

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ramonna, 1500 mikrogramów, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 1500 mikrogramów lewonorgestrelu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 142,5 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Tabletki barwy prawie białej, płaska, o zaokrąglonych brzegach, o średnicy około 8 mm, z wytłoczonym napisem „G00” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja w przypadkach nagłych, do stosowania w ciągu 72 godzin po stosunku płciowym bez zastosowania skutecznego zabezpieczenia lub w przypadku niepowodzenia zastosowanej metody antykoncepcyjnej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jedną tabletkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe, najlepiej w ciągu 12 godzin i nie później niż po 72 godzinach po stosunku płciowym bez zastosowania skutecznego zabezpieczenia (patrz punkt 5.1).

Kobietom, które w ciągu ostatnich 4 tygodni stosowały produkty lecznicze indukujące enzymy i mają potrzebę zastosowania antykoncepcji w przypadkach nagłych po niezabezpieczonym stosunku płciowym, zaleca się zastosowanie niehormonalnej metody antykoncepcji w przypadkach nagłych, takiej jak system terapeutyczny domaciczny z zawartością miedzi (ang. copper intrauterine device - Cu-IUD) lub przyjęcie podwójnej dawki lewonorgestrelu (czyli 2 tabletki jednocześnie) przez kobiety, które nie mogą lub nie chcą korzystać z systemu terapeutycznego domacicznego z zawartością miedzi (patrz punkt 4.5).

Jeżeli w ciągu trzech godzin od przyjęcia tabletki wystąpią wymioty, należy natychmiast przyjąć jeszcze jedną tabletkę.

Produkt leczniczy Ramonna można stosować w dowolnym dniu cyklu miesięczkowego, pod warunkiem, że miesiączka nie jest opóźniona.

Po zastosowaniu antykoncepcji w przypadkach nagłych zaleca się stosowanie miejscowej metody barierowej (np. prezerwatywa, krążek dopochwowy, środki plemnikobójcze, kapturek naszyjkowy) do

momentu wystąpienia następnego krwawienia miesięczkowego. Zastosowanie lewonorgestrelu nie stanowi przeciwwskazania do dalszego stosowania regularnej antykoncepcji hormonalnej.

Dzieci i młodzież

Nie istnieje właściwe zastosowanie dla produktu leczniczego Ramonna u dzieci przed okresem dojrzewania we wskazaniu dotyczącym antykoncepcji w przypadkach nagłych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Antykoncepcja w przypadkach nagłych jest metodą do stosowania sporadycznego i w żadnym przypadku nie powinna zastępować innych, regularnie stosowanych metod antykoncepcji. Antykoncepcja w przypadkach nagłych nie zawsze zapobiega niepożądaney ciąży. Jeśli nie ma całkowitej pewności, co do dokładnego czasu odbycia niezabezpieczonego stosunku płciowego lub jeśli od niezabezpieczonego stosunku, który miał miejsce w tym samym cyklu miesięczkowym minęły ponad 72 godziny, może dojść do zapłodnienia. Dlatego zastosowanie lewonorgestrelu po drugim stosunku płciowym może nie być skuteczne w zapobieganiu ciąży. Jeżeli krwawienie miesięczkowe opóźnia się o więcej niż 5 dni lub w dniu spodziewanej miesiączki wystąpi nietypowe krwawienie albo istnieje jakiegokolwiek inne podejrzenie zajścia w ciążę, należy zbadać, czy pacjentka nie jest w ciąży.

Jeżeli pomimo zastosowania lewonorgestrelu stwierdzi się ciążę, należy uwzględnić możliwość wystąpienia ciąży pozamacicznej. Bez względu na ryzyko wystąpienia ciąży pozamacicznej jest prawdopodobnie małe, ponieważ lewonorgestrel zapobiega owulacji i zapłodnieniu. Ciąża pozamaciczna może się rozwijać pomimo występowania krwawień z macicy. Dlatego nie zaleca się stosowania lewonorgestrelu u pacjentek z ryzykiem wystąpienia ciąży pozamacicznej (zapalenie jajowodu lub ciąża pozamaciczna w wywiadzie).

Nie zaleca się stosowania lewonorgestrelu u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Ciężkie zespoły złego wchłaniania, takie jak w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna mogą zmniejszać skuteczność lewonorgestrelu.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Pacjentki, u których występuje dziedziczna nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy (typu Lapp) lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinny przyjmować tego produktu leczniczego.

