

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Gefemin 0,060 mg/0,015 mg

filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Žlté tablety (aktívne tablety):

Gestodén 60 mikrogramov

Etinylestradiol 15 mikrogramov

Pomocné látky so známym účinkom: monohydrát laktózy 57,61 mg, lecitín (sója) 0,042 mg.

Biele tablety neobsahujú liečivá (placebo tablety).

Pomocné látky so známym účinkom: monohydrát laktózy 70,897 mg.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Každá aktívna tableta je okrúhla, žltá filmom obalená tableta, bez označenia, s priemerom 5,5 mm.

Každá placebo tableta je biela okrúhla bikonvexná tableta s priemerom 5,5 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Perorálna antikoncepcia.

Pri rozhodovaní o predpísaní lieku Gefemin sa majú zväžiť aktuálne rizikové faktory u danej ženy, najmä tie, ktoré sú spojené s venóznou tromboembóliou (venous thromboembolism, VTE), a ako je riziko vzniku VTE pri užívaní Gefeminu porovnateľné s inou kombinovanou hormonálnou antikoncepciou (Combined Hormonal Contraceptives, CHC) (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie: perorálne použitie

##### Ako užívať Gefemin

Tablety sa musia užívať každý deň približne v rovnakom čase, v prípade potreby s malým množstvom vody, v poradí označenom na obale blistrového balenia. Užívanie tabliet je nepretržité. Počas 28 po sebe nasledujúcich dní sa užíva jedna tableta denne (jedna žltá aktívna tableta počas prvých 24 dní, jedna biela neaktívna tableta počas nasledujúcich 4 dní). Každé nasledujúce balenie sa začína užívať deň po užití poslednej tablety predošlého balenia. Krvácanie z vysadenia sa zvyčajne začína na 2. - 3. deň po začatí užívania placebo tabliet (posledný rad) a nemusí byť ukončené pred začatím užívania ďalšieho balenia.

## Ako začať užívať Gefemin

- Bez predchádzajúceho užívania hormonálnej antikoncepcie (v predchádzajúcom mesiaci)

Užívanie tabliet sa musí začať v 1. deň prirodzeného cyklu ženy (t.j. prvý deň jej menštruačného krvácania).

- Prechod z kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (kombinovanej perorálnej antikoncepcie, (combined oral contraceptive, COC), vaginálneho krúžku alebo transdermálnej náplasti)

Žena má začať užívať Gefemin najlepšie nasledujúci deň po užití poslednej aktívnej tablety jej predchádzajúceho balenia COC, najneskôr však v deň nasledujúci po zvyčajnom intervale bez užívania tabliet alebo po období užívania placebo tabliet predchádzajúcej COC. V prípade používania vaginálneho krúžku alebo transdermálnej náplasti má žena začať užívať Gefemin najlepšie v deň ich odstránenia, najneskôr však keď bude potrebná ich ďalšia aplikácia.

- Prechod z antikoncepcnej metódy obsahujúcej iba gestagén (tableta obsahujúca iba gestagén, injekcia, implantát) alebo vnútro maternicového systému uvoľňujúceho gestagén (intrauterine system, IUS)

Žena môže prejsť z tablety obsahujúcej iba gestagén kedykoľvek (z implantátu alebo z IUS v deň ich odstránenia, z injekcií v deň, keď má byť aplikovaná ďalšia injekcia), ale vo všetkých týchto prípadoch má byť žena poučená o používaní bariérovej metódy antikoncepcie počas prvých 7 dní užívania tabliet.

- Po potrate v prvom trimestri

Žena môže začať užívanie lieku Gefemin okamžite. Žiadne ďalšie antikoncepcné opatrenia nie sú potrebné.

- Po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri

Keďže obdobie bezprostredne po pôrode je spojené so zvýšeným rizikom tromboembólie, COC sa nemá začať skôr ako medzi 21. až 28. dňom po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri. Žene sa má odporučiť, aby počas prvých 7 dní užívania tabliet navyše používala nehormonálnu antikoncepcnú metódu. Pokiaľ však už došlo k pohlavnému styku, pred začatím užívania COC treba vylúčiť možnosť gravidity alebo musí žena počkať na prvé menštruačné krvácanie.

Dojčiace ženy, pozri časť 4.6.

## Postup pri vynechaní tabliet

Biele placebo tablety z posledného (4.) radu blistra môžu byť vynechané. Napriek tomu majú byť vyradené z blistra, aby sa nechcene nepredlžovalo obdobie užívania placebo tabliet. Nasledujúce odporúčania sa vzťahujú len na **vynechanie žltých aktívnych tabliet**:

Ak sa užívateľka oneskorí s užitím ktorejkoľvek tablety **o menej ako 12 hodín**, antikoncepcná ochrana nie je znížená. Žena má užiť tabletu, len čo si na to spomenie a ďalšie tablety má užívať vo zvyčajnom čase.

Ak sa oneskorí s užitím ktorejkoľvek tablety **o viac ako 12 hodín**, antikoncepcná ochrana môže byť znížená. Postup po vynechaní tabliet sa môže riadiť nasledujúcimi dvomi základnými pravidlami:

1. užívanie tabliet nesmie byť nikdy prerušené na dlhšie ako 4 dni,

2. na dosiahnutie zodpovedajúcej supresie osi hypotalamus-hypofýza-ovária je nevyhnutné neprerušené užívanie tabliet počas 7 dní.

V súlade s tým sa v bežnej praxi môžu poskytnúť nasledujúce odporúčania:

- o 1. - 7. deň

Užívateľka má užiť poslednú vynechanú tabletu, len čo si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet naraz. Potom pokračuje v užívaní tabliet v jej zvyčajnom čase. Navyše je potrebné používať v nasledujúcich 7 dňoch bariérovú metódu antikoncepcie, akou je kondóm. Ak došlo v predchádzajúcich 7 dňoch k pohlavnému styku, má sa zväziť možnosť gravidity. Čím viac tabliet sa vynechalo a čím viac sa vynechanie užitia blíži k fáze užívania placebo tabliet, tým vyššie je riziko gravidity.

- o 8. - 14. deň

Užívateľka má užiť poslednú vynechanú tabletu, len čo si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet naraz. Potom pokračuje v užívaní tabliet v jej zvyčajnom čase. Ak žena užívala tablety počas 7 dní pred prvou vynechanou tabletou správne, ďalšie antikoncepcné opatrenia nie sú potrebné. Ak však vynechala viac ako 1 tabletu, má sa jej odporučiť použitie ďalšieho opatrenia počas 7 dní.

