodný iba pre urgentné riešenie. Ženám, ktoré opakovane podstupujú cykly núdzovej antikoncepcie, sa má poradiť, aby zvážili dlhodobé metódy kontracepcie.

Použitie postkoitálneho kontraceptíva nenahrádza nevyhnutné opatrenia voči pohlavne prenosným chorobám.

### **Afternor obsahuje laktózu a sodík**

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

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Súčasné užívanie induktorov pečeneých enzýmov urýchľuje metabolizmus levonorgestrelu, hlavne induktory enzýmov CYP3A4. Bolo zistené, že súbežné podávanie efavirenzu znižuje plazmatickú koncentráciu 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 v posledných 4 týždňoch užívali lieky indukujúce enzýmy a potrebujú núdzovú antikoncepciu, sa má zvážiť použitie nehormonálnej núdzovej antikoncepcie (t.j. intrauterinného telieska s meďou). Použitie dvojitej dávky levonorgestrelu (t.j. 3000 mikrogramov do 72 hodín po nechránenom pohlavnom styku) je možnosťou voľby pre ženy, ktoré nemôžu alebo nechcú použiť intrauterinné teliesko s meďou, aj keď táto špecifická kombinácia (dvojitá dávka levonorgestrelu pri súčasnom užití enzýmového induktora) sa neskúmala.

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

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Levonorgestrel sa nemá podávať tehotným ženám. Nepreuší 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 levonorgestrelom 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 môže viesť k modifikovaniu obdobia fertility. Avšak z dlhodobého hľadiska nie sú k dispozícii žiadne údaje o fertilitate, preto po užití levonorgestrelu sa očakáva rýchly návrat k plodnosti, a preto je potrebné pokračovať v antikoncepcii alebo začať s ňou čo najskôr po užití levonorgestrelu EC.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Najčastejším 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 podbrušku	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 času.

\*\*Ak sa oneskorí nástup menštruácie 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 ( $< 1/10\ 000$ ): bolesti v bruchu

*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 požití 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:

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. Levonogestrel nie je účinný, pokiaľ sa proces implantácie už začal.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Výsledky randomizovanej, dvojito zaslepanej klinickej štúdie uskutočnenej v roku 1998, 2001 a 2010 ukázali, že 1 500 mg levonorgestrelu (užitých v priebehu 72 hodín po nechránenom pohlavnom styku) zabránilo 85 %, 84 %, 97 % očakávaných tehotenstiev.

Miera gravidity (počet pozorovaných tehotenstiev u žien užívajúcich EC/celkový počet žien užívajúcich EC) bola 1,1 %, 1,34 % a 0,32 %. Zdá sa, že miera zabránenej frakcie a gravidity sa zvyšuje s časom začiatku liečby po nechránenom pohlavnom styku, najvyššia účinnosť sa dosahuje, keď sa EC užije do 24 hodín po pohlavnom styku. Zdá sa, že účinnosť klesá s predlžujúcim sa časom od nechráneného pohlavného styku.

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

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

	<b>Dávka levonorgestrel u</b>	<b>Oneskorenie liečby v dňoch</b>	<b>Zabránená frakcia (95 % CI)*</b>	<b>Miera tehotenstva</b>
Von Hertzen, 1998	0,75 mg (dve dávky s odstupom 12 hodín)	1 deň ( $\leq$ 24 hod.)	95%	0,4%
		2 dni (24 -48 hod.)	85%	1,2%
		3 dni (49-72 hod.)	58%	2,7%
		všetky ženy	85%	1,1%
Von Hertzen, 2002	1,5 mg (jednotlivá dávka)	1-3 dni	84%	1,34%
	0,75 mg (dve dávky použité spolu)	1-3 dni	79%	1,69%
Dada, 2010	1,5 mg (jednotlivá dávka)	1-3 dni	96,7%	0,40%
	0,75 mg (dve dávky použité spolu)	1-3 dni	97,4%	0,32%
Meta-analýza troch štúdií WHO		-	-	1,01%

