

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gracial tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

- jedna modrá tableta obsahuje 0,025 mg desogestrelu a 0,040 mg ethinylestradiolu
- jedna bílá tableta obsahuje 0,125 mg desogestrelu a 0,030 mg ethinylestradiolu

Pomocná látka se známým účinkem

Laktóza < 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Tablety jsou kulaté ploché se zkosenými hranami a o průměru 6 mm. Na jedné straně jsou označeny kódem TR nad číslicí 8 (bílé tablety) nebo TR nad číslicí 9 (modré tablety) a na druhé straně jsou bez potisku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Antikoncepce.

Rozhodnutí předepsat přípravek Gracial má být provedeno po zvážení jednotlivých současných rizikových faktorů ženy, zvláště rizikových faktorů pro žilní tromboembolismus (VTE), a toho, jaké je riziko VTE u přípravku Gracial v porovnání s dalšími přípravky CHC (viz body 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

4.2.1 Jak užívat přípravek Gracial

Tablety se užívají v označeném pořadí každý den přibližně ve stejnou dobu. Zapíjejí se podle potřeby tekutinou. Během 22 po sobě následujících dnů se užívá jedna tableta denně. Začíná se modrými tabletami po dobu 7 dní a pokračuje se bílými tabletami po dobu 15 dní. Užívání z nového balení začíná po šestidenním intervalu bez užívání tablety. Během této doby obvykle dojde ke krvácení z vysazení, které se objeví většinou za 2-3 dny po užití poslední tablety a nemusí skončit před zahájením užívání z dalšího balení.

4.2.2 Jak zahájit užívání přípravku Gracial

Nepředcházelo-li užívání hormonální kontracepce (v předchozím měsíci)

Užívání tablet se zahájí první den přirozeného cyklu ženy (tzn. první den jejího menstruačního krvácení). Zahájit užívání lze i během 2.-5. dne, ale doporučuje se použít navíc během prvních 7 dnů užívání tablet prvního cyklu bariérovou metodu antikoncepce.

Přechod z jiné kombinované hormonální antikoncepce (kombinovaná perorální antikoncepce - COC, vaginální kroužek nebo transdermální náplast)

Žena má zahájit užívání přípravku Gracial nejlépe hned následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tableta obsahující léčivou látku) předchozí kombinované hormonální antikoncepce (CHC). Nejpozději však v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo užívání placebo-tablet předchozího CHC. V případě dřívějšího užívání vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti má žena zahájit užívání přípravku Gracial v den jejich odstranění, nejpozději však v den, kdy by měla být provedena další aplikace.

Pokud žena používala předchozí metodu bez přerušení a správně a pokud si je zcela jistá, že není těhotná, může ze své předchozí antikoncepce přejít kterýkoli den cyklu.

Interval bez hormonů předchozí metody nikdy nemá být delší než je jeho doporučená délka.

Všechny antikoncepční metody (transdermální náplast, vaginální kroužek) nemusí být ve všech státech EU na trhu.

Přechod z antikoncepční metody obsahující pouze gestagen (minipilulka, injekce, implantát) nebo z intrauterinního systému uvolňující gestagen (IUD)

Z minipilulky může žena přejít na užívání přípravku Gracial kdykoliv (z implantátu nebo IUD v den jeho odstranění, z injekcí v den, kdy by měla být aplikována další injekce), ale ve všech těchto případech je třeba doporučit používat navíc během prvních 7 dnů užívání tablet bariérovou metodu antikoncepce.

Užívání po potratu v prvním trimestru

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

Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru

Kojící ženy viz bod 4.6.

Ženám je třeba doporučit, aby zahájily užívání mezi 21. až 28. dnem po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru. Pokud zahájí užívání později, je třeba ženě doporučit, aby použila navíc bariérovou metodu antikoncepce během prvních 7 dnů užívání tablet. Pokud však již došlo k pohlavnímu styku, je třeba před zahájením užívání CHC vyloučit těhotenství, nebo musí žena počkat na první menstruační krvácení.

4.2.3 Postup při vynechání tablet

Pokud se užití kterékoli tablety **opozdí o méně než 12 hodin**, není antikoncepční ochrana snížena. Žena musí užít tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, a další tablety pak užije v obvyklou dobu.

Je-li užití tablet **opožděno o více než 12 hodin**, antikoncepční ochrana může být snížena. Při dalším postupu se lze řídit následujícími dvěma základními pravidly:

1. Užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na dobu delší než 6 dnů.
2. K dosažení odpovídající suprese hypothalamo-hypofyzo-ovariální osy je třeba 7 dnů 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 vzpomene, 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 antikoncepce jako např. kondom. Pokud došlo v předchozích 7 dnech k pohlavnímu styku, je třeba zvážit 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 vzpomene, 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 antikoncepční opatření nejsou nutná. Není-li však tomu tak, nebo vynechala-li žena více než 1 tabletu, je třeba doporučit dodatečné antikoncepční opatření po dobu 7 dnů.