- o 15. - 24. deň

Riziko zníženia spoľahlivosti je vysoké z dôvodu blížiaceho sa intervalu užívania placebo tabliet. Aj tak však možno upravením schémy užívania tabliet predísť zníženiu antikoncepcnej ochrany. Pri dodržaní niektorého z dvoch nasledujúcich postupov nie je preto potrebné používať ďalšie antikoncepcné opatrenia za predpokladu, že počas 7 dní pred vynechaním prvej tablety žena užila všetky tablety správne. Ak to tak nie je, žena má zvoliť prvú z nasledujúcich dvoch možností a použiť navyše ďalšie opatrenia počas nasledujúcich 7 dní.

1. Užívateľka má užiť poslednú vynechanú tabletu, len čo si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet naraz. Potom pokračuje v užívaní tabliet v jej zvyčajnom čase až do doužívania všetkých aktívnych tabliet. 4 placebo tablety z posledného radu sa musia vyradiť. Nasledujúce blisterové balenie sa musí začať užívať ihneď. Užívateľka pravdepodobne nebude mať krvácanie z vysadenia až do doužívania aktívnych tabliet z druhého balenia, ale počas užívania tabliet môže nastať špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie.
2. Žene možno tiež poradiť, aby prerušila užívanie tabliet terajšieho blisterového balenia. V takomto prípade má užívať placebo tablety z posledného radu po dobu až 4 dní, vrátane dní, keď boli tablety vynechané, a následne pokračovať v užívaní z ďalšieho blisterového balenia.

Ak žena vynechala tablety a následne sa nedostaví krvácanie z vysadenia počas intervalu užívania placebo tabliet, má sa zväziť možnosť gravidity.

### **Odporúčania pre prípad gastrointestinálnych ťažkostí**

V prípade závažných gastrointestinálnych ťažkostí (napr. vracanie alebo hnačka), nemusí dôjsť k úplnému vstrebaniu sa a má sa pristúpiť k ďalším antikoncepcným opatreniam (bariérová metóda, ako je kondóm).

Ak dôjde počas 3 – 4 hodín po užití aktívnej tablety k vracaniu, má sa čo možno najskôr užiť nová (náhradná) tableta. Novú tabletu treba, pokiaľ je to možné, užiť do 12 hodín od zvyčajného času užívania. Ak uplynulo viac ako 12 hodín, je možné aplikovať postup pri vynechaní tabliet, ako je uvedené v časti 4.2 „Postup pri vynechaní tabliet“. Ak žena nechce zmeniť obvyklú schému užívania tabliet, musí užiť ďalšiu tabletu (ďalšie tablety) z iného blisterového balenia.

### **Pediatrická populácia**

Bezpečnosť a účinnosť lieku sa hodnotila u osôb vo veku 18 rokov a starších. K dispozícii sú obmedzené údaje o použití u dospelých do 18 rokov.

### **Staršie pacientky**

Gefemin nie je indikovaný po menopauze.

### **Pacientky s poruchou funkcie pečene**

Gefemin je kontraindikovaný u žien so závažným ochorením pečene. Pozri tiež časť „Kontraindikácie“.

### **Pacientky s poruchou funkcie obličiek**

Gefemin sa špeciálne neštudoval u pacientov s poškodením funkcie obličiek.

### **Spôsob podávania**

Na perorálne použitie

### **Ako oddialiť krvácanie z vysadenia**

Pre oddialenie menštruácie má žena pokračovať v užívaní tabliet z ďalšieho blisterového balenia Gefeminu s vynechaním užívania placebo tabliet z jej súčasného balenia. Menštruácia môže byť takto oddialená na tak dlho, ako sa požaduje, až do doužívania aktívnych tabliet z druhého balenia. Počas tohto času môže nastať medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie. Po intervale užívania placebo tabliet žena znovu pokračuje v pravidelnom užívaní tabliet Gefemin.

Ak si žena želá presunúť menštruáciu na iný deň v týždni, ako na ktorý vychádza v doterajšej schéme užívania, možno jej odporučiť, aby skrátila nastávajúci interval užívania placebo tabliet o toľko dní, o koľko si želá. Čím kratší bude interval, tým väčšie je riziko, že nedôjde ku krvácaniu z vysadenia, ale že bude dochádzať počas užívania z nasledujúceho balenia k medzimenštruačnému krvácaniu a špineniu (tak ako pri oddialení menštruácie).

## **4.3 Kontraindikácie**

Kombinované hormonálne antikoncepcie (CHC) sa nesmú užívať pri výskyte ktoréhokoľvek z nasledujúcich stavov. Pokiaľ sa niektorý z týchto stavov objaví prvýkrát v priebehu užívania COC, užívanie tabliet musí byť okamžite ukončené.

Prítomnosť alebo riziko vzniku venózneho tromboembólie (venous thromboembolism, VTE)

- Venózna tromboembólia - prítomná VTE (liečená antikoagulantami) alebo v anamnéze (napr. trombóza hlbokých žíl [deep venous thrombosis, DVT] alebo pľúcna embólia [pulmonary embolism, PE]).
- Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik venózneho tromboembólie, ako napríklad rezistencia voči APC (vrátane faktora V Leiden), deficiencia antitrombínu-III, deficiencia proteínu C, deficiencia proteínu S.
- Závažný chirurgický zákrok s dlhodobou imobilizáciou (pozri časť 4.4).
- Vysoké riziko vzniku venózneho tromboembólie z dôvodu prítomnosti viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4).

Prítomnosť alebo riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (arterial thromboembolism, ATE)

- Arteriálna tromboembólia - prítomná arteriálna tromboembólia, arteriálna tromboembólia v anamnéze (napríklad infarkt myokardu) alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad *angina pectoris*).
- Cievne mozgové ochorenie - prítomná cievna mozgová príhoda, cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad prechodný ischemický záchvat, [transient ischaemic attack, TIA]).

- Známa vrodená alebo získaná predispozícia na vznik arteriálnej tromboembólie, ako napríklad hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulancium).
- Migréna s ložiskovými neurologickými symptómami v anamnéze.
- Vysoké riziko vzniku arteriálnej tromboembólie z dôvodu viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4) alebo prítomnosti jedného závažného rizikového faktora, ako napríklad:
  - diabetes mellitus s cievnymi symptómami,
  - závažná hypertenzia,
  - závažná dyslipoproteinémia.
- Ťažké ochorenie pečene, prítomné alebo v anamnéze, až do návratu pečevných funkcií na referenčné hodnoty.
- Existujúce nádory pečene (benígne alebo malígne) alebo ich výskyt v anamnéze.
- Diagnostikované malignity závislé od pohlavných steroidov alebo podozrenie na ne (napr. pohlavných orgánov alebo prsníkov).
- Vaginálne krvácanie s nediagnostikovanou príčinou.
- Precitlivosť na liečivá gestodén, etinylestradiol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 v tabletoch Gefemin.
- Pacientky, ktoré sú alergické na sóju.

