

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gravistat 125

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna obalená tableta obsahuje:

Ethinylestradiolum	0,050 mg
Levonorgestrelum	0,125 mg

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktosy (laktosa 31 mg), sacharosa, sirup tekuté glukosy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Obalené tablety.

Obalené tablety žluté barvy.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hormonální kontracepce pro ženy, které mají při užívání kombinovaného orálního kontraceptiva s obsahem ethinylestradiolu < 0,05 mg i po několika cyklech stále inter-menstruační krvácení, které netolerují.

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání

Perorální podání.

Jak užívat Gravistat 125

Při správném užívání kombinovaných orálních kontraceptiv se jejich selhání pohybuje okolo 1% za rok. Pokud dojde k zapomenutí užití tablety nebo se tablety užívají nesprávným způsobem, četnost selhání se může zvýšit.

Obalené tablety se užívají každý den přibližně ve stejnou dobu v pořadí naznačeném na blistru. Zapíjejí se tekutinou podle potřeby. První tableta se vyjme z políčka označeného příslušným dnem v týdnu. Užívá se jedna tableta denně 21 následujících dní. Užívání z nového balení začíná po sedmidenním intervalu bez užívání tablet. Během této doby obvykle dojde ke krvácení z vysazení, které se objeví zhruba za 2 - 3 dny po užití poslední tablety a nemusí být ještě ukončeno před zahájením užívání z dalšího balení.

Jak zahájit užívání přípravku Gravistat 125

- Nepředcházelo-li užívání hormonální kontracepce (v předchozím měsíci)

Užívání přípravku se zahájí první den přirozeného cyklu ženy (tzn. první den jejího menstruačního krvácení).

Zahájení užívání je možné i 2. až 5. den, ale v tomto případě je nutné během prvních 7 dní prvního cyklu použít navíc bariérovou metodu kontracepce.

- Přejít z jiného kombinovaného hormonálního kontraceptiva (kombinované orální kontraceptivum/COC, vaginální kroužek, transdermální náplast)

Žena by měla zahájit užívání přípravku Gravistat 125 nejlépe hned následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tableta obsahující léčivé látky) předchozího kombinovaného orálního kontraceptiva. Nejpozději však v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po období užívání placebo-tablet předchozího COC. V případě vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti by měla žena začít užívat Gravistat 125 nejlépe v den jejího odstranění a nejpozději v den, kdy by mělo dojít k její další aplikaci.

- Přejít z kontracepční metody obsahující pouze progestagen (minipilulka, injekce, implantát) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího progestagen (IUS)

Žena může být převedena z minipilulky kdykoliv (z implantátu nebo z IUS v den jeho vyjmutí, z injekce v den, kdy by měla být aplikována další injekce), ale ve všech těchto případech je třeba doporučit použití navíc po dobu prvních 7 dnů užívání tablet bariérovou metodu kontracepce.

- Užívání po potratu v prvním trimestru

Žena může zahájit užívání okamžitě. Pokud tak učiní, nepotřebuje další kontracepční opatření.

- Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru

Kojící ženy viz bod 4.6 (Fertilita, těhotenství a kojení)

Ženě je třeba doporučit, aby zahájila užívání mezi 21. až 28. dnem po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru. Pokud zahájí užívání později, je třeba doporučit, aby použila navíc bariérovou metodu kontracepce po dobu prvních 7 dnů užívání tablet. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, je třeba před zahájením užívání tablet vyloučit těhotenství nebo musí žena vyčkat na první menstruační krvácení.

Postup při vynechání tablet

Pokud se užití tablety opozdí o **méně než 12 hodin**, není kontracepční ochrana narušena. Žena musí užít tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí a další tabletu pak užije v obvyklou dobu. Je-li užití tablety opožděno o **více než 12 hodin**, kontracepční ochrana může být snížena. Další opatření se pak mohou řídit následujícími dvěma základními pravidly:

- 1) Užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na dobu delší než 7 dní.
- 2) K dosažení odpovídající suprese hypothalamo-hypofyzo-ovariální osy je třeba 7 dní nepřerušovaného užívání tablet.

V souladu s těmito pravidly lze v běžné praxi poskytnout následující doporučení:

- **1. týden**

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Navíc je třeba používat v následujících 7 dnech bariérovou metodu kontracepce jako například kondom. Pokud došlo v předchozích 7 dnech k pohlavnímu styku, je třeba uvážit možnost otěhotnění. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k pravidelnému intervalu bez užívání, tím větší je riziko otěhotnění.