- **3. týden**

Vzhledem k nadcházejícímu intervalu bez užívání tablet je velké nebezpečí snížení spolehlivosti antikoncepce. Přesto však upravením schématu užívání lze předejít snížení antikoncepční ochrany. Bude-li se pacientka řídit některým z následujících dvou možných postupů, není třeba používat další antikoncepční 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 antikoncepční opatření po dobu 7 dnů.

1. Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, 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 ke krvácení z průniku.
2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání tablet ze stávajícího balení. Tím vznikne interval až 6 dnů bez užívání tablet včetně dnů, kdy byla tableta vynechána, 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.

4.2.4 Postup v případě gastrointestinálních potíží

Pokud dojde k závažným gastrointestinálním potížím, může být absorpce účinných látek neúplná, a proto je třeba použít navíc další antikoncepční opatření.

Dojde-li během 3-4 hodin po užití tablety ke zvracení, absorpce účinných látek může být neúplná, a v tom případě lze aplikovat postup při vynechání tablety uvedený v bodě 4.2.3. Nechce-li žena narušit obvyklé schéma užívání tablet, musí užít tabletu(y) z jiného balení.

4.2.5 Jak posunout nebo oddálit krvácení

Přípravek není indikován k oddálení krvácení. Pokud je však ve výjimečných případech potřeba oddálit krvácení, musí žena pokračovat v užívání bílých tablet z dalšího balení přípravku Gracial bez intervalu bez užívání tablet. Tak lze pokračovat podle potřeby až do využívání druhého balení (maximálně 15 dní). Během této doby může žena pozorovat špinění nebo krvácení z průniku. Po šestidenním intervalu bez užívání tablet pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání přípravku Gracial.

Přeje-li si žena přesunout periodu na jiný den v týdnu, než na který vychází ve stávajícím schématu užívání, lze jí doporučit, aby zkrátila nadcházející interval bez 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 ke krvácení z průniku a špinění (podobně jako při oddálení periody).

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost desogestrelu u dospívajících do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) je kontraindikována u následujících stavů. Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání CHC, užívání přípravku je třeba okamžitě ukončit.

- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)
 - Žilní tromboembolismus - současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE]).
 - Známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S.
 - Velký chirurgický zákrok s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4).
 - Vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4).
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
 - Arteriální tromboembolismus - současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris);
 - Cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA);
 - Známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinemie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans);
 - Anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky;
 - Vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnost jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
 - diabetes mellitus s cévními příznaky;
 - závažná hypertenze;
 - závažná dyslipoproteinemie.
- Pankreatitida současná nebo v anamnéze spojená se závažnou hypertriacylglycerolemií
- Závažné onemocnění jater v současnosti nebo v anamnéze, pokud se hodnoty jaterních funkcí nevrátily k normálu
- Nádory jater současné nebo v anamnéze (benigní či maligní)
- Známé nebo suspektní malignity ovlivněné pohlavními steroidy (např. pohlavních orgánů nebo prsů)

- Hyperplazie endometria
- Vaginální krvácení s nediagnostikovanou příčinou
- Potvrzené těhotenství nebo podezření na ně
- Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

Přípravek Gracial je kontraindikovaný při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, léčivých přípravků obsahujících glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

4.4.1 Upozornění

Pokud jsou přítomné jakékoli stavy nebo rizikové faktory uvedené níže, je třeba vhodnost přípravku Gracial s ženou prodiskutovat.

V případě zhoršení nebo prvního výskytu jakéhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů má být ženě doporučeno, aby kontaktovala svého lékaře, který stanoví, zda by měla užívání přípravku Gracial ukončit.