Po zastosowaniu lewonorgestrelu krwawienia miesięczkowe są zwykle prawidłowe i występują w przewidzianym terminie. Niekiedy mogą one wystąpić o kilka dni wcześniej lub później. W takich przypadkach lekarz może zalecić rozpoczęcie stosowania lub zmianę regularnie stosowanej metody antykoncepcji. Jeśli po zastosowaniu lewonorgestrelu przez kobietę stosującą regularnie antykoncepcję hormonalną nie wystąpi krwawienie z odstawienia w kolejnym okresie przerwy w przyjmowaniu tabletek, należy zbadać czy pacjentka nie jest w ciąży.

Nie zaleca się powtórnego stosowania produktu leczniczego w jednym cyklu miesięczkowym ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń cyklu.

Ograniczone i niejednoznaczne dane wskazują, że skuteczność produktu leczniczego Ramonna może zmniejszać się ze wzrostem masy ciała lub wskaźnika masy ciała (BMI) (patrz punkty 5.1 i 5.2). U wszystkich kobiet antykoncepcję w przypadkach nagłych należy zastosować jak najszybciej po stosunku płciowym bez zabezpieczenia, niezależnie od masy ciała lub BMI kobiety.

Lewonorgestrel można stosować wyłącznie w przypadkach nagłych i nie jest tak skuteczny jak konwencjonalna regularna metoda antykoncepcji. Kobiety, które wielokrotnie zgłaszają się do lekarza w celu zastosowania antykoncepcji w przypadkach nagłych, należy zaproponować stosowanie długoterminowej metody antykoncepcji.

Stosowanie antykoncepcji w przypadkach nagłych nie zastępuje koniecznych środków ostrożności zapobiegających chorobom przenoszonym drogą płciową.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne przyjmowanie produktów leczniczych pobudzających enzymy wątrobowe, głównie indukujących enzym CYP3A4, przyspiesza metabolizm lewonorgestrelu. Podczas jednoczesnego stosowania efawirenu stwierdzono zmniejszenie stężenia lewonorgestrelu w osoczu (AUC) o około 50%.

Do produktów leczniczych, które prawdopodobnie mają podobną zdolność zmniejszania stężenia lewonorgestrelu w osoczu należą: barbiturany (w tym prymidon), fenytoina, karbamazepina, produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), ryfampicyna, rytonawir, ryfabutyna i gryzeofulwina.

Kobietom, które w czasie ostatnich 4 tygodni stosowały produkty lecznicze indukujące enzymy i mają potrzebę zastosowania antykoncepcji w przypadkach nagłych po niezabezpieczonym stosunku płciowym, zaleca się zastosowanie niehormonalnej metody antykoncepcji w przypadkach nagłych (np. system terapeutyczny domaciczny z zawartością miedzi). Przyjęcie podwójnej dawki lewonorgestrelu (t.j. 3000 mikrogramów w ciągu 72 godzin po niezabezpieczonym stosunku płciowym) to propozycja dla kobiet, które nie mogą lub nie chcą korzystać z systemu terapeutycznego domacicznego z zawartością miedzi, chociaż to konkretne skojarzenie (podwójna dawka lewonorgestrelu podczas jednoczesnego stosowania z induktorem enzymów) nie było badane.

Produkty lecznicze zawierające lewonorgestrel mogą zwiększać ryzyko działania toksycznego cyklosporyny ze względu na możliwość hamowania jej metabolizmu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Lewonorgestrelu nie należy podawać kobietom w ciąży. Produkt leczniczy nie powoduje przerwania istniejącej ciąży. Dane epidemiologiczne dotyczące kobiet ciężarnych są ograniczone i nie wskazują na występowanie działań niepożądanych dotyczących płodu. Brak jest jednak danych klinicznych dotyczących potencjalnych działań niepożądanych po zastosowaniu lewonorgestrelu w dawkach większych niż 1,5 mg (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Lewonorgestrel przenika do mleka matki. Potencjalne narażenie niemowlęcia na lewonorgestrel można zmniejszyć, jeżeli karmiąca kobieta przyjmie tabletkę bezpośrednio po karmieniu i będzie unikała karmienia piersią przynajmniej przez 8 godzin po przyjęciu lewonorgestrelu.