- **2. týden**

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Pokud žena užívala tablety pravidelně po dobu 7 dnů před první vynechanou tabletou, další kontracepční opatření nejsou nutná. Není-li tomu tak, nebo vynechala-li žena více než 1 tabletu, je třeba doporučit zvláštní kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

- **3. týden**

Vzhledem k nadcházejícímu intervalu bez užívání tablet je velké nebezpečí snížení spolehlivosti kontracepce. Přesto však upravením schématu užívání lze předejít snížení kontracepční ochrany. Bude-li se pacientka řídit některým z následujících dvou možných postupů, není třeba používat další kontracepční opatření za předpokladu, že po dobu 7 dnů předcházejících vynechání první tablety užila všechny tablety správně. Není-li tomu tak, žena musí zvolit první z následujících dvou možností a použít navíc další kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

1. Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Užívání z následujícího balení pak zahájí okamžitě po využití předchozího, tzn. mezi baleními není žádná přestávka. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využití druhého balení, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo intermenstruačnímu krvácení.
2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání tablet ze stávajícího balení. Tím vznikne interval 7 dnů bez užívání tablet včetně dnů, kdy byly tablety vynechány a následuje užívání z dalšího balení.

Pokud žena zapomene užít tabletu a následně se nedostaví krvácení z vysazení v prvním normálním intervalu bez užívání tablet, je třeba zvážit možnost těhotenství.

Postup v případě gastrointestinálních obtíží

V případě závažnějších gastrointestinálních obtíží může být absorpce léčivých látek neúplná a musí být použita další kontracepční opatření.

Dojde-li během 3 - 4 hodin po užití tablety ke zvracení, je třeba se řídit pokyny pro případ vynechání tablet(y) uvedené v bodu 4.2 „Postup při vynechání tablet“. Nechce-li žena narušit obvyklé schéma užívání tablet, musí užít zvláštní tabletu z jiného balení.

Jak posunout nebo oddálit krvácení

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího balení přípravku Gravistat 125 bez obvyklé přestávky. Tak lze pokračovat podle potřeby až do využití druhého balení. Během této doby může žena pozorovat špinění nebo intermenstruační krvácení.

Po sedmidenním intervalu bez užívání tablet pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání přípravku.

Přeje-li si žena přesunout periodu na jiný den v týdnu, než na který vychází ve stávajícím schématu užívání, lze jí doporučit, aby zkrátila následující interval bez užívání tablet o tolik dnů, o kolik si přeje. Čím kratší bude interval, tím větší je riziko, že nedojde ke krvácení z vysazení, ale že bude docházet během užívání z následujícího balení k intermenstruačnímu krvácení a špinění (podobně jako při oddálení periody).

Zvláštní skupiny uživatelů

Pediatrická populace

Přípravek Gravistat 125 je indikován pro použití pouze po menarche.

Starší ženy

Neuplatňuje se. Přípravek Gravistat 125 není indikován po menopauze.

Ženy s poruchou funkce jater

Přípravek Gravistat 125 je kontraindikován u žen se závažným postižením jater. Viz také bod 4.3 Kontraindikace.

Ženy s poruchou funkce ledvin

Použití přípravku Gravistat 125 u žen s poruchou funkce ledvin nebylo sledováno. Dostupná data nenaznačují nutnost změny v užívání u této populace.

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná orální kontraceptiva (COC) nelze užívat, je-li u pacientky diagnostikován některý z dále uvedených stavů. Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání kombinovaného orálního kontraceptiva, užívání je třeba okamžitě ukončit.

- Přítomnost venózní nebo arteriální trombózy/tromboembolie (například hluboká venózní trombóza, pulmonální embolie, infarkt myokardu) nebo cerebrovaskulární příhody, nebo tyto stavy zjištěné a anamnéze.
- Prodromy trombózy současné nebo v anamnéze (např. tranzitorní ischemická choroba, angina pectoris).
- Diabetes mellitus s postižením cév.
- Migréna s fokálními neurologickými symptomy v anamnéze.
- Přítomnost závažných nebo mnohonásobných rizikových faktorů pro vznik venózní nebo arteriální trombózy (viz bod 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití).
- Těžké jaterní onemocnění právě probíhající nebo v anamnéze až do návratu hodnot jaterních funkcí k normálu.
- Existující jaterní tumory nebo jejich výskyt v anamnéze (benigní či maligní).
- Diagnostikovaný maligní nádor ovlivnitelný pohlavními steroidy (např. pohlavních orgánů nebo prsů) nebo podezření na něj.
- Vaginální krvácení s nediodagnostikovanou příčinou.
- Těhotenství prokázané nebo suspektní.
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Varování

Je-li přítomen některý se ze stavů nebo rizikových faktorů zmíněných níže, je třeba zvážit přínos kombinovaného orálního kontraceptiva (COC) ve srovnání s možným rizikem vyplývajícím z jeho užívání u každé ženy zvláště a tato rizika s ní prohodit dříve, než se rozhodne přípravek užívat. Dojde-li ke zhoršení, nové exacerbaci nebo prvnímu projevu některého z těchto stavů nebo rizikových faktorů během užívání, žena musí kontaktovat lékaře. Lékař pak musí rozhodnout, má-li být užívání přerušeno.