Užívanie lieku Gefemin je kontraindikované na súbežné užívanie s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, liekmi obsahujúcimi glekaprevir/pibrentasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (pozri časť 4.5).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### Upozornenia

Ak je prítomný ktorýkoľvek zo stavov alebo rizikových faktorov uvedených nižšie, vhodnosť používania Gefeminu sa má s danou ženou prekonzultovať.

Ženu treba upozorniť, že ak dôjde k zhoršeniu alebo prvému prejavu ktoréhokoľvek z týchto stavov alebo rizikových faktorov, má sa obrátiť na svojho lekára, ktorý určí, či má ukončiť užívanie Gefeminu.

V prípade podozrenia alebo preukázaného výskytu VTE alebo ATE je potrebné podávanie CHC prerušiť. V prípade nasadenia antikoagulačnej liečby je potrebné zahájiť podávanie vhodnej alternatívnej antikoncepcie vzhľadom k teratogenite antikoagulačnej liečby (kumaríny).

##### Riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE)

Použitie ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) zvyšuje riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE) v porovnaní s jej nepoužívaním. **Lieky, ktoré obsahujú levonorgestrel, norgestimát alebo noretisterón, sú spojené s najnižším rizikom vzniku VTE. Ostatné lieky, ako je Gefemin môžu toto riziko zvyšovať dvojnásobne. Rozhodnutie používať ktorýkoľvek iný liek, ako ten s najnižším rizikom výskytu VTE, sa má urobiť len po konzultácii s danou ženou, aby sa zaručilo, že rozumie riziku výskytu VTE pri užívaní Gefeminu, ako jej aktuálne rizikové faktory ovplyvňujú toto riziko a že riziko vzniku VTE je najvyššie v prvom roku používania CHC. Sú taktiež aj určité dôkazy o tom, že sa toto riziko zvyšuje pri opätovnom začatí používania CHC po prerušení používania trvajúcim 4 týždne alebo dlhšie.**

U približne 2 z 10 000 žien, ktoré nepoužívajú CHC a nie sú gravidné, vznikne VTE v priebehu jedného roka. Avšak u každej jednej ženy môže byť toto riziko oveľa vyššie v závislosti od prítomných rizikových faktorov (pozri nižšie).

Odhaduje sa<sup>1</sup>, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u približne 9 až 12 žien z 10 000 žien, ktoré používajú CHC obsahujúcu gestodén, v porovnaní s približne 6<sup>2</sup> ženami, ktoré užívajú CHC obsahujúcu levonorgestrel.

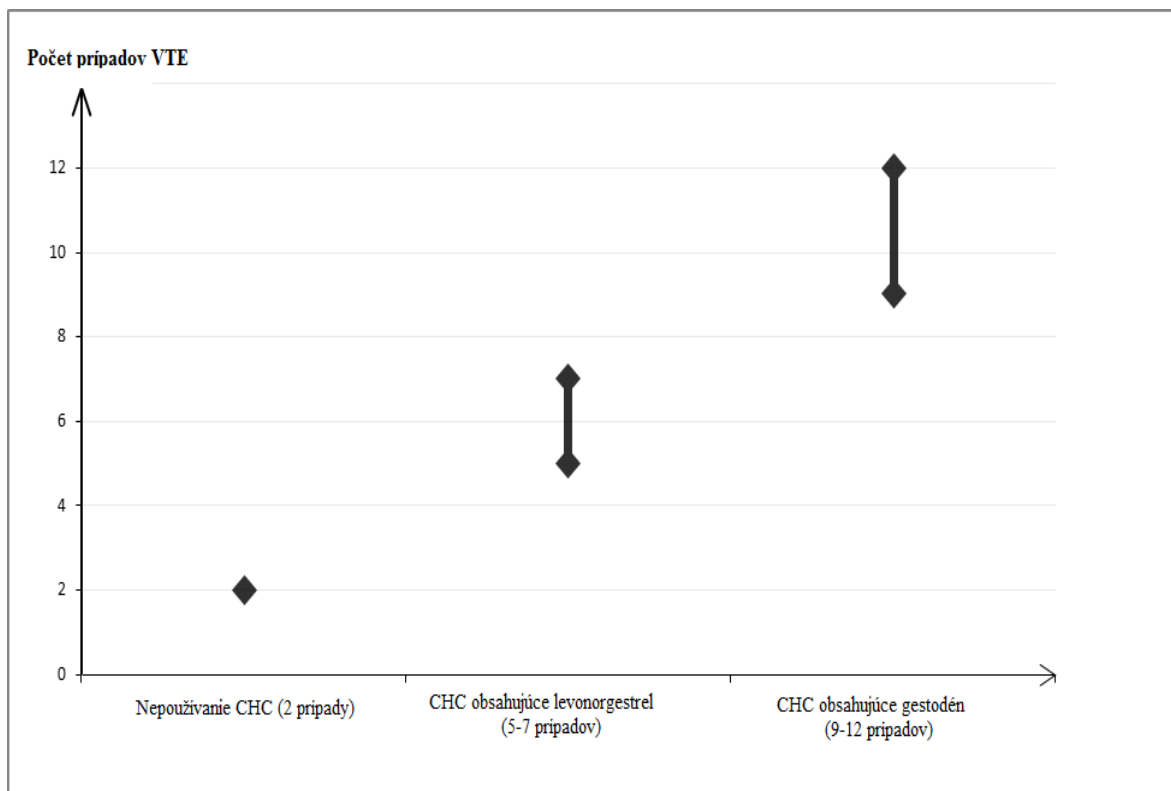
V oboch prípadoch je počet výskytov VTE za rok nižší než počet očakávaný u žien počas gravidity alebo v období po pôrode.

VTE sa môže v 1 až 2 % prípadov skončiť smrťou.

<sup>1</sup> Tieto incidencie boli odhadnuté zo všetkých dát z epidemiologických štúdií, použitím relatívnych rizík pre rôzne lieky v porovnaní s CHC obsahujúcimi levonorgestrel

<sup>2</sup> Stredný bod rozpätia 5-7 (prípadov) na 10 000 ženských rokov (ŽR), založený na relatívnom riziku kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) obsahujúcej levonorgestrel oproti 2,3 až 3,6 u neužívateľiek.