\*CI: interval spoľahlivosti (v porovnaní s očakávanou mierou tehotenstva približne 8 % pri absencii núdzovej antikoncepcie)

K dispozícii sú obmedzené a nepresvedčivé údaje o účinku nadmernej telesnej hmotnosti/vysokého BMI na účinnosť antikoncepcie. V troch WHO štúdiách nebol pozorovaný žiadna tendencia k zníženiu účinnosti s rastúcou telesnou hmotnosťou/BMI (pozri tabuľku 2), zatiaľ čo v dvoch ďalších štúdiách (Creinin et al., 2006 a Glasier et al., 2010) bola pozorovaná znížená antikoncepcná účinnosť so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou alebo BMI (tabuľka 3). Obe meta-analýzy vylúčili použitie antikoncepcie neskôr ako v priebehu 72 hodín po nechránenom pohlavnom styku (t.j. použitie levonorgestrelu mimo schválenej indikácie), ako aj ženy, ktoré mali viac nechránených pohlavných stykov. Pre farmakokinetické štúdie u obéznych žien pozri časť 5.2.

Tabuľka 2: Meta-analýza troch štúdií WHO (Von Hertzen a spol., 1998 a 2002; Dada a spol., 2010)

<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Podváha 0 - 18,5</b>	<b>Normálna telesná hmotnosť 18,5 – 25</b>	<b>Nadváha 25 - 30</b>	<b>Obezita ≥ 30</b>
<b>Celkový počet</b>	600	3952	1051	256
<b>Počet tehotenstiev</b>	11	39	6	3
<b>Pomer výskytu gravidít</b>	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%
<b>Interval spoľahlivosti</b>	0,92 – 3,26	0,70 – 1,35	0,21 – 1,24	0,24 – 3,39

Tabuľka 3: Meta-analýza štúdií Creinin a spol., 2006 a Glasier a spol., 2010

<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Podváha 0 - 18,5</b>	<b>Normálna telesná hmotnosť 18,5 - 25</b>	<b>Nadváha 25 - 30</b>	<b>Obezita ≥ 30</b>
<b>Celkový počet</b>	64	933	339	212
<b>Počet tehotenstiev</b>	1	9	8	11
<b>Pomer výskytu gravidít</b>	1,56%	0,96%	2,36%	5,19%
<b>Interval spoľahlivosti</b>	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 procedúr s levonorgestrelom núdzovými antikoncepčnými tabletami, 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 bola stanovená ako takmer 100 % podanej dávky.

Výsledky farmakokinetickej štúdie uskutočnenej so 16 zdravými ženami ukázali, že po požití jednej tablety Afternoru boli maximálne sérové hladiny levonorgestrelu 18,5 ng/ml zistené po 2 hodinách.

### Distribúcia

Levonorgestrel sa viaže na sérový albumín a globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG). Len asi 1,5 % z celkových sérových hladín je prítomných ako voľný steroid, ale 65 % sa špecificky viaže na SHBG.

Asi 0,1 % materskej dávky sa môže preniesť cez mlieko na dojčené dieťa.

#### Biotransformácia

Biotransformácia prebieha známymi metabolickými cestami steroidov, levonorgestrel je hydroxylovaný pečňovými enzýmami, hlavne CYP3A4, a jeho metabolity sa vylučujú po glukuronidácii 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 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 ( $BMI \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) (zníženie  $C_{max}$  a  $AUC_{0-24}$  o približne 50 %) v porovnaní so ženami s normálnym BMI (< 25 kg/m<sup>2</sup>) (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**

Pokusy s levonorgestrelom na zvieratách preukázali pri vysokých dávkach virilizáciu samičích plodov. Predklinické údaje neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí na základe konvenčných štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a potenciálu karcinogenity nad rámec informácií uvedených v ostatných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC).

## **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 špeciálne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PVDC/Al blister.

Papierová škatuľka obsahuje 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 REGISTRÁCII**

Adamed Czech Republic s.r.o.

Thámová 137/16

186 00 Praha 8 - Karlín

Česká republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

17/0106/14-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 18. marca 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. marca 2019

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2022