• **Cirkulační poruchy**

Epidemiologické studie ukázaly spojení užívání COC a zvýšeným rizikem arteriálních a venózních trombotických a tromboembolických onemocnění jako např. infarkt myokardu, mozková příhoda, hluboká venózní trombóza a pulmonální embolie. Tyto příhody se vyskytují vzácně.

Venózní tromboembolismus (VTE) manifestující se jako hluboká venózní trombóza a/nebo pulmonální embolie se může vyskytnout během užívání kteréhokoliv kombinovaného orálního kontraceptiva (COC). Zvýšené riziko VTE je nejvyšší během prvního roku, kdy žena poprvé začíná užívat COC, nebo kdy začne znovu užívat COC (stejně nebo jiné) po přestávce v užívání, která trvala alespoň jeden měsíc. Údaje z velké prospektivní 3-ramenné kohortové studie ukazují, že zvýšené riziko je přítomno převážně během prvních 3 měsíců.

Přibližný výskyt VTE u uživatelů orálních kontraceptiv s nízkou dávkou estrogenů (méně než 0,05 mg ethinylestradiolu) je 2 až 4x vyšší než u netěhotných žen, které orální kontraceptiva neužívají, ale zůstává nižší, než je riziko spojené s těhotenstvím a porodem. VTE může být život ohrožujícím stavem nebo může být fatální (v 1 – 2% případů).

U uživatelů COC obsahujících více než 50 mikrogramů ethinylestradiolu nelze vyloučit ještě další zvýšení rizika VTE.

Užívání přípravku Gravistat 125 s sebou nese vyšší riziko výskytu VTE než užívání kombinovaných přípravků obsahujících nižší dávku ethinylestradiolu.

Velmi vzácně byly u uživatelů kombinovaných orálních kontraceptiv zaznamenány trombózy v jiných krevních cévách, např. hepatálních, mesenterických, renálních, mozkových nebo retinálních vénách a arteriích.

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat: jednostranný otok dolní končetiny nebo podél průběhu žíly na dolní končetině, bolest nebo napětí v dolní končetině, které mohou být pocíťovány pouze při stožení nebo chůzi, zvýšenou teplotu postižené končetiny, červenou nebo bledou kůži na končetině.

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat: náhlou nebo nevysvětlitelnou dušnost nebo zrychlené dýchání, náhlý záchvat kašle s možným vykašláváním krve, ostrou bolest na hrudi, která se může zhoršovat při hlubokém dýchání, pocit úzkosti, točení hlavy způsobené světlem nebo závratě, rychlou nebo nepravidelnou akci srdce. Některé z těchto příznaků (např. dušnost nebo kašel) nejsou specifické a mohou být mylně vysvětleny jako příznaky častějších a méně závažných onemocnění (např. infekce dýchacího ústrojí).

Arteriální tromboembolické příhody mohou zahrnovat cerebrovaskulární příhodu, cévní okluzi nebo infarkt myokardu (IM). Příznaky cerebrovaskulární příhody mohou být: náhlá ztuhlost nebo slabost

obličej, horní nebo končetiny, zvláště postihující jednu stranu těla, náhlá zmatenost, poruchy řeči nebo porozumění, náhlá porucha zraku postihující jedno nebo obě oči, náhlé potíže při chůzi, závratě, náhlá ztráta rovnováhy nebo koordinace, náhlá, silná nebo dlouhotrvající bolest hlavy bez známé příčiny, ztráta vědomí nebo mdloby s křečemi nebo bez nich. Další známky cévní okluze mohou zahrnovat: náhlou bolest, otok a namodralou barvu končetiny, „akutní břicho“.

Příznaky infarktu myokardu (IM) zahrnují: bolest, nepříjemný pocit, tlak, tíhu, pocit mačkání nebo plnosti na hrudníku, končetině nebo za hrudní kostí; nepříjemný pocit šířící se do zad, čelisti, krku, paže, břicha; plnost, poruchy zažívání, pocit dušení; pocení, nevolnost, zvracení nebo závrať; extrémní slabost, úzkost nebo dušnost; rychlou nebo nepravidelnou akci srdeční.

Arteriální tromboembolické příhody mohou být život ohrožujícím stavem nebo mohou být i fatální.

U žen, které vykazují kombinaci rizikových faktorů nebo mají významně vysoký individuální faktor, je třeba vzít v úvahu možnost synergického působení. Toto zvýšené riziko může být vyšší, než prosté kumulativní riziko zjištěných faktorů. V případě negativního výsledku hodnocení poměru rizika a prospěchu by COC nemělo být předepsáno (viz bod 4.3 Kontraindikace).