### Počet prípadov VTE na 10 000 žien v priebehu jedného roka



U používateľiek CHC bol mimoriadne zriedkavo hlásený výskyt trombózy v iných krvných cievach, napr. v pečňových, mezenterických, obličkových alebo sietnicových žilách a tepnách.

### Rizikové faktory vzniku VTE

Riziko vzniku venózných tromboembolických komplikácií u používateľiek CHC sa môže značne zvýšiť v prípade ženy s ďalšími rizikovými faktormi, najmä ak má viacero rizikových faktorov (pozri tabuľku).

Gefemin je kontraindikovaný, ak má žena viacero rizikových faktorov, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku venózne trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac ako jeden rizikový faktor, zvýšenie

rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko výskytu VTE. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

**Tabuľka: Rizikové faktory vzniku VTE**

Rizikový faktor	Komentár
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI.  Obzvlášť dôležité je to zvážiť, ak sú prítomné aj ďalšie rizikové faktory.
Dlhodobá imobilizácia, závažný chirurgický zákrok, akýkoľvek chirurgický zákrok na nohách alebo panve, neurochirurgický zákrok alebo závažný úraz.  Poznámka: dočasná imobilizácia vrátane cestovania leteckou dopravou trvajúcou >4 hodiny môže byť tiež rizikovým faktorom pre vznik VTE, najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.	V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť používanie tablety (v prípade plánovaného chirurgického zákroku najmenej štyri týždne pred zákrokom) a pokračovať v ňom najskôr dva týždne po úplnom obnovení pohyblivosti. Má sa používať iný spôsob antikoncepcie, aby sa zabránilo neželanej gravidite.  Ak sa užívanie Gefeminu nepreruší včas, má sa zvážiť antitrombotická liečba.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt venózne tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne mladom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, žena sa má pred rozhodnutím o používaní ktorejkoľvek CHC poradiť s odborným lekárom.
Iné zdravotné stavy spojené s VTE	Rakovina, systémový <i>lupus erythematosus</i> , hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov

Neexistuje žiadna zhoda ohľadom možnej úlohy kŕčových žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venózne trombózy.

Musí sa zvážiť zvýšené riziko vzniku tromboembólie počas gravidity a najmä počas 6-týždňového obdobia šestonedelia (informácie o „Fertilite, gravidite a laktácii“, pozri časť 4.6).

**Príznaky VTE (trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia)**

Žena má byť poučená, aby v prípade príznakov vyhľadala okamžitú lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že používa CHC.

Príznaky trombózy hlbokých žíl (DVT) môžu zahŕňať:

- jednostranný opuch nohy a/alebo chodidla alebo pozdĺž žily v nohe,
- bolesť alebo citlivosť v nohe, ktorú možno pociťovať iba v stoji alebo pri chôdzi,
- zvýšené teplo v postihnutej nohe, sčervenanie alebo zmena sfarbenia pokožky na nohe.

Príznaky pľúcnej embólie (PE) môžu zahŕňať:

- náhly nástup nevysvetliteľnej dýchavičnosti alebo rýchleho dýchania,
- náhly kašeľ, ktorý môže súvisieť s hemoptyzou,
- ostrú bolesť v hrudníku,
- závažný pocit točenia hlavy alebo závrat,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Niektoré z týchto príznakov (napríklad „dýchavičnosť“, „kašeľ“) sú nešpecifické a môžu byť nesprávne interpretované ako častejšie alebo menej závažné udalosti (napríklad infekcie dýchacích ciest).

Medzi ďalšie prejavy vaskulárnej oklúzie môžu patriť: náhla bolesť, opuch a mierne zmodranie niektovej končatiny.

Ak dôjde k oklúzii v oku, medzi symptómy môžu patriť bezbolestné rozmazané videnie, ktoré môže postupne prechádzať až do straty zraku. Niekedy môže dôjsť k strate zraku takmer okamžite.

### 1. Riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)

Epidemiologické štúdie spájajú používanie CHC so zvýšeným rizikom vzniku arteriálnej tromboembólie (infarkt myokardu) alebo cievnej mozgovej udalosti (napr. prechodný ischemický záchvat, cievna mozgová príhoda). Arteriálne tromboembolické udalosti sa môžu končiť smrťou.

#### **Rizikové faktory vzniku ATE**

Riziko vzniku arteriálnych tromboembolických komplikácií alebo cerebrovaskulárnej udalosti u používateľiek CHC sa zvyšuje u žien s rizikovými faktormi (pozri tabuľku). Gefemin je kontraindikovaný, ak má žena jeden závažný alebo viacero rizikových faktorov vzniku ATE, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku arteriálnej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac než jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

**Tabuľka: Rizikové faktory vzniku ATE**

Rizikový faktor	Komentár
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov
Fajčenie	Ženám sa má odporučiť, aby nefajčili, ak chcú používať CHC. Ženám vo veku nad 35 rokov, ktoré pokračujú vo fajčení, sa má dôrazne odporučiť, aby používali iný spôsob antikoncepcie.
Hypertenzia	
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> ).	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. To je dôležité najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt arteriálnej tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne mladom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, ženu musí pred rozhodnutím o používaní ľubovoľnej CHC vyšetriť odborný lekár.
Migréna	Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény v priebehu používania CHC (čo môžu byť skoré príznaky cievnej mozgovej príhody) môže byť dôvodom na okamžité prerušenie používania lieku.
Ďalšie zdravotné stavy spojené s nežiaducimi vaskulárnymi	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémia, ochorenie srdcových chlopní a atriálna fibrilácia,



udalosťami.

dyslipoпротеинемия a systémový *lupus erythematosus*.

### **Príznaky ATE**

V prípade príznakov sa má žene odporučiť, aby bezodkladne vyhľadala lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že užíva CHC.

Príznaky cievnej mozgovej príhody môžu zahŕňať:

- náhla strata citlivosti alebo slabosť tváre, ruky alebo nohy, najmä na jednej strane tela,
- náhle problémy s chôdzou, závrat, strata rovnováhy alebo koordinácie,
- náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo jej porozumením,
- náhle problémy so zrakom u jedného alebo oboch očí,
- náhla, závažná alebo dlhodobá bolesť hlavy bez známej príčiny,
- strata vedomia alebo mdloba so záchvatom alebo bez neho.

Dočasné príznaky naznačujú, že udalosťou je prechodný ischemický záchvat (transient ischaemic attack, TIA).

