

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Gravistat 125**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna obalená tableta obsahuje:

Ethinylestradiolum	0,050 mg
Levonorgestrelum	0,125 mg

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 intermenstruační krvácení, které netolerují.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Jak užívat Gravistat 125

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 dražé 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 orálního kontraceptiva (COC)

Žena by měla zahájit užívání přípravku Gravistat 125 ihned následující den po obvyklém intervalu bez užívání tablet (nebo po využívání placebo tablet) předchozího kontraceptiva.

- Přejít z kontracepční metody obsahující pouze gestagen (minipilulka, injekce, implantát, nitroděložní tělíčko s gestagenem)

Z minipilulky může žena přejít na užívání tohoto přípravku kdykoliv (z implantátu nebo nitroděložního tělíčka s hormonem v den jejich vyjmutí, z injekcí v den, kdy by měla být aplikována další injekce). Prvních 7 dnů je nutné používat navíc některou nehormonální (bariérovou) antikoncepci.

- 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

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 využívání předchozího, tzn. mezi baleními není žádná přestávka. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využívání 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 využívání 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).

### **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 může také představovat kontraindikaci (viz bod 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití).
- Pankreatitida současná nebo v anamnéze, pokud byla spojená s výraznou hypertriglyceridemií.
- 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.
- Přecitlivělost na léčivou nebo jakoukoliv pomocnou látku přípravku Gravistat 125.

#### 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 zvlášť 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 žilní trombóza a/nebo plicní embolie se může vyskytnout během užívání kteréhokoliv kombinovaného COC. Zvýšené riziko venózního tromboembolismu je pro ženu nejvyšší během prvního roku užívání prvního kombinovaného orálního kontraceptiva. Toto zvýšené riziko je však nižší než incidence VTE spojená s těhotenstvím, která se odhaduje na 60 případů na 100 000 těhotenství během jednoho roku. VTE je fatální v 1 – 2% případů.

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. Neexistuje jednotný názor na to, zda je výskyt těchto příhod spojen s užíváním orálních kontraceptiv.

*Příznaky venózní nebo arteriální trombózy/ tromboembolie nebo cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:*

- neobvyklá unilaterální bolest a/nebo otok nohy
- náhlá silná bolest na hrudníku, která může nebo nemusí vystřelovat do levé paže
- náhlá dušnost
- náhlý záchvat kašle
- jakákoliv nezvyklá, těžká, déletrvající bolest hlavy
- náhlá úplná nebo částečná ztráta vidění
- diplopie
- nezřetelná řeč či afázie
- vertigo
- kolaps s fokálními záchvaty nebo bez nich
- slabost nebo výrazné ochromení náhle postihující jednu polovinu nebo jednu část těla
- motorické poruchy
- „akutní“ břicho

*Riziko venózní nebo arteriální trombózy/ tromboembolie nebo cévní mozkové příhody zvyšují:*

- věk
- kouření (závažnost kouření spolu se zvyšujícím se věkem ženy toto riziko ještě více zvyšuje, zvláště u žen nad 35 let)
- pozitivní rodinná anamnéza (např. venózní nebo 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.
- obezita (body mass index nad 30 kg/m<sup>2</sup>)
- dyslipoproteinémie
- hypertenze
- migréna
- valvulární srdeční vada
- atriální fibrilace
- delší imobilizace, rozsáhlejší chirurgický výkon, jakýkoliv chirurgický výkon na nohách, závažný 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.

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 erythematosus, 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 trombozy 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 trombozy.

- **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 uživatelů COC je malé ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu. Tyto studie neposkytují důkaz kauzality. Příčinou pozorovaného zvýšení rizika karcinomu prsu u uživatelů COC může být časnější diagnóza, biologický účinek COC nebo kombinace obojího. Karcinom prsu diagnostikovaný u uživatelů bývá klinicky méně pokročilý než u žen, které kombinovaná orální kontraceptiva nikdy neužívaly.

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

- **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

oprávněné přerušeni užívání COC a zahájení léčby 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.

Přerušeni 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 přerušeni užívání COC.

Přestože COC mohou mít vliv na periferní rezistenci na inzulín a na glukózovou toleranci, neexistuje důkaz, že je nutné u diabetiček 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.

### **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.

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, Lappovým nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat, vzhledem ke složení přípravku (viz seznam pomocných látek, bod 6.1).