Riziko venózních nebo arteriálních trombotických/tromboembolických příhod nebo cerebrovaskulární příhody u uživatelék COC zvyšuje:

- věk
- obezita (body mass index nad 30 kg/m²)
- pozitivní rodinná anamnéza (např. venózní a arteriální tromboembolismus u sourozenců a rodičů v relativně mladém věku). Je-li podezření na hereditární predispozici, je třeba, aby ženu vyšetřil specialista dříve, než bude rozhodnuto o užívání kombinovaných orálních kontraceptiv.
- delší imobilizace, velký chirurgický výkon, jakýkoliv chirurgický výkon na nohou, vážnější úraz. V těchto situacích je vhodné přerušit užívání kombinovaných orálních kontraceptiv (jedná-li se o plánovanou operaci alespoň čtyři týdny předem) a užívání znovu zahájit až dva týdny po kompletní remobilizaci.
- kouření (silnější kouření a vyšší věk riziko dále zvyšují zvláště u žen nad 35 let)
- dyslipoproteinémie
- hypertenze
- migréna
- valvulární srdeční vada
- atriální fibrilace

Na to, zda mohou mít varikózní žíly nebo superficiální tromboflebitida úlohu při vzniku venózní tromboembolie, neexistuje jednotný názor.

V období šestinedělí třeba uvážit zvýšené riziko tromboembolismu (viz bod 4.6 „Těhotenství a kojení“).

Mezi další onemocnění, která jsou spojena s cirkulačními nežádoucími účinky, patří diabetes mellitus, systémový lupus erythematoses, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie.

Zvýšení frekvence nebo závažnosti záchvatů migrény během užívání kombinovaných orálních kontraceptiv (může se jednat o prodrom cerebrovaskulární příhody) může být důvodem k okamžitému přerušování užívání kombinovaných orálních kontraceptiv.

Biochemické faktory, které mohou ukazovat na vrozené nebo získané predispozice ke vzniku trombózy v tepnách nebo žilách zahrnují aktivovaný protein C rezistenci (APC rezistence), hyperhomocystinémii, nedostatek antitrombinu III, nedostatek C proteinu nebo S proteinu, a protifosfolipidové protilátky (antikardiolipin protilátky, lupus antikoagulant).

Při hodnocení poměru prospěch/riziko by měl lékař vzít v úvahu, že adekvátní léčba uvedených stavů, může snížit riziko spojené se vznikem trombózy, a že riziko spojené s těhotenstvím je vyšší než riziko spojené s užíváním nízkodávkovaných (<0,05 mg ethinylestradiolu) kombinovaných orálních kontraceptiv.

- **Nádory**

Nejdůležitějším rizikovým faktorem pro vznik karcinomu děložního hrdla je perzistující infekce lidským papilloma virem (HPV). V některých epidemiologických studiích bylo zaznamenáno, že dlouhodobé užívání kombinovaných orálních kontraceptiv může dále přispívat k tomuto zvýšenému riziku karcinomu děložního hrdla, dosud však stále pokračují spory o tom, do jaké míry lze tento výsledek vztahovat i k dalším doprovodným faktorům jako je cervikální screening a sexuální chování, včetně používání bariérové kontracepce.

Meta-analýza z 54 epidemiologických studií hovoří o lehce zvýšeném relativním riziku (RR = 1,24) diagnózy karcinomu prsu v průběhu užívání kombinovaných orálních kontraceptiv (COC). Toto zvýšené riziko postupně klesá během 10 let po ukončení užívání COC. Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je vzácný u žen do 40 let, zvýšení počtu diagnostikovaných karcinomů prsu u současných a dřívějších uživatelek COC je malé ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu. Tyto studie neposkytují důkaz kauzality. Příčinou pozorovaného zvýšení rizika karcinomu prsu u uživatelek COC může být časnější diagnóza, biologický účinek COC nebo kombinace obojího. Karcinom prsu diagnostikovaný u uživatelek bývá klinicky méně pokročilý než u žen, které kombinovaná orální kontraceptiva nikdy neužívaly.

Ve vzácných případech byly u uživatelek COC diagnostikovány benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. Ojedinele byly tyto tumory příčinou život ohrožujícího nitrobršíšního krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbršíšku, zvětšení jater nebo známky nitrobršíšního krvácení u ženy užívající COC, je třeba vzít při diferenciální diagnóze v úvahu možnost hepatálního tumoru.

Maligní nádory mohou způsobit život ohrožující stav nebo dokonce končit fatálně.