Príznaky infarktu myokardu (myocardial infarction, MI) môžu zahŕňať:

- bolesť, nepohodlie, tlak, ťažoba, pocit stláčania alebo plnosti v hrudi, ruke alebo pod hrudnou kosťou,
- nepohodlie vyžarujúce do chrbta, čeluste, hrdla, ruky, žalúdka,
- pocit plnosti, zažívacích problémov alebo dusenia sa,
- potenie, nevoľnosť, vracanie alebo závrat,
- extrémna slabosť, úzkosť alebo dýchavičnosť,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

## **2. Tumory**

### *Rakovina krčka maternice*

V niektorých epidemiologických štúdiách bolo hlásené zvýšené riziko rakoviny krčka maternice u dlhodobých užívateľiek COC, ale naďalej nie je jasné, do akej miery môže tento výsledok súvisieť so sexuálnym správaním a ďalšími faktormi, ako je ľudský papilomavírus (human papilloma virus, HPV).

### *Rakovina prsníka*

Meta-analýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že sa mierne zvýšilo relatívne riziko (RR = 1,24) diagnostikovania rakoviny prsníka u žien počas užívania COC.

Zvýšené riziko je prechodné a vymizne 10 rokov po ukončení užívania COC.

Je možné, že pravidelnejšie klinické sledovanie žien užívajúcich perorálnu antikoncepciu so zvýšenou pravdepodobnosťou skoršej diagnózy môže hrať dôležitú úlohu vo vyššom počte diagnostikovaných karcinómov prsníka.

Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien mladších ako 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet prípadov diagnostikovanej rakoviny prsníka u žien, ktoré užívajú alebo užívali COC, je v porovnaní s celoživotným rizikom rakoviny prsníka malý.

Rakovina prsníka diagnostikovaná u žien, ktoré niekedy COC užívali, býva klinicky menej rozvinutá ako u žien, ktoré COC neužívali nikdy.

Publikované údaje neobmedzujú používanie perorálnych kontraceptív, pretože sa zdá, že potenciálne riziká sú vyvážené s prínosmi.

Perorálna antikoncepcia navyše znižuje riziko rakoviny vaječníkov a endometria.

### **Neoplázia pečene/ochorenie pečene**

U užívateľiek COC sa v zriedkavých prípadoch hlásili benígne nádory pečene (napr. fokálna nodulárna hyperplázia, pečeňové adenómy) a ešte zriedkavejšie boli zhubné nádory pečene. V ojedinelých prípadoch tieto nádory viedli k život ohrozujúcemu intraabdominálnemu krvácaniu.

Bola hlásená cholestáza, jej výskyt alebo zhoršenie počas tehotenstva, ako aj pri užívaní COC, ale dôkazy o súvislosti s užívaním COC nie sú presvedčivé.

Pri užívaní COC boli hlásené poruchy funkcie pečene a žlčových ciest. Akútne alebo chronické poruchy funkcie pečene môžu vyžadovať prerušenie užívania COC, kým sa ukazovatele pečeňových funkcií nevrátia k normálu.

V prípade výskytu silných bolestí v hornej časti brucha, zväčšenia pečene alebo prejavov intraabdominálneho krvácania u žien užívajúcich COC sa v diferenciálnej diagnostike musí uvažovať o nádore pečene.

### **Bolesť hlavy**

Výskyt alebo exacerbácia migrény alebo rozvoj bolesti hlavy s novým charakterom, ktorý je opakujúci sa, pretrvávajúci alebo závažný, si vyžaduje prerušenie užívania COC a vyhodnotenie príčiny.

### **Hypertenzia**

U žien užívajúcich COC boli hlásené prípady zvýšeného krvného tlaku, aj keď nie sú časté. U žien s hypertenziou, ktorá má v anamnéze hypertenziu alebo choroby spojené s hypertenziou (vrátane určitých ochorení obličiek), môže byť vhodnejšia iná metóda antikoncepcie. Ak sa v takýchto prípadoch užíva COC, odporúča sa dôkladné sledovanie a ak dôjde k významnému zvýšeniu krvného tlaku, je potrebné COC vysadiť.

### **Iné stavy**

#### **Lekárske vyšetrenie/konzultácia**

Pred začatím užívania alebo opätovným nasadením Gefeminu sa má vyšetriť kompletná zdravotná anamnéza (vrátane rodinnej anamnézy) a musí sa vylúčiť gravidita. Má sa zmerať krvný tlak a vykonať zdravotná prehliadka na základe kontraindikácií (pozri časť 4.3) a upozornení (pozri časť 4.4). Je dôležité ženu upozorniť na informácie o venóznej a arteriálnej trombóze vrátane rizika užívania Gefeminu v porovnaní s inými CHC, o príznakoch VTE a ATE, o známych rizikových faktoroch a o tom, čo robiť v prípade podozrenia na trombózu.

Žena, má byť poučená, aby si pozorne prečítala písomnú informáciu pre používateľku a dodržiavala odporúčania uvedené v nej. Frekvencia a druh vyšetrení sa majú robiť na základe stanovených postupov a majú sa prispôbiť individuálnym potrebám ženy.

Ženy majú byť upozornené, že hormonálna antikoncepcia nechráni pred infekciami vírusom HIV (AIDS) ani inými ochoreniami prenášanými pohlavným stykom.

Ženy s hypertriglyceridémiou alebo s jej výskytom v rodinnej anamnéze môžu mať počas užívania COC zvýšené riziko vzniku pankreatitídy.

Akútna alebo chronická porucha funkcie pečene môže vyžadovať prerušenie užívania COC, kým sa markery pečeňových funkcií nevrátia do normálu. Opakovaný výskyt cholestatickej žltacky a/alebo pruritu v súvislosti s cholestázou, ktoré sa predtým vyskytli počas gravidity alebo počas predchádzajúceho užívania pohlavných steroidov, si vyžaduje prerušenie užívania COC.

Aj keď u mnohých žien užívajúcich COC sa hlásilo mierne zvýšenie krvného tlaku, klinicky významné zvýšenia krvného tlaku sú zriedkavé. Ak sa v priebehu užívania COC rozvinie trvalá klinicky významná hypertenzia, užívanie sa má prerušiť a má sa liečiť hypertenzia. Ak lekár uzná za vhodné, je možné COC znovu nasadiť po dosiahnutí normálnych hodnôt krvného tlaku antihypertenznou liečbou.

V súvislosti s graviditou a užívaním COC sa popisuje výskyt alebo zhoršenie nasledujúcich stavov, ale dôkaz o súvislosti s užívaním COC nie je presvedčivý: žltáčka a/alebo pruritus súvisiace s cholestázou, tvorba žlčových kameňov; porfýria, systémový lupus erythematosus; hemolyticko-uremický syndróm; Sydenhamova chorea; gestačný herpes; strata sluchu spojená s otosklerózou.