1. Oběhové poruchy

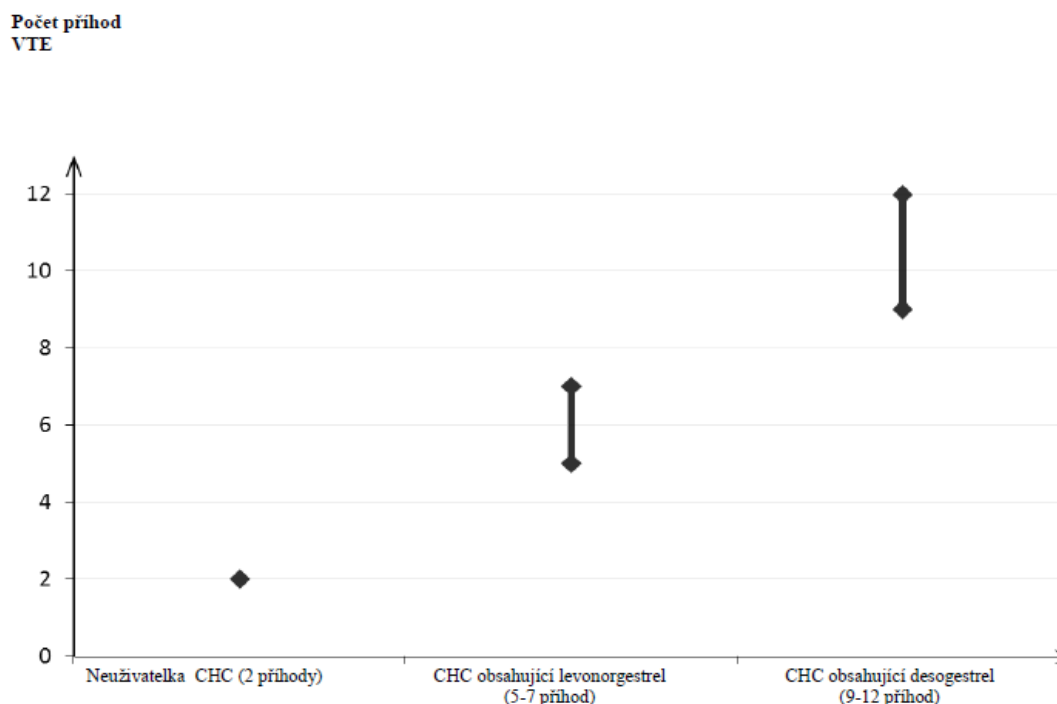
Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

- Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Další přípravky, jako je přípravek Gracial, mohou mít až dvakrát vyšší úroveň rizika. Rozhodnutí používat jakýkoli jiný přípravek než ten, který má nejnižší riziko VTE, by mělo být učiněno pouze po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Gracial, rozumí, jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují a že její riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je užívání CHC opětovně zahájeno po pauze v užívání trvající 4 týdny nebo déle.**
- U žen, které neužívají CHC a nejsou těhotné, se asi u 2 z 10 000 vyvine VTE v průběhu jednoho roku. U každé jednotlivé ženy však může být riziko daleko vyšší v závislosti na jejích základních rizikových faktorech (viz níže).
- Odhaduje se¹, že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující desogestrel se u 9 až 12 žen vyvine VTE během jednoho roku; v porovnání s přibližně 6² případy u žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel.
- V obou případech je tento počet VTE za rok menší než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo v období po porodu.
- VTE může být fatální v 1-2 % případů.

¹ Tyto incidence byly odhadnuty ze souhrnu dat z epidemiologických studií s použitím relativních rizik pro různé přípravky ve srovnání s CHC obsahující levonorgestrel.

² Střední bod rozmezí 5-7 na 10 000 WY (žen-roků) na základě relativního rizika pro CHC obsahující levonorgestrel oproti jejímu nepoužívání přibližně 2,3 až 3,6

Počet příhod VTE na 10 000 žen za rok



Extrémně vzácně byla hlášena trombóza u uživatelky CHC v jiných cévách, např. jaterních, mezenterických, renálních nebo retinálních žilách a tepnách.

Rizikové faktory VTE

Riziko žilních tromboembolických komplikací u uživatelky CHC se může podstatně zvyšovat u ženy, která má další rizikové faktory, zvláště pokud je přítomno více rizikových faktorů (viz tabulka).

Přípravek Gracial je kontraindikován, pokud má žena více rizikových faktorů, které pro ni představují vysoké riziko žilní trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů – v tomto případě má být zváženo její celkové riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nemá být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory VTE

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se značně zvyšuje riziko. Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.
Prodloužená imobilizace, velký chirurgický zákrok, jakýkoli chirurgický zákrok na nohách a pánvi, neurochirurgický zákrok nebo větší úraz. Poznámka: Dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem > 4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory	V těchto situacích je doporučeno ukončit používání/užívání náplasti/pilulky/kroužku (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezačínat užívání/používání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Má se použít jiná antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství. Antitrombotická léčba má být zvážena, pokud přípravek Gracial nebyl předem vysazen.

Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, má být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci.
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erythematodes, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anemie
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let

Není žádná shoda o možné roli varixů a povrchové tromboflebitidy v nástupu nebo progresi žilní trombózy.

Zvýšené riziko tromboembolismu v těhotenství a zvláště během šestinedělí musí být zváženo (pro informaci o „Těhotenství a kojení“ viz bod 4.6).