- **Ostatní stavy**

U žen, které trpí hypertriglyceridemií, nebo které mají toto onemocnění v rodinné anamnéze, může být v průběhu užívání kombinovaných orálních kontraceptiv zvýšené riziko pankreatitidy.

Přestože bylo u mnoha žen užívajících kombinovaná orální kontraceptiva (COC) zaznamenáno lehké zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. Pokud se však vyvine přetrvávající klinicky významná hypertenze v průběhu užívání COC, je oprávněně přerušeno užívání COC a zahájeno léčení hypertenze. Uzná-li lékař za vhodné, lze kombinované orální kontraceptivum opět nasadit po dosažení normálních hodnot krevního tlaku antihypertenzní léčbou.

O zhoršení nebo prvním projevu následujících stavů se hovoří v souvislosti s těhotenstvím nebo s užíváním COC, ale průkaz souvislosti s užíváním COC je nepřesvědčivý: žloutenka a/nebo svědění související s cholestázou, tvorba žlučových kamenů, porfyrie, systémový lupus erytematodes, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

U žen s hereditárním angioedémem mohou exogenní estrogény indukovat nebo exacerbovat příznaky angioedému.

Přerušování užívání COC může být nevyhnutelné při akutních a chronických poruchách jaterních funkcí na dobu, než se ukazatelé jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám. Také recidiva cholestatické žloutenky a/nebo svědění související s cholestázou, které se poprvé objevily v těhotenství nebo během dřívějšího užívání pohlavních steroidů, si mohou vynutit přerušování užívání COC.

Přestože COC mohou mít vliv na periferní rezistenci na inzulín a na glukózovou toleranci, neexistuje důkaz, že je nutné u diabetiček užívajících nízkodávkovanou COC (obsahující <0,05 mg ethinylestradiolu) měnit terapeutický režim. V každém případě však diabetičky užívající COC musí být pečlivě sledovány.

Při užívání COC bylo popsáno zhoršení Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy.

Někdy se může objevit chloasma a to zvláště u žen, které mají v anamnéze chloasma gravidarum. Ženy, které mají dispozici ke vzniku chloasmat, by se měly během užívání COC vyhnout slunění a expozici ultrafialovému záření.

Každá obalená tableta tohoto přípravku obsahuje 31 mg laktosy. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, Lappovým deficitem laktázy nebo malabsorbci glukózy nebo galaktózy, které jsou na bezlaktózové dietě, by měly toto množství vzít v úvahu.

Lékařské vyšetření/sledování

Před prvním nebo opakovaným zahájením užívání přípravku Gravistat 125 je třeba sepsat s pacientkou kompletní anamnézu (včetně rodinné) s ohledem na kontraindikace (viz 4.3) a upozornění (viz 4.4) a provést celkové lékařské vyšetření. Pravidelné opakování lékařského vyšetření a hodnocení je důležité, protože kontraindikace nebo rizikové faktory se někdy mohou poprvé objevit až během užívání COC. Frekvence a povaha těchto vyšetření by měly být založeny na obecných zvyklostech v klinické praxi a individuálně přizpůsobeny každé ženě, ale vždy by vyšetření mělo zahrnovat měření krevního tlaku, vyšetření prsů, břicha a pánevních orgánů a provedení cervikální cytologie.

Ženy je třeba upozornit, že je orální kontraceptiva nechrání před HIV infekcí (AIDS) ani dalšími pohlavně přenosnými chorobami.

Snížení účinnosti

Účinnost kombinovaných orálních kontraceptiv může být snížena, je-li vynecháno užití tablety (bod 4.2), dojde-li ke gastrointestinálním poruchám (bod 4.2), nebo jsou-li užívány současně další léky (bod 4.5).

Snížení kontroly cyklu

Při užívání kteréhokoliv kombinovaného orálního kontraceptiva se může objevit nepravidelné krvácení (špinění nebo krvácení z průniku), a to především během prvních měsíců užívání. Z toho důvodu má hledání příčiny nepravidelného krvácení smysl až po adaptačním intervalu přibližně tří cyklů.

Pokud nepravidelné krvácení pokračuje nebo se objeví po období pravidelných cyklů, pak je třeba uvážit možnost nehormonální příčiny a provést odpovídající diagnostické kroky k vyloučení malignity nebo těhotenství. Mohou zahrnovat i kyretáž.

U některých žen nemusí dojít během intervalu bez užívání tablet ke krvácení z vysazení. Je-li kombinované orální kontraceptivum (COC) užíváno podle pokynů popsaných v bodu 4.2, je nepravděpodobné, že je žena těhotná. Pokud však COC nebylo užíváno před prvním vynechaným krvácením pravidelně, nebo nedošlo-li ke krvácení z vysazení dvakrát po sobě, je třeba před dalším užíváním COC vyloučit těhotenství.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

- Vliv jiných léčivých přípravků na přípravek Gravistat 125

Interakce mezi orálními kontraceptivy a jinými léky, které indukují jaterní enzymy, mohou mít za následek zvýšenou clearance pohlavních hormonů a mohou vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání kontracepce.