Płodność

Lewonorgestrel, zwiększa możliwość zaburzeń cyklu, które mogą czasem prowadzić do wcześniejszej lub opóźnionej owulacji. Zmiany te mogą wpływać na płodność, jednak nie ma długoterminowych danych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzano badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były nudności.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA 17.0	Częstość występowania działań niepożądanych	
	Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, bóle podbrzusza	biegunka, wymioty
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	krwawienie niezwiązane z miesiączką*	opóźnienie miesiączki o ponad 7 dni**, nieregularne krwawienia miesiączkowe, tkliwość piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uczucie zmęczenia	

*Mogą wystąpić przemijające zaburzenia cyklu miesiączkowego, jednak u większości kobiet kolejne krwawienie miesiączkowe występuje w ciągu 5-7 dni od przewidywanego terminu.

**Jeśli kolejne krwawienie miesiączkowe opóźnia się o więcej niż 5 dni, należy zbadać czy pacjentka nie jest w ciąży.

Na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, dodatkowo zgłoszono następujące działania niepożądane:

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo rzadko (<1/10 000): ból brzucha.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko (<1/10 000): wysypka, pokrzywka, świąd.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko (<1/10 000): ból miednicy, bolesne miesiączki.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo rzadko (<1/10 000): obrzęk twarzy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, e-mail:

ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono ciężkich działań niepożądanych po przyjęciu dużych dawek doustnych środków antykoncepcyjnych. Przedawkowanie może spowodować nudności oraz może wystąpić krwawienie z odstawienia. Nie ma swoistego antidotum. Należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego, antykoncepcja w przypadkach nagłych
Kod ATC: G03AD01

Mechanizm działania

Dokładny mechanizm działania lewonorgestrelu jako środka antykoncepcyjnego do stosowania w przypadkach nagłych nie jest znany.

Uważa się, że lewonorgestrel stosowany zgodnie z zaleceniami działa głównie poprzez zapobieganie owulacji i zapłodnieniu, o ile stosunek płciowy miał miejsce w okresie przedowulacyjnym, kiedy prawdopodobieństwo zapłodnienia jest największe. Lewonorgestrel nie jest skuteczny, jeśli proces implantacji już się rozpoczął.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wyniki z randomizowanego, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby badania klinicznego wykonanego w 2001 roku (Lancet 2002; 360: 1803-1810) wskazują, że pojedyncza dawka 1500 mikrogramów lewonorgestrelu (przyjęta w ciągu 72 godzin od niezabezpieczonego stosunku) zapobiega ciąży w 84% (w porównaniu z 79% skuteczności w przypadku przyjęcia dwóch tabletek o mocy 750 mikrogramów z 12-godzinnym odstępem). Nie ma różnicy między współczynnikiem cięż w przypadku kobiet, które przyjmowały tabletki trzeciego lub czwartego dnia po niezabezpieczonym stosunku płciowym ($p > 0,2$).

Istnieją ograniczone i niejednoznaczne dane dotyczące wpływu wysokiej masy ciała i (lub) BMI na skuteczność antykoncepcyjną. W trzech badaniach przeprowadzonych przez WHO nie zaobserwowano tendencji do zmniejszenia skuteczności antykoncepcji wraz ze zwiększeniem masy ciała i (lub) BMI (tabela 1), podczas gdy w dwóch innych badaniach (Creinin i wsp., 2006 i Glasier i wsp., 2010) obserwowano zmniejszenie skuteczności antykoncepcji wraz ze wzrostem masy ciała lub BMI (tabela 2). W obu metaanalizach nie uwzględniono przypadków przyjęcia produktu leczniczego później niż 72 godziny po stosunku bez zabezpieczenia (tj. przypadków wykorzystania lewonorgestrelu poza wskazaniami leczniczymi) oraz przypadków, w których doszło do kolejnych stosunków płciowych bez zabezpieczenia (Dane dotyczące farmakokinetyki u kobiet otyłych, patrz punkt 5.2).

Tabela 1: Metaanaliza trzech badań przeprowadzonych przez WHO (Von Hertzen i wsp. , 1998 i 2002; Dada i wsp., 2010)

BMI (kg/m ²)	Niedowaga 0 - 18.5	Norma 18.5-25	Nadwaga 25-30	Otyłość ≥ 30
Ilość pacjentek	600	3952	1051	256
Ilość cięż	11	39	6	3
Odsetek cięż	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%
Przedział ufności	0,92 – 3,26	0,70 – 1,35	0,21 – 1,24	0,24 – 3,39

Tabela 2: Metaanaliza badań przeprowadzonych przez Creinin i wsp. , 2006 i Glasier i wsp. , 2010

BMI (kg/m ²)	Niedowaga 0 - 18.5	Norma 18.5-25	Nadwaga 25-30	Otyłość ≥ 30
Ilość pacjentek	64	933	339	212
Ilość cięż	1	9	8	11
Odsetek cięż	1,56%	0,96%	2,36%	5,19%
Przedział ufności	0,04 – 8,40	0,44 – 1,82	1,02 – 4,60	2,62 – 9,09

Lewonorgestrel stosowany zgodnie z zaleceniami nie wpływa znacząco na czynniki krzepnięcia krwi, na metabolizm lipidów i węglowodanów.