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

V případě příznaků má být ženě doporučeno, aby vyhledala okamžitou lékařskou pomoc a informovala zdravotnického pracovníka, že užívá CHC.

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

- jednostranný otok nohy a/nebo chodidla nebo podél žíly v noze;
- bolest nebo citlivost v noze, která může být pociťována pouze vstojе nebo při chůzi;
- zvýšenou teplotu postižené nohy, zarudnutí nebo změnu barvy kůže nohy.

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

- náhlý nástup nevysvětlitelné dušnosti nebo rychlého dýchání;
- náhlý kašel, který může být spojen s hemoptýzou;
- ostrou bolest na hrudi;
- těžké točení hlavy nebo závrať;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

Některé z těchto příznaků (např. „dušnost“, „kašel“) nejsou specifické a mohou být nesprávně interpretovány jako častější nebo méně závažné příhody (např. infekce dýchacího traktu).

Dalšími známkami cévní okluze mohou být: náhlá bolest, otok a namodralé zbarvení končetin.

Pokud nastane okluze v oku, mohou se příznaky pohybovat od nebolestivého rozmazaného vidění, které může přejít do ztráty zraku. Někdy může nastat ztráta zraku téměř okamžitě.

Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)

Epidemiologické studie spojovaly používání CHC se zvýšeným rizikem arteriálního tromboembolismu (infarkt myokardu) nebo cerebrovaskulární příhody (např. tranzitorní ischemická ataka, cévní mozková příhoda). Arteriální tromboembolické příhody mohou být fatální.

Rizikové faktory ATE

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulární příhody u uživatelů CHC se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka). Přípravek Gracial je kontraindikován, pokud má žena jeden závažný rizikový faktor nebo více rizikových faktorů ATE, které pro ni představují riziko arteriální trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů – v tomto případě má být zváženo její celkové riziko. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nemá být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory ATE

Rizikový faktor	Poznámka
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let
Kouření	Ženě by mělo být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce používat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, má být důrazně doporučeno, aby používaly jinou metodu antikoncepce.
Hypertenze	
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se značně zvyšuje riziko. Zvláště důležité u žen s dalšími rizikovými faktory
Pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, má být žena odeslána k odborníkovi na konzultaci před rozhodnutím o používání jakékoli CHC.
Migréna	Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během používání CHC (což může být prodromální známka cévní mozkové příhody) může být důvodem okamžitého ukončení léčby.
Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinemie a systémový lupus erythematosus.

Příznaky ATE

V případě příznaků má být ženě doporučeno, aby vyhledala okamžitou lékařskou pomoc a informovala zdravotnického pracovníka, že užívá CHC.

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

- náhlou necitlivost nebo slabost obličeje, paže nebo nohy, zvláště na jedné straně těla;
- náhlé potíže s chůzí, závratě, ztrátu rovnováhy nebo koordinace;
- náhlou zmatenost, problémy s řečí nebo porozuměním;
- náhlé potíže se zrakem na jednom nebo obou očích;
- náhlou, závažnou nebo prodlouženou bolest hlavy neznámé příčiny;
- ztrátu vědomí nebo mdloby s nebo bez záchvatu.

Dočasné příznaky naznačují, že se jedná o tranzitorní ischemickou ataku (TIA).

Příznaky infarktu myokardu (IM) mohou zahrnovat:

- bolest, nepříjemný pocit, tlak, těžkost, pocit stlačení nebo plnosti na hrudi, v paži nebo pod hrudní kostí;
- nepříjemný pocit vyzařující do zad, čelisti, hrdla, paže, žaludku;
- pocit plnosti, poruchu trávení nebo dušení;
- pocení, nauzeu, zvracení nebo závratě;
- extrémní slabost, úzkost nebo dušnost;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

2. *Nádory*

- Epidemiologické studie uvádějí, že dlouhodobé užívání perorální antikoncepce představuje rizikový faktor pro rozvoj rakoviny děložního čípku u žen infikovaných lidským papilloma virem (HPV). Stále však není jisté, do jaké míry je tato skutečnost ovlivněna zkreslujícími vlivy (např. rozdíly v počtu sexuálních partnerů nebo v používání bariérové metody kontracepce).
- Meta-analýza 54 epidemiologických studií hovoří o lehce zvýšeném relativním riziku ($RR = 1,24$) diagnózy karcinomu prsu v průběhu užívání kombinované perorální antikoncepce (COC). Toto zvýšené riziko postupně mizí během 10 let od ukončení užívání COC. Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je vzácný u žen do 40 let, zvýšení počtu diagnostikovaných případů karcinomu prsu u současných a dřívějších uživatelů COC je nízké ve srovnání s celkovým rizikem výskytu karcinomu prsu. Tyto studie neposkytují důkaz kauzality. Příčinou pozorovaného zvýšení rizika karcinomu prsu u žen užívajících COC může být časnější diagnóza, biologický účinek COC nebo kombinace obojího. Karcinom prsu diagnostikovaný u žen užívajících tuto antikoncepci je obvykle klinicky méně pokročilý než u žen, které COC nikdy neužívaly.
- U žen užívajících kombinovanou hormonální antikoncepci (CHC) byly vzácně hlášeny benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. V ojedinělých případech byly tyto tumory příčinou život ohrožujícího nitrobršíšního krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbrříšku, zvětšení jater nebo známky nitrobršíšního krvácení u ženy užívající CHC, je třeba vzít v diferenciální diagnóze v úvahu možnost hepatálního tumoru.