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť symptómy dedičného a získaného angioedému.

### **Znížená kontrola cyklu**

V klinických štúdiách bola amenorea, ktorá nesúvisí s tehotenstvom, pozorovaná v 7% cyklov (vyskytla sa u 24% žien počas celého trvania klinických štúdií) a u 3,6% žien sa vyskytli po sebe nasledujúce amenorhoické cykly. V klinických štúdiách prerušilo liečbu iba 1% žien z dôvodu amenorey.

Ak sa Gefemin užíva podľa pokynov, nie je pri výskyte jedného amenorhoického cyklu dôvod na prerušenie a vykonanie tehotenského testu. Ak sa Gefemin neužíva podľa pokynov alebo ak sa objaví amenorea po dlhom období pravidelného menštruačného krvácania, je potrebné vylúčiť graviditu.

Pri všetkých COC sa môže vyskytnúť nepravidelné krvácanie (špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie), najmä počas prvých mesiacov užívania. Vyhodnotenie nepravidelného krvácania je preto zmysluplné až po adaptačnom intervale asi troch cyklov.

Ak nepravidelnosti v krvácaní pretrvávajú alebo sa objavia po pravidelných cykloch, mali by sa zväziť nehormonálne príčiny a sú potrebné adekvátne diagnostické opatrenia na vylúčenie malignity alebo tehotenstva. Ďalšie diagnostické opatrenia môžu zahŕňať kyretáž.

COC môžu mať účinok na periférnu inzulínovú rezistenciu a glukózovú toleranciu. Ženy s diabetes mellitus musia byť preto počas užívania COC starostlivo sledované.

Počas užívania COC sa hlásilo zhoršenie epilepsie (pozri časť 4.5 interakcie), Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy.

Môže sa vyskytnúť chloazma, najmä u žien s výskytom *chloasma gravidarum* v anamnéze. Ženy so sklonom ku chloazme sa počas užívania COC nemajú vystavovať pôsobeniu slnečného alebo ultrafialového žiarenia.

Depresívna nálada a depresia sú známe nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú pri používaní hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8). Depresia môže byť závažná a je všeobecne známym rizikovým faktorom pre samovražedné správanie a samovraždu. Ženám je potrebné odporučiť, aby v prípade výskytu zmien nálady a príznakov depresie kontaktovali svojho lekára, vrátane prípadov, kedy sa tieto príznaky objavia krátko po začatí liečby.

### **Znížená účinnosť**

Účinnosť perorálnych kontraceptív sa môže znížiť v prípade vynechania tabliet, závažnej hnačky alebo vracania (pozri časť 4.2) alebo súbežného užívania iných liekov (pozri časť 4.5).

Každá žltá tableta tohto lieku obsahuje 57,61 mg laktózy v jednej tablete, biela tableta obsahuje 70,897 mg. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Môžu sa objaviť interakcie s liekmi, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, čo môže mať za následok zvýšený klírens pohlavných hormónov a čo môže viesť k medzimenštruačnému krvácaniu a/alebo k zlyhaniu antikoncepcnej ochrany.

#### *Manažment*

Indukcia enzýmov môže byť pozorovaná už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna indukcia enzýmov je zvyčajne pozorovaná v priebehu niekoľkých týždňov. Po ukončení liečby liekom môže enzýmová indukcia pretrvávajúť po dobu približne 4 týždňov.

#### *Krátkodobá liečba*

Ženy liečené liekmi indukujúcimi enzýmy, majú dočasne používať navyše k COC bariérovú metódu antikoncepcie alebo iný spôsob antikoncepcie. Bariérová metóda antikoncepcie musí byť používaná po celú dobu liečby súbežne podávaným liekom a nasledujúcich 28 dní po ukončení liečby.

Pokiaľ liečba zasiahne do obdobia ukončenia užívania COC zo zostávajúceho blistra, treba užívanie tabliet z ďalšieho blistra COC začať ihneď po predchádzajúcom, bez obvyklého intervalu užívania placebo tabliet, ktoré sa majú zlikvidovať.

#### *Dlhodobá liečba*

Pokiaľ je žena na dlhodobej liečbe liečivami indukujúcimi enzýmy, odporúča sa používať inú spoľahlivú nehormonálnu metódu antikoncepcie.

#### *Látky, ktoré zvyšujú klírens COC (znižujú účinky COC enzýmovou indukciou), napr.:*

Barbituráty, bosentan, karbamazepín, fenytoín, primidón, rifampicín a lieky na HIV ritonavir, nevirapín a efavirenz a pravdepodobne tiež felbamát, grizeofulvín, oxkarbazepín, topiramát a lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Lieky zvyšujúce gastrointestinálnu motilitu, napr. metoklopramid, môžu znižovať plazmatické koncentrácie lieku Gefemin.

#### *Látky s variabilnými účinkami na klírens COC*

Pri súbežnom užívaní s COC, mnoho kombinácií inhibítorov HIV proteáz a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy, vrátane kombinácií s HCV inhibítormi môže zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo progestínu. V niektorých prípadoch môže byť celkový účinok týchto zmien klinicky významný.

Preto je potrebné zohľadniť odborné informácie o súbežne podávaných HIV/HCV liekoch, aby boli identifikované potenciálne liekové interakcie a akékoľvek súvisiace odporúčania. V prípade akýchkoľvek pochybností majú ženy liečené inhibítormi proteáz alebo nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy používať dodatočnú bariérovú metódu antikoncepcie.

- Účinok Gefeminu na iné lieky

Perorálne kontraceptíva môžu ovplyvňovať metabolizmus niektorých iných liečiv. Môžu teda ich koncentrácie v plazme a tkanivách buď zvyšovať (napr. cyklosporín) alebo znižovať (napr. lamotrigín).

- Laboratórne testy

Použitie antikoncepcných steroidov môže ovplyvniť výsledky určitých laboratórných testov, vrátane biochemických parametrov pečene, štítnej žľazy, adrenálnej a renálnej funkcie, hladiny (väzbových) proteínov v plazme, napr. globulíny viažuce kortikosteroidy a lipidové/lipoproteínové frakcie, parametre metabolizmu cukrov a parametre koagulácie a fibrinolýzy. Zmeny zvyčajne zostávajú v rámci referenčného rozpätia laboratórných hodnôt.