Ženy, které se léčí některým z těchto léků, by měly přechodně používat navíc bariérovou kontracepční metodu nebo použít jinou metodu kontracepce. Bariérová metoda by měla být používána po dobu léčby souběžně podávaným lékem a dalších 28 dní po ukončení léčby. Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího balení, pak by další balení COC mělo být načato bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

Látky zvyšující clearance COC (snižují účinnost COC enzymovou indukcí) například: fenytoin, barbituráty, primidon, karbamazepin, rifampicin, a zřejmě také oxkarbazepin, topiramát, felbamát, griseofulvin a přípravky obsahující třezalku tečkovanou).

Látky s různým účinkem na clearance COC

Při současném podávání s COC, mnoho inhibitorů HIV/HCV proteázy a nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy může snižovat nebo zvyšovat plazmatickou koncentraci estrogenu a progestinu. Tyto změny mohou být v některých případech klinicky významné.

Troleandomycin může během současného podávání spolu s kombinovanými orálními kontraceptivy zvýšit riziko intrahepatální cholestázy.

Látky snižující clearance COC (enzymové inhibitory)

Silné a střední inhibitory CYP3A4 jako azolová antimykotika (např. itraconazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolidy (např. klarithromycin, erythromycin), diltiazem a grapefruitový džus mohou zvýšit plazmatickou koncentraci estrogenu nebo progestinu nebo obou hormonů.

Prokázalo se, že etorikoxib v dávkách 60 až 120 mg denně zvyšuje plasmatickou koncentraci ethinylestradiolu 1,4 až 1,6krát, zejména, je-li užíván současně s kombinovanými hormonálními kontraceptivy obsahujícími 0,035 mg ethinylestradiolu.

- Vliv COC na jiné léčivé přípravky

Orální kontraceptiva mohou interferovat s metabolismem některých jiných léků. Tudiž jejich plasmatické a tkáňové koncentrace mohou být buď zvýšeny (např. cyklosporin) nebo sníženy (např. lamotrigin).

In vitro je ethinylestradiol reverzibilní inhibitor CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 a pevně vázaný inhibitor CYP3A4/5, CYP2C8, a CYP2J2. V klinických studiích podávání hormonálního kontraceptiva obsahujícího ethinylestradiol nevedlo k žádnému nebo jen mírnému vzestupu plasmatické koncentrace substrátů CYP3A4 (např. midazolamu) zatímco plasmatické koncentrace substrátů CYP1A2 se mohou zvýšit mírně (např. theofylin) nebo středně (např. melatonin a tizanidin).

Poznámka: měly by být konzultovány odborné informace k doprovodné léčbě, aby byly zjištěny možné interakce.

Jiné formy interakce

- Laboratorní vyšetření

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plasmatických hladin proteinů (vazebných) např. corticosteroid binding globulin a lipid/lipoproteinové frakce, parametry metabolismu uhlovodanů a parametry koagulace a fibrinolýzy. Změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Gravistat 125 nesmí být užíván v těhotenství. Pokud je těhotenství zjištěno během užívání přípravku Gravistat 125, užívání musí být okamžitě ukončeno. Rozsáhlé epidemiologické studie nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím kombinovanou orální kontraceptiva před otěhotněním, ani teratogenní vliv kombinovaných orálních kontraceptiv nedopatřením užívaných v časném těhotenství.

Kojení

Laktace může být ovlivněna kombinovanými orálními kontraceptivy, která mohou snižovat množství a měnit složení mateřského mléka. Malé množství kontracepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů může být vylučováno do mléka. Z tohoto důvodu se užívání orálních kombinovaných kontraceptiv nedoporučuje, dokud matka dítě zcela neodstaví.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie sledující účinek na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. U uživatelů COC nebyl pozorován žádný vliv na schopnost řídit a používat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

4.8.1 Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky při užívání přípravku Gravistat 125 jsou nauzea, bolesti břicha, vzestup tělesné hmotnosti, bolest hlavy, depresivní nálada, změny nálady, bolest prsů, napětí prsů. Vyskytují se u $\geq 1\%$ uživatelů.

Závažnými nežádoucími účinky jsou arteriální a venózní tromboembolismus.