3. *Ostatní stavy*

- U žen, které trpí hypertriacylglycerolemií, nebo které mají toto onemocnění v rodinné anamnéze, může být v průběhu užívání kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvýšené riziko pankreatitidy.
- Přestože bylo u mnoha žen užívajících CHC hlášeno mírné zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. Souvislost mezi užíváním CHC a klinickou hypertenzí nebyla stanovena. Pokud se však v průběhu užívání CHC rozvine klinicky signifikantní hypertenze, je lépe, když v rámci opatrnosti lékař CHC vysadí a léčí hypertenzi. Uzná-li lékař za vhodné, lze CHC opět nasadit po dosažení normálních hodnot krevního tlaku antihypertenzní terapií.
- V průběhu těhotenství nebo v průběhu užívání CHC bylo zaznamenáno zhoršení nebo první projev níže uvedených stavů, důkazy o jejich souvislosti s užíváním CHC však nejsou přesvědčivé: žloutenka nebo svědění související s cholestázou; tvorba žlučových kamenů; porfyrie; systémový lupus erythematodes; hemolyticko-uremický syndrom; Sydenhamova chorea; herpes gestationis; ztráta sluchu způsobená otosklerózou. Exogenní estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného engioedému.
- Přerušování užívání CHC může být nevyhnutelné při akutních a chronických poruchách jaterních funkcí na dobu, než se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám. Přerušování užívání CHC rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky, která se poprvé objevila v těhotenství nebo během dřívějšího užívání pohlavních hormonů steroidní povahy.
- Přestože CHC mohou mít vliv na periferní rezistenci na inzulín a na glukózovou toleranci, neexistuje důkaz, že by bylo u žen s diabetem užívajících CHC nutné změnit terapeutický režim pro diabetes. Ženy s diabetem, které užívají CHC, však musí být pečlivě sledovány.
- S užíváním CHC může mít souvislost Crohnova choroba a ulcerózní kolitida.

- Občas se může vyskytnout chloasma a to zvláště u žen, které mají v anamnéze chloasma gravidarum. Ženy s dispozicí ke vzniku chloasma se mají během užívání CHC vyhnout slunění a expozici ultrafialovému záření.
- Depresivní nálada a deprese jsou dobře známé nežádoucí účinky užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8). Deprese může být těžká a je známým rizikovým faktorem sebevražedného chování a sebevražd. Ženám je třeba doporučit, aby se v případě změn nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

Přípravek Gracial obsahuje < 100 mg laktózy v jedné tabletě. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Při poskytování poradenství ohledně výběru antikoncepční metody/metod, je třeba vzít v úvahu všechny výše uvedené informace.

4.4.2 Lékařské vyšetření/konzultace

Před zahájením nebo opětovným zahájením užívání přípravku Gracial má být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Má se změřit krevní tlak a má být provedena lékařská prohlídka s ohledem na kontraindikace (viz bod 4.3) a upozornění (viz bod 4.4). Je důležité, aby byla žena upozorněna na informace o žilní a arteriální trombóze, včetně rizika přípravku Gracial v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co má dělat v případě suspektní trombózy.

Žena má být také informována, aby si pečlivě přečetla příbalovou informaci pro uživatele a aby dodržovala uvedené instrukce. Frekvence a povaha vyšetření mají být založeny na stanovených postupech a upraveny podle individuálních potřeb ženy.

Ženy mají být informovány, že hormonální antikoncepce nechrání před HIV infekcí (AIDS) a dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

4.4.3 Snížení účinnosti

Účinnost kombinované hormonální antikoncepce (CHC) může být snížena v případě např. vynechání tablet (viz bod 4.2.3), gastrointestinálních potíží (viz bod 4.2.4) nebo současného užívání jiných léků (viz bod 4.5.1).

Při užívání přípravku Gracial se nemají užívat rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), vzhledem k riziku snížení plazmatických koncentrací a snížení klinických účinků přípravku Gracial (viz bod 4.5).