#### *Farmakodynamické interakcie*

Počas klinických skúšaní s pacientkami liečenými na infekcie vírusom hepatitídy C (HCV) liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez ribavirínu sa zvýšenie transamináz (ALT) vyššie ako 5-násobok hornej hranice normy (ULN) vyskytlo významne častejšie u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC). Okrem toho, aj u pacientok liečených glekaprevirom/pibrentasvirom alebo sofosbuvírom/velpatasvirom/voxilaprevirom sa pozorovalo zvýšenie ALT u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako sú CHC (pozri časť 4.3).

Preto musia užívateľky Gefeminu prejsť na alternatívny spôsob antikoncepcie (napr. antikoncepciu obsahujúcu iba gestagén alebo nehormonálne metódy) pred začatím liečby týmito kombinovanými liekovými režimami. Liečba liekom Gefemin sa môže znovu začať 2 týždne po ukončení liečby určitými antivírusovými liekmi HCV a ich kombináciami.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Fertilita

Gefemin je indikovaný na prevenciu tehotenstva.

##### Gravidita

Gefemin nie je indikovaný v gravidite.

Ak žena počas užívania tabliet lieku Gefemin otehotnie, užívanie sa musí ihneď ukončiť.

Pri opätovnom začatí užívania lieku Gefemin treba vziať do úvahy zvýšené riziko VTE v období po pôrode (pozri časti 4.2. a 4.4).

Rozsiahle epidemiologické štúdie však neodhalili zvýšené riziko vrodených chýb u detí narodených ženám, ktoré užívali antikoncepčné tablety pred graviditou, ani teratogénny vplyv v prípade, že antikoncepčné tablety boli neúmyselne užívané v ranej gravidite.

##### Dojčenie

Laktácia môže byť ovplyvnená užívaním antikoncepčných tabliet, pretože tablety môžu znižovať množstvo materského mlieka a meniť jeho zloženie. Všeobecne sa preto užívanie perorálnych kontraceptív neodporúča, až kým dojčiaci matka dieťa úplne neodstaví. Malé množstvá antikoncepčných steroidov a/alebo ich metabolitov sa môžu vylučovať do materského mlieka. Tieto množstvá môžu mať vplyv na dieťa.

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

Vplyv lieku Gefemin na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje nebol systematicky hodnotený. Neočakáva sa, že Gefemin ovplyvní schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Boli hlásené prípady závratov. Pacientky majú byť opatrné, pokiaľ nebudú vedieť, že liek Gefemin nemá na tieto schopnosti vplyv.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Počas klinického skúšania sa u 15 % žien hlásil výskyt amenorey, pozri časť 4.4.

Najčastejšími (viac ako 10 %) nežiaducimi účinkami hlásenými počas štúdií fázy III a počas sledovania po uvedení lieku na trh boli u žien užívajúcich Gefemin bolesť hlavy, vrátane migrény, medzimenštruačné krvácanie a špinenie.

Ďalšie nežiaduce účinky sa hlásili u žien užívajúcich COC:

	Časté ≥ 1/100	Menej časté ≥ 1/1 000	Zriedkavé ≥ 1/10 000	Veľmi zriedkavé	Neznáme
--	------------------	--------------------------	-------------------------	--------------------	---------

	až < 1/10	až < 1/100	až < 1/1 000	< 1/10 000	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)				hepatocelulárny karcinóm a benígne nádory pečene (napr. fokálna nodulárna hyperplázia, adenóm pečene)	
Infekcie a nákazy	vaginitída, vrátane kandidózy				
Poruchy imunitného systému			anafylaktické/anafylaktoidné reakcie vrátane veľmi zriedkavých prípadov urtikárie, angioedému, a závažných reakcií s respiračnými a obehovými príznakmi	zhoršenie systémového <i>lupus erythematosus</i>	Exacerbáci a príznakov dedičného a získaného angioedému
Poruchy metabolizmu a výživy		zmeny chuti do jedla (zvýšenie alebo zníženie)	intolerancia glukózy	zhoršenie porfýrie	
Psychické poruchy	zmeny nálady, vrátane depresie, zmeny libida				
Poruchy nervového systému	nervozita, závrat			zhoršenie chorey	
Poruchy oka			intolerancia kontaktných šošoviek	neuritída zrakového nervu, vaskulárna trombóza sietnice	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, vracanie, bolesť brucha	kŕče v bruchu, plynatosť		pankreatitída	
Poruchy pečene a žlčových ciest			cholestatická žltáčka	biliárna litiáza a cholestáza <sup>1</sup> , poruchy pečene a žlčových ciest (napr. hepatitída, abnormálna funkcia pečene)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	akné	vyrážka, chloazma (melazma), ktorá môže	<i>Erythema nodosum</i>	<i>Erythema multiforme</i>	

		pretrvávajúť, hirsutizmus, alopécia			
Poruchy obličiek a močových ciest				hemolyticko-uremický syndróm	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	bolesť, citlivosť, zväčšenie prsníkov, sekrécia z prsníkov, dysmenorea, zmeny v menštruačnom cykle, zmeny v ektopii krčka maternice a sekrécií				
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	retencia tekutín/edém				
Poruchy ciev		Zvýšenie krvného tlaku	venózna tromboembólia (VTE), arteriálna tromboembólia (ATE)		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zmeny v hmotnosti (zvýšenie alebo zníženie)	zmeny v sérových hladinách lipidov, vrátane hypertriglyceridémie			

<sup>1</sup>CHC môžu zhoršiť už existujúcu biliárnu litiázu a cholestázu

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

U žien používajúcich CHC sa pozorovalo zvýšené riziko vzniku arteriálnych a venózných trombotických a tromboembolických udalostí vrátane infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, prechodných ischemických záchvatov, venóznej trombózy a pľúcnej embólie, ktoré sú podrobnejšie uvedené v časti 4.4.

U žien užívajúcich COC sa hlásili nasledujúce závažné nežiaduce udalosti, ktoré sú detailnejšie diskutované v časti 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:

- hypertenzia;
- nádory pečene;
- výskyt alebo zhoršenie stavov, ktorých súvislosť s užívaním COC nie je presvedčivá: Crohnova choroba, ulcerózna kolitída, epilepsia, migréna, myóm maternice, porfýria, systémový *lupus erythematosus*, gestačný herpes, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndróm, cholestatická žltáčka;

- chloazma;
- akútna alebo chronická porucha funkcie pečene môže vyžadovať prerušenie užívania COC, kým sa markery pečeňových funkcií nevrátia do normálu.

Frekvencia diagnózy rakoviny prsníka je veľmi mierne zvýšená u užívateľiek COC. Keďže rakovina prsníka je zriedkavá u žien vo veku do 40 rokov, nárast počtu prípadov je malý v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka. Príčinná súvislosť s užívaním COC nie je známa. Ďalšie informácie, pozri časti 4.3 a 4.4.