1.8.2 Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Časté	Méně časté	Vzácné	Frekvence neznámá
Oční poruchy			intolerance kontaktních čoček	
Gastrointestinální poruchy	nausea, bolest břicha	zvracení, průjem		
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita	
Abnormální klinické a laboratorní nálezy	zvýšení tělesné hmotnosti		snížení tělesné hmotnosti	
Poruchy metabolismu a výživy		zadržování tekutin		
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	migréna		
Psychiatrické poruchy	depresivní nálada, změny nálad	snížení libida	zvýšení libida	
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů	bolest prsů, napětí v prsech	zvětšení prsů	vaginální výtok sekrece z prsů	
Poruchy kůže a podkoží		vyrážka, kopřivka	erythema nodosum, erythema multiforme	
Cévní poruchy				Venózní a arteriální tromboembolické příhody**

*Pro výčet nežádoucích reakcí jsou použity nejvhodnější termíny dle MedDRA (verze 12.0). Synonyma nebo související stavy nejsou uvedeny, ale je třeba je brát také v úvahu.

**Frekvence odhadovaná na základě epidemiologických studií zahrnujících skupinu kombinovaných kontraceptiv.

„Venózní a arteriální tromboembolické příhody“ shrnují tyto lékařské jednotky:

Periferní hluboká venózní okluze, trombóza a embolie/plicní vaskulární okluze, trombóza, embolie a infarkt/infarkt myokardu/mozkový infarkt a cévní příhoda nespecifikovaná jako krvácivá.

4.8.3 Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky s velmi nízkou frekvencí nebo opožděným nástupem symptomů, které mají vztah ke skupině kombinovaných orálních kontraceptiv, jsou uvedeny níže (viz také „Kontraindikace“ a „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“).

Tumory

- U uživatelů perorální kontracepce je velmi mírně zvýšena frekvence rakoviny prsu. Protože rakovina prsu je vzácná u žen pod 40 let věku, počet případů navíc je malý ve vztahu k celkovému riziku rakoviny prsu. Kauzální vztah ke kombinovaným perorálním kontraceptivům není znám.
- Tumory jater (benigní a maligní)

Ostatní stavy

- Ženy s hypertriglyceridemií (zvýšené riziko pankreatitidy během užívání COC)
- Hypertenze
- Výskyt nebo zhoršení stavů, kde spojitost s COC není jasná: žloutenka a/nebo pruritus související s cholestázou, tvorba žlučových kamenů, porfýrie, systémový lupus erythematodes, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou
- U žen s vrozeným angioedémem mohou exogenní estrogény indukovat nebo exacerbovat symptomy angioedému
- Poruchy funkce jater
- změny glukózové tolerance nebo periferní inzulínové rezistence
- Crohnova choroba, ulcerózní kolitida
- Chloasma

Interakce

Krvácení z průniku a/nebo selhání kontracepce může být následkem interakcí jiných léků (enzymových induktorů) s orálními kontraceptivy (viz bod „Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce“).

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

Nebyly hlášeny žádné závažné zdravotní škodlivé účinky při předávkování. Příznaky, které se mohou objevit, jsou: nevolnost, zvracení a u mladých dívek slabé vaginální krvácení. Specifická antidota neexistují, je-li třeba, další léčba by měla být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hormonální kontraceptivum, ATC kód: G03AA (G03AA07)

Gravistat 125 je kombinované orální kontraceptivum (COC) obsahující ethinylestradiol a progestagen levonorgestrel.

Kontracepční účinek COC je založen na interakci různých faktorů, z nichž nejdůležitějšími jsou inhibice ovulace a změny cervikální sekrece.

Poregistrační studie bezpečnosti (PASS) ukázala, že frekvence VTE kolísá mezi 7 až 10 na 10000 žen/1 rok užívání při užívání nízké dávky estrogenu (méně než 50 mikrogramů ethinylestradiolu) v COC. Nejnovější data ukazují, že frekvence diagnózy VTE je přibližně 4,4 na 10000 žen/1 rok užívání u netěhotných žen, které neužívají COC a kolísá od 20 do 30 u těhotných žen nebo žen po porodu. U uživatelů COC obsahujících více než 50 mikrogramů ethinylestradiolu nelze vyloučit ještě další zvýšení rizika VTE.

Vedle negativních vlastností (viz Zvláštní upozornění a Nežádoucí účinky) mají COC kromě ochrany před otěhotněním i další pozitivní vlastnosti, které mohou mít vliv při rozhodování o metodě kontracepce.

Cyklus je více pravidelný, menstruace je méně bolestivá a krvácení je slabší, což má za následek snížení výskytu nedostatku železa. Kromě tohoto je prokázáno snížení rizika karcinomu endometria a vaječníků. Navíc COC s vyšší dávkou ethinylestradiolu (0,05 mg) mají vliv na snížení incidence ovariálních cyst, zánětlivých onemocnění v oblasti pánve, benigních onemocnění prsů a ektopických těhotenství.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

- *Ethinylestradiol*

Absorpce

Po orálním podání je ethinylestradiol rychle a kompletně absorbován. Maximální koncentrace v plasmě (okolo 156 pg/ml) je dosaženo během 1,5 hodiny. Během absorpce a prvního průchodu játry je ethinylestradiol ve velké míře metabolizován, což má za následek průměrnou biologickou dostupnost okolo 45%, s velkou interindividuální variabilitou 20-65%.