4.4.4 Snížení kontroly cyklu

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

Pokud nepravidelné krvácení přetrvává nebo se objeví až po určitém období s pravidelnými cykly, je třeba zvážit možnost nehormonální příčiny a přijmout odpovídající diagnostická opatření k vyloučení malignity nebo těhotenství. Tato opatření mohou zahrnovat i kyretáž.

U některých žen nemusí dojít během intervalu bez užívání tablety ke krvácení z vysazení. Je-li CHC užíváno podle pokynů popsanych v bodě 4.2, je nepravděpodobné, že je žena těhotná. Pokud však

CHC nebylo užíváno před prvním vynechaným krvácením pravidelně nebo pokud nedošlo ke krvácení z vysazení dvakrát, je třeba před dalším užíváním CHC vyloučit těhotenství.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

4.5.1 Interakce

Poznámka: aby byly zjištěny možné interakce, mají být prověřeny preskripční informace současně užívaných léčivých přípravků.

Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Gracial

Mohou se objevit interakce s léky, které indukují mikrozomální enzymy, což může mít za následek zvýšenou clearance pohlavních hormonů, a to může vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání kontracepce.

Opatření

Indukce enzymů byla pozorována již po několika dnech léčby. Maximální indukce enzymů je obvykle pozorována během několika týdnů. Po ukončení léčby může indukce enzymů přetrvávat přibližně 4 týdny.

Krátkodobá léčba

Ženy léčené léky indukujícími enzymy mají přechodně použít navíc k užívání COC ještě bariérovou nebo jinou metodu kontracepce. Bariérovou metodu je třeba používat po celou dobu současného užívání léčivého přípravku a ještě 28 dní po jeho ukončení. Pokud současné užívání léčivého přípravku zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího balení, pak se má další balení COC začít užívat bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

Dlouhodobá léčba

Ženám dlouhodobě léčeným léčivými látkami indukujícími jaterní enzymy je doporučena jiná spolehlivá nehormonální metoda antikoncepce.

V literatuře byly popsány následující interakce

Látky zvyšující clearance COC (snižující účinnost COC indukci enzymů), např.:

Barbituráty, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin a léky k léčbě infekce HIV, ritonavir, nevirapin a efavirenz, a pravděpodobně také felbamát, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramát, rifabutin a přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Látky s různými účinky na clearance COC:

Při současném podávání s COC mohou mnohé kombinace inhibitorů HIV proteáz a nenukleosidové reverzní transkriptázy, včetně kombinací s inhibitory HCV, zvýšit nebo snížit plasmatické koncentrace estrogenů a progestinů. Celkový efekt těchto změn může být v některých případech klinicky významný.

Proto je třeba se seznámit s informací o přípravku současně podávaných HIV/HCV léčivých přípravků, aby byly identifikovány potenciální interakce a případná související doporučení. V případě jakýchkoli pochybností má žena léčená inhibitorem proteáz nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy používat navíc bariérovou metodu antikoncepce.

Látky snižující clearance COC (enzymové inhibitory)

Klinický význam možných interakcí COC s inhibitory enzymů zůstává neznámý.

Při současném podání silných inhibitorů CYP3A4 může být zvýšena plasmatická koncentrace 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 CHC obsahujícími 0,035 mg ethinylestradiolu.

Účinky přípravku GRACIAL na jiné léčivé přípravky

Perorální antikoncepce může ovlivnit metabolismus některých jiných léčivých látek. Následně mohou být plasmatické a tkáňové koncentrace zvýšeny (např. cyklosporin) nebo sníženy (např. lamotrigin).

Klinické údaje naznačují, že ethinylestradiol inhibuje clearance substrátů CYP1A2, což vede k mírnému (např. theofylin) nebo střednímu (např. tizanidin) zvýšení jejich koncentrace v plasmě.

Farmakodynamické interakce

Během klinických studií u pacientek léčených pro virovou hepatitidu C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu došlo k zvýšení aminotransferázy (ALT) na více než na 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen, které užívaly léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Navíc také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem bylo pozorováno zvýšení hladin ALT u žen užívajících léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako je CHC (viz bod 4.3).

Proto je třeba uživatelky přípravku Gracial před zahájením léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepci obsahující jen gestagen nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek Gracial je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy.

4.5.2 Laboratorní testy

Užívání kombinované hormonální antikoncepce (CHC) může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plasmatických hladin (vazebných) proteinů, např. globulinu vázajícího kortikosteroidy a frakcí lipidů/lipoproteinů, parametrů metabolismu sacharidů a parametrů koagulace a fibrinolýzy. Změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Užívání přípravku Gracial v období těhotenství není indikováno. Při otěhotnění v průběhu léčby přípravkem Gracial je třeba jeho užívání ukončit. Většina epidemiologických studií však nezaznamenala ani zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím kombinovanou hormonální antikoncepci (CHC) před otěhotněním, ani teratogenní vliv CHC užívaných nedopatřením v časném stádiu těhotenství.