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

- **Interakce**

Lékové interakce mezi orálními kontraceptivy a jinými léky, mohou být příčinou krvácení z průniku a/nebo selhání orálního kontraceptiva. V literatuře byly zaznamenány následující interakce:

*Jaterní metabolismus:* interakce se mohou objevit s léky, které indukují mikrosomální enzymy, které mohou způsobit zvýšenou clearance pohlavních hormonů (např. fenytoin, barbituráty, primidon, karbamazepin, rifampicin, pravděpodobně také oxkarbazepin, topiramát, felbamát, ritonavir, griseofulvin a přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*hypericum perforatum*)).

*Interference s enterohepatální cirkulací:* některé klinické zprávy ukazují možnost snížení enterohepatální cirkulace estrogenů při současném užívání některých antibiotik (např. peniciliny, tetracykliny), což může vést ke snížení koncentrace ethinylestradiolu.

Ženy léčené přípravkem patřícím do některé výše zmíněné skupiny léků by měly dočasně používat bariérovou metodu kontracepce navíc k orálnímu kombinovanému kontraceptivu. Při léčbě přípravky, které indukují mikrosomální enzymy, se bariérová metoda kontracepce používá po dobu léčby těmito přípravky a ještě následujících 28 dní po jejím ukončení. Ženy léčené antibiotiky (kromě rifampicinu a griseofulvinu) by měly používat bariérovou metodu kontracepce během léčby a následujících 7 dnů po jejím ukončení. Pokud léčba zasáhne do období sedmi dnů bez užívání kombinovaného orálního kontraceptiva, tablety z dalšího balení kontraceptiva je třeba začít užívat ihned bez přestávky.

Orální kontraceptiva mohou zasahovat do metabolismu jiných léků. Následně mohou být ovlivněny jejich plasmatické a tkáňové koncentrace (např. cyklosporin).

- **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 Těhotenství a kojení

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 kombinovaná orální kontraceptiva před otěhotněním, ani teratogenní vliv kombinovaných orálních kontraceptiv nedopatřením užívaných v časném těhotenství.

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

Není znám žádný takový účinek.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Závažné nežádoucí účinky spojené s užíváním COC jsou vyjmenovány v bodu 4.4. Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny uživatelkami COC, ale pro které nebyla spojitost s užíváním potvrzena ani vyvrácena, jsou:

Třídy orgánových systémů	Časté (≥ 1/100)	Méně časté (≥ 1/1000 a <1/100)	Vzácné (< 1/1000)
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

\*Pro výčet nežádoucích reakcí jsou použity nejvhodnější termíny dle MedDRA (verze 7.0). Synonyma nebo související stavy nejsou uvedeny, ale je třeba je brát také v úvahu.

#### 4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné závažné zdraví 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: (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.

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 vaječnicků. 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. Zbývá potvrdit, zda toto platí i pro nízkodávkovaná COC.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

- *Ethinylestradiol*

#### Absorbce

Po orálním podání je ethinylestradiol rychle a kompletně absorbován. Maximální koncentrace v plasmě (okolo 160 pg/ml) je dosaženo během prvních dvou hodin. 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.

#### Metabolismus

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.

#### Rovnovážný stav

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 3,2 ng/ml je dosaženo za 1 - 2 hodiny 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 poměrné části 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.

#### Metabolismus

Levonorgestrel je metabolizován převážně redukcí  $\Delta 4$ -3-oxo skupiny a hydroxylací na pozicích  $2\alpha$ ,  $1\beta$  a  $16\beta$  a následnou konjugací. Většina v krvi cirkulujících metabolitů jsou sulfáty  $3\alpha,5\beta$ -tetrahydrolevonorgestrelu, zatímco eliminace se děje v podobě glukuronidů. Část nemetabolizovaného levonorgestrelu cirkuluje jako  $17\beta$  sulfát. 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.

#### Rovnovážný stav

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 všech pomocných látek:**

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

Obal tablety: sacharóza, sirup tekuté glukózy, uhličitan vápenatý, povidon 25, makrogol 35000, oxid titaničitý, žlutý oxid železitý, karnaubský vosk

### **6.2. Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Doba použitelnosti je 5 let.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

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)

### **6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

JENAPHARM GmbH & Co. KG  
Otto-Schott-Straße 15, D-07745 Jena  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

17 / 658 / 92 - C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

30.9.1992 / 16.9.2009

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

13.4.2011