Distribuce

Ethinylestradiol se výrazně, ale nespecificky váže na sérový albumin (kolem 98%) a indukuje nárůst sérových koncentrací SHBG. Zjevný distribuční objem se uvádí okolo 2,8 - 8,6 l/kg.

Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá pre-systémové konjugaci ve sliznici tenkého střeva a v játrech. Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, ale je vytvářeno velké množství hydroxylovaných a metylovaných metabolitů a tyto jsou přítomny ve formě jako volné

metabolity nebo konjugované s kyselinou glukuronovou a sírovou. Ethinylestradiol podléhá enterohepatálnímu oběhu. Metabolická clearance se uvádí 2,3 - 7 ml/min/kg.

Eliminace

Sérové hladiny ethinylestradiolu klesají ve dvou distribučních fázích charakterizovaných poločasy okolo 1 hodiny a 10 - 20 hodin. Nezměněný hormon není vylučován, metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 4:6. Poločas vylučování metabolitů je jeden den.

Farmakokinetický vztah

Při denním podávání vzroste hladina ethinylestradiolu asi 1,5krát. Podle variabilního poločasu terminální dispoziční fáze a denním užívání se dosáhne rovnovážného stavu asi za jeden týden.

- *Levonorgestrel*

Absorbce

Po orálním podání je levonorgestrel rychle a kompletně absorbován. Maximální sérové koncentrace 3 - 4 ng/ml je dosaženo za 1 hodinu po požití. Levonorgestrel je po orálním podání téměř kompletně biologicky dostupný.

Distribuce

Levonorgestrel je vázán na albumin a SHBG. Pouze 1,3% celkové sérové koncentrace je přítomno jako volný steroid, okolo 64% je specificky vázáno na SHBG a okolo 35% nespecificky na albumin. Ethinylestradiolem navozené zvýšení SHBG ovlivňuje poměrně část levonorgestrelu vázaného na sérové proteiny, což má za následek zvýšení podílu levonorgestrelu vázaného na SHBG a snížení podílu vázaného na albumin. Po jednorázovém podání je zjevný distribuční objem levonorgestrelu je 184 litrů.

Biotransformace

Levonorgestrel je rozsáhle metabolizován. Hlavní metabolity v plasmě jsou nekonjugované a konjugované formy 3 α , 5 β -tetrahydrolevonorgestrelu. Rychlost metabolické clearance ze séra je asi 1,3 – 1,6 ml/min/kg. Na základě *in vitro* a *in vivo* studií hlavním enzymem účastnícím se metabolismu levonorgestrelu je CYP3A4. Metabolická clearance ze séra je přibližně 1,6 ml/min/kg.

Eliminace

Sérové hladiny levonorgestrelu klesají ve dvou fázích. Terminální dispoziční fáze je charakterizována poločasem okolo 20 hodin. Levonorgestrel se nevylučuje v nezměněné formě. Jeho metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru přibližně 1:1. Poločas vylučování metabolitů je asi 1 den.

Farmakokinetický vztah

Při denním podávání vzroste hladina levonorgestrelu asi 3 až 4krát a rovnovážného stavu je dosaženo ve druhé polovině léčebného cyklu. Farmakokinetika levonorgestrelu je ovlivněna hladinami SHBG, které po denním orálním podávání Gravistatu 125 vzrostou asi 1,7krát. Toto vede k redukcí clearance v rovnovážném stavu na 0,7 ml/min/kg.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje založené na konvenčních studiích toxicity po opakovaných dávkách, studiích genotoxicity, karcinogenního potenciálu a reprodukční toxicity, neodhalila žádná zvláštní rizika

pro člověka. Mělo by však být stále pamatováno na to, že pohlavní steroidy mohou podporovat růst určitých hormon-dependentních tkání a tumorů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek:

Jádro tablety: monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, maltodextrin, magnesium-stearát

Obal tablety: sacharosa, sirup tekuté glukosy, uhličitan vápenatý, povidon 25, makrogol 35000, oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), karnaubský vosk

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti je 5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

AL/PVC blistr, krabička

Velikost balení: 21 obalených tablet (balení pro jeden cyklus)
3 x 21 obalených tablet (balení pro 3 cykly)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlín
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

17/658/92-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30.9.1992

Datum posledního prodloužení registrace: 14.5.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

10.6.2016