Zvýšené riziko VTE během poporodního období má být zváženo při opětovném zahájení užívání přípravku Gracial (viz body 4.2 a 4.4).

Kojení může být ovlivněno CHC. Ta mohou snižovat množství mateřského mléka a měnit jeho složení. Z toho důvodu se užívání CHC obecně nedoporučuje, dokud matka dítě zcela neodstaví. Malé množství steroidů antikoncepce a/nebo jejich metabolitů může být vylučováno do mléka, ale neexistuje důkaz negativního vlivu na zdraví dítěte.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebylo pozorováno žádné ovlivnění schopnosti řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Popis vybraných nežádoucích účinků

U žen užívajících kombinovanou hormonální antikoncepci (CHC) bylo pozorováno zvýšené riziko arteriálních a žilních trombotických a tromboembolických příhod, včetně infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, tranzitorních ischemických atak, žilní trombózy a plicní embolie a je podrobněji popsáno v bodě 4.4.

Další nežádoucí účinky byly hlášeny u uživatelů CHC; ty jsou podrobněji popsány v bodě 4.4.

Stejně jako u všech CHC se mohou objevit změny vaginálního krvácení, zvláště během prvních měsíců užívání. To může zahrnovat změny ve frekvenci (nepřítomnost, méně časté, častější nebo kontinuální), intenzitě (snížená nebo zvýšená) nebo trvání.

V tabulce níže jsou uvedeny možné související nežádoucí účinky, jejichž výskyt byl hlášen u žen užívajících přípravek Gracial nebo CHC obecně.¹ Všechny nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence; časté ($\geq 1/100$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a vzácné ($< 1/1\,000$).

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	Exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému
Poruchy metabolismu a výživy		Retence tekutin		
Psychiatrické poruchy	Depresivní nálady, změny nálad	Snížení libida	Zvýšení libida	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Migréna		
Poruchy oka			Nesnášenlivost kontaktních čoček	
Cévní poruchy			Žilní tromboembolismus, arteriální tromboembolismus	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, bolest břicha	Zvracení, průjem		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka, kopřivka	Erythema nodosum, erythema multiforme	
Poruchy reprodukčního systému a prsou	Bolest prsou, citlivost prsou	Zvětšení prsou	Vaginální výtok, sekrece z prsou	
Vyšetření	Zvýšení tělesné hmotnosti		Snížení tělesné hmotnosti	

¹ pro popis nežádoucích účinků jsou použity preferované termíny MedDRA. Synonyma a související stavy nejsou uvedeny, ale mají být též brány v úvahu.

Interakce

Následkem interakce kombinované perorální antikoncepce s jinými léky (induktory jaterních enzymů) může dojít ke krvácení z průniku a/nebo k selhání antikoncepce (viz bod 4.5).

Exogenní estrogény mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.

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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nejsou známy žádné případy výskytu vážných škodlivých účinků v důsledku předávkování.

Vyskytnout se mohou tyto příznaky: nauzea, zvracení, a u mladých dívek slabé vaginální krvácení.

Neexistují žádná antidota a další léčba má být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hormonální antikoncepce pro systémové použití, progestiny a estrogény, sekvenční přípravky

ATC kód: G03AB05

Přípravek Gracial je kombifázickou perorální antikoncepcí obsahující desogestrel jako gestagenovou složku. Kombifázická antikoncepce je založena na podávání nízkých, postupně se zvyšujících dávek gestagenu při současném snižování dávek estrogenu. Tato koncepcie umožňuje dokonalejší řízení menstruačního cyklu ve srovnání s monofázickou kombinovanou perorální antikoncepcí při zachování stejně vysoké antikoncepční účinnosti.

Antikoncepční účinek kombinované hormonální antikoncepce (CHC) je založen na společném působení různých faktorů. Nejdůležitějšími z nich jsou inhibice ovulace a změny v cervikální sekreci. Současně s ochranou před otěhotněním poskytují CHC další výhody, které vedle negativních vlastností (viz Upozornění, Nežádoucí účinky) mohou být užitečné při volbě metody antikoncepce. Cyklus je pravidelnější, menstruace je často méně bolestivá a krvácení je slabší. Díky tomu může dojít ke snížení výskytu deficitu železa. Navíc u vysokodávkových CHC (50 µg ethinylestradiolu) bylo prokázáno snížení rizika fibrocystické choroby prsů, ovariálních cyst, pánevních zánětlivých onemocnění, ektopického těhotenství a rakoviny endometria a vaječníků. Nebylo zatím potvrzeno, zda se uvedené skutečnosti vztahují i na nízkodávková CHC.