Dzieci i młodzież

W prospektywnym badaniu obserwacyjnym wykazano, że spośród 305 przypadków zastosowania antykoncepcji w przypadkach nagłych w postaci tabletek zawierających lewonorgestrel, siedem kobiet zaszło w ciążę, co odpowiadało ogólnemu współczynnikowi niepowodzeń wynoszącemu 2,3%.

Współczynnik niepowodzeń u kobiet w wieku poniżej 18 lat (2,6% lub 4/153) był porównywalny do współczynnika niepowodzeń u kobiet w wieku 18 lat i powyżej (2,0% lub 3/152).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym lewonorgestrel jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany.

Dystrybucja

Wyniki badania farmakokinetycznego przeprowadzonego z udziałem 16 zdrowych kobiet wskazują, że po przyjęciu pojedynczej dawki 1,5 mg lewonorgestrelu, maksymalne stężenie w surowicy krwi wynosi 18,5 ng/ml i występuje po 2 godzinach.

Po osiągnięciu maksymalnego stężenia w surowicy krwi stężenie lewonorgestrelu zmniejsza się. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 26 godzin.

Lewonorgestrel wiąże się z albuminami w surowicy i globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. sex hormone binding globulin - SHBG). Jedynie około 1,5% całkowitego stężenia lewonorgestrelu w surowicy krwi stanowi frakcja niezwiązana, natomiast 65% lewonorgestrelu swoiście wiąże się z SHBG. Bezwzględna biodostępność lewonorgestrelu określono jako prawie 100% podanej dawki. Około 0,1% dawki może przenikać do niemowlęcia za pośrednictwem mleka.

Metabolizm

Przebieg biotransformacji lewonorgestrelu jest typowy dla metabolizmu steroidów. Lewonorgestrel ulega hydroksylacji przez enzymy wątrobowe, głównie przez CYP3A4, a jego metabolity są wydalane po uprzednim sprzęganiu z kwasem glukuronowym w wątrobie za pomocą glukuronidaz (patrz punkt 4.5). Nie są znane żadne czynne farmakologicznie metabolity.

Eliminacja

Lewonorgestrel nie jest wydalany w postaci niezmienionej, tylko w postaci metabolitów. Metabolity lewonorgestrelu wydalane są w prawie równych ilościach z moczem i z kałem.

Farmakokinetyka u kobiet otyłych

Badanie farmakokinetyczne wykazało, że stężenie lewonorgestrelu u kobiet otyłych (BMI \geq 30 kg/m²) jest zmniejszone (zmniejszenie C_{max} i AUC₀₋₂₄ o około 50%) w porównaniu z kobietami z prawidłowym BMI (<25 kg/m²) (Praditpan i wsp., 2017). W innym badaniu odnotowano także zmniejszenie C_{max} lewonorgestrelu o około 50% u kobiet otyłych w porównaniu z kobietami o prawidłowym BMI, podczas gdy podwojenie dawki (3 mg) u otyłych kobiet wydawało się zapewniać stężenia w osoczu podobne do obserwowanych u zdrowych kobiet otrzymujących 1,5 mg lewonorgestrelu. (Edelman i wsp., 2016). Znaczenie kliniczne tych danych jest niejasne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przeprowadzone na zwierzętach wskazują na wirylizację płodów płci żeńskiej po zastosowaniu dużych dawek lewonorgestrelu.

Dane niekliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa farmakologii, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego nie wskazują na istnienie szczególnego ryzyka dla ludzi, poza informacjami zawartymi w innych punktach charakterystyki produktu leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia ziemniaczana
Skrobia kukurydziana
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Magnezu stearynian
Talk
Laktoza jednowodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jedna tabletki w blisterze z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5
05-825 Grodzisk Mazowiecki
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20088

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2012-05-11
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2018-05-08

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

21.11.2018