#### Interakcie

Interakcie iných liekov (enzýmových induktorov) s perorálnou antikoncepciou môžu viesť k medzimenštruacnému krvácaniu a/alebo ku zlyhaniu antikoncepcie (pozri časť 4.5).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V\***.

### **4.9 Predávkovanie**

Medzi príznaky predávkovania perorálnymi kontraceptívami u dospelých a detí môžu patriť nevoľnosť, zvracanie, citlivosť prsníkov, závraty, bolesti brucha, ospalosť/únava. U žien sa môže vyskytnúť krvácanie z vysadenia. Neexistujú žiadne antidotá a ďalšia liečba má byť symptomatická.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Hormonálne kontraceptíva na systémové použitie, gestagény a estrogény, fixné kombinácie, ATC kód: G03AA10 (urogenitálny systém a pohlavné hormóny)

Gefemin je kombinovaná perorálna antikoncepcia (COC) obsahujúca etinylestradiol (EE) a gestodén. Ukázalo sa, že COC účinkujú znížením sekrécie gonadotropínov na potlačenie aktivity vaječníkov.

Výsledný antikoncepčný účinok COC je založený na interakcii rôznych faktorov. Najdôležitejším z týchto faktorov je inhibícia ovulácie.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### **Etinylestradiol:**

##### Absorpcia

Perorálne podaný etinylestradiol sa absorbuje rýchlo a úplne. Po podaní 15 µg sa maximálne plazmatické koncentrácie 30 pg/ml dosiahnu počas 1 – 1,5 hodiny. Etinylestradiol podlieha výraznej metabolizácii pri prvom prechode pečeňou, čo ukazuje veľkú interindividuálnu variabilitu. Absolútna biologická dostupnosť je približne 45 %.

##### Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem etinylestradiolu je 15 l/kg a jeho väzba na plazmatické proteíny je približne 98 %. Etinylestradiol indukuje tvorbu globulínov viažucich pohlavné hormóny (sex-hormone binding globulins, SHBG) a globulínov viažucich kortikoidy (corticoid-binding globulins, CBG) v pečeni. Počas liečby 15 µg etinylestradiolu sa zvýši plazmatická koncentrácia SHBG z 86 na približne 200 nmol/l.

##### Biotransformácia



Etinylestradiol sa úplne metabolizuje (plazmatický klírens metabolitov je približne 10 ml/min/kg). Metabolity sa vylučujú močom (40 %) a stolicou (60 %). *In vitro* je etinylestradiol reverzibilný inhibítor CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2, ako aj inhibítor založený na mechanizme CYP3A4/5, CYP2C8 a CYP2J2.

#### Eliminácia

Eliminačný polčas etinylestradiolu je približne 15 hodín. Len malá časť etinylestradiolu je vylučovaná v nezmenenej forme. Vytvorené metabolity etinylestradiolu sú vylučované močom a žlčou v pomere 4:6.

#### Rovnovážny stav

Rovnovážny stav sa dosiahne počas druhej polovice liečebného cyklu a sérové hladiny etinylestradiolu stúpajú 1,4- až 2,1-násobne.

### **Gestodén:**

#### Absorpcia

Perorálne podaný gestodén sa rýchlo a úplne absorbuje. Absolútna biologická dostupnosť je približne 100 %. Maximálne plazmatické koncentrácie 2 ng/ml sa dosiahnu približne 60 minút po perorálnom užití jednorazovej 60 µg dávky gestodénu. Plazmatické koncentrácie výrazne závisia od koncentrácií SHBG.

#### Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem gestodénu je 1,4 l/kg po užití jednorazovej 60 µg dávky. 30 % sa viaže na plazmatický albumín a 50 – 70 % na SHBG.

#### Biotransformácia

Gestodén sa úplne metabolizuje cestou steroidného metabolizmu. Metabolický klírens je približne 0,8 ml/min/kg po jednorazovej 60 µg dávke. Neaktívne metabolity sa vylučujú močom (60 %) a stolicou (40 %).

#### Eliminácia

Zdanlivý eliminačný polčas gestodénu je približne 13 hodín. Po súbežnom podaní s etinylestradiolom sa polčas predĺži na 20 hodín.

#### Rovnovážny stav

Po opakovanom súbežnom podávaní s etinylestradiolom sa zvyšuje plazmatická koncentrácia 2- až 4-násobne.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Toxikologické štúdie sa uskutočňovali na všetkých zložkách jednotlivo a na ich kombináciách.

Štúdie akútnej toxicity na zvieratách nepreukázali žiadny dôkaz rizika akútnych príznakov vznikajúcich po náhodnom predávkovaní.

Všeobecné štúdie bezpečnosti s opakovaným podávaním nepreukázali žiadne dôkazy o účinkoch, ktoré by naznačovali neočakávané riziká pre človeka.

Dlhodobé štúdie karcinogenity a opakované dávky nepreukázali žiadny karcinogénny potenciál; je však dôležité mať na pamäti, že pohlavné steroidy sú schopné podporovať vývoj určitých tkanív na hormonálne závislé a nádorov.

Štúdie teratogenity nepreukázali žiadne osobitné riziko, ak sa kombinácie estrogén-gestagén používajú správne; je však nevyhnutné okamžite prerušiť liečbu, ak sa omylom užívajú na začiatku tehotenstva.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadny mutagénny potenciál etinylestradiolu alebo gestodénu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### **Gefemin**

**Aktívne tablety (žlté tablety):**

**Jadro tablety:**

monohydrát laktózy

mikrokryštalická celulóza (E460)

draselná soľ polakrilínu

stearát horečnatý (E572)

**Obal:**

polyvinylalkohol

oxid titaničitý (E171)

lecitín (sója) (E322)

mastenec

žltý oxid železitý (E172)

xantánová guma (E145)

**Placebo tablety (biele tablety):**

monohydrát laktózy

povidón K25 (E1201)

sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)

koloidný oxid kremičitý bezvodý (E551)

koloidný oxid hlinitý

stearát horečnatý (E572)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Blister uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

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

Číry až mierne nepriehľadný PVC/PVDC-Al blister.

Veľkosti balenia:

1 x 24 žltých tabliet a 4 biele tablety

3 x 24 žltých tabliet a 4 biele tablety

6 x 24 žltých tabliet a 4 biele tablety

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Exeltis Slovakia s.r.o.  
Prievozska 4D  
82109 Bratislava  
Slovenská republika

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

17/0449/12-S

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

Dátum prvej registrácie: 17. októbra 2012  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. marca 2019

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2023