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účinnosti a bezpečnosti u dospívajících mladších 18 let.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Desogestrel

Absorpce

Po perorálním podání je desogestrel rychle a úplně absorbován a přeměněn na etonogestrel. Maximální sérové koncentrace je dosaženo přibližně za 1,5 hodiny po jednorázovém podání. Biologická dostupnost je 62-81 %.

Distribuce

Etonogestrel se váže na sérový albumin a na globulin vázající sexuální hormony (SHBG – sex hormone binding globulin). Pouze 2-4 % z celkové koncentrace léčivé látky v séru je přítomno ve formě volného steroidu, 40-70 % je specificky vázáno na SHBG. Zvýšení hladiny SHBG indukované ethinylestradiolem ovlivňuje distribuci mezi sérové proteiny a výsledkem je pak zvýšení frakce vázané na SHBG a snížení frakce vázané na albumin. Zdánlivý distribuční objem desogestrelu je 1,5 l/kg.

Biotransformace

Etonogestrel je zcela metabolizován známou cestou metabolismu steroidů. Rychlost metabolické clearance ze séra je asi 2 ml/min/kg. Se současně podávaným ethinylestradiolem nebyly zjištěny žádné interakce.

Eliminace

K poklesu sérové hladiny etonogestrelu dochází ve dvou fázích. Konečná fáze eliminace se vyznačuje poločasem přibližně 30 hodin. Desogestrel a jeho metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru přibližně 6:4.

Rovnovážný stav

Farmakokinetika etonogestrelu je ovlivněna hladinami SHBG, které jsou ethinylestradiolem trojnásobně zvýšeny. Při každodenním užívání se zvýší sérová hladina látky dvojnásob až trojnásobně, přičemž rovnovážného stavu dosáhne ve druhé polovině léčebného cyklu.

Ethinylestradiol

Absorpce

Perorálně podaný ethinylestradiol je rychle a úplně absorbován. Maximální sérové koncentrace je dosaženo za 1-2 hodiny. Absolutní biologická dostupnost je v důsledku presystémové konjugace a efektu prvního průchodu játry přibližně 60 %.

Distribuce

Ethinylestradiol je ve velké míře, ale nespecificky vázán na sérový albumin (přibližně 98,5 %) a indukuje zvýšení sérové koncentrace SHBG. Zdánlivý distribuční objem je asi 5 l/kg.

Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá presystémové konjugaci ve sliznici tenkého střeva a v játrech. Metabolizován je především hydroxylací aromatického kruhu, ale vzniká široké spektrum hydroxylovaných a metylovaných metabolitů, které jsou přítomny jak ve volné formě, tak ve formě konjugátů s glukuronidy a sulfáty. Rychlost metabolické clearance je asi 5 ml/min/kg.

V podmínkách *in vitro* je ethinylestradiol reverzibilním inhibitorem CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 a svým mechanismem také inhibuje CYP3A4/5, CYP2C8 a CYP2J2.

Eliminace

K poklesu sérové hladiny ethinylestradiolu dochází ve dvou fázích, konečná fáze eliminace se vyznačuje poločasem přibližně 24 hodin. Nezměněná látka vylučována není, metabolity ethinylestradiolu jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 4:6. Poločas vylučování metabolitů je asi 1 den.

Rovnovážný stav

Rovnovážného stavu je dosaženo po 3-4 dnech, kdy jsou sérové hladiny o 30-40 % vyšší ve srovnání s jednorázovou dávkou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka, pokud se kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) užívají podle doporučení. Tyto údaje jsou založeny na konvenčních studiích toxicity při opakovaném podávání, genotoxicity, kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity. Je

však třeba mít na paměti, že pohlavní hormony steroidní povahy mohou podporovat růst některých hormon-dependentních tkání a tumorů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

MODRÉ TABLETY:

- Koloidní bezvodý oxid křemičitý
- Monohydrát laktózy
- Bramborový škrob
- Povidon
- Kyselina stearová
- Tokoferol alfa
- Indigokarmín (E 132)

BÍLÉ TABLETY:

- Koloidní bezvodý oxid křemičitý
- Monohydrát laktózy
- Bramborový škrob
- Povidon
- Kyselina stearová
- Tokoferol alfa

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC blistr, zatavený sáček z Al folie, krabička

Velikost balení: 1 x 22, 3 x 22 a 6 x 22 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Jeden blistr obsahuje 22 tablet (7 modrých tablet a 15 bílých tablet).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

17/015/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 1. 2000
Datum prodloužení registrace: 30. 6. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 7. 2023