

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gentilion 0,075 mg/0,030 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje gestodenum 0,075 mg a ethinylestradiolum 0,030 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 59,12 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Kulaté, bílé tablety, o průměru přibližně 5,7 mm. Na jedné straně vyraženo „C“ a na druhé straně "33".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální kontracepce.

Rozhodnutí předepsat přípravek Gentilion 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 Gentilion v porovnání s dalšími přípravky kombinované hormonální kontracepce (viz body 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jak se přípravek Gentilion užívá

Tablety se musí užívat každý den přibližně ve stejnou dobu, v pořadí vyznačeném na blistru, a podle potřeby se zapíjejí tekutinou. Užívá se jedna tableta denně po dobu 21 dnů. Užívání z nového blistru je třeba začít po 7denním intervalu bez užívání tablet, během kterého se objeví krvácení z vysazení. Ke krvácení obvykle dojde 2. nebo 3. den po užití poslední tablety a nemusí být ukončeno v době zahájení užívání dalšího blistru.

Jak zahájit užívání přípravku Gentilion

Nepředcházelo-li užívání hormonální kontracepce v předchozím měsíci

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

Přechod z kombinovaného hormonálního kontraceptiva (kombinovaného perorálního kontraceptiva, COC), vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti

Žena by měla zahájit užívání přípravku Gentilion nejlépe následující den po užití poslední aktivní tablety z předchozího blistru antikoncepčních tablet, ale ne později, než v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po období užívání tablet placeba předchozích antikoncepčních tablet. V případě použití vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti by měla žena zahájit užívání přípravku Gentilion nejlépe v den jejich odstranění, ale nejpozději v době, kdy by mělo dojít k jejich další aplikaci.

Přechod z kontracepční metody obsahující pouze progestagen (pilulka s progestagenem, injekce, implantát) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího progestagen (IUS).

Žena může být převedena z pilulky obsahující pouze gestagen (POP) kdykoliv. První tableta má být užitá den po užití tablety POP. Při přechodu z implantátu nebo z IUS má být užívání přípravku Gentilion zahájeno v den jeho vyjmutí. Při přechodu z injekcí má být užívání přípravku Gentilion zahájeno v den, kdy by měla být aplikována další injekce. Ve všech těchto případech je doporučováno současné použití bariérové metody kontracepce po dobu prvních 7 dnů užívání tablet.

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, pokud nekojí, nebo po potratu ve druhém trimestru. Pokud zahájí užívání později, je třeba doporučit, aby současně použila bariérovou metodu kontracepce po dobu prvních 7 dnů užívání tablet. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, je třeba před skutečným 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 dnů.
2. K dosažení odpovídající suprese hypothalamo-hypofyso-ovariální osy je třeba 7 dnů nepřerušného užívání tablet.

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

Týden 1

Žena 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 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 intervalu bez užívání tablet, tím větší je riziko otěhotnění.

Týden 2

Žena 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. Pokud tomu tak není, nebo pokud žena vynechala více než 1 tabletu, má být po dobu 7 dnů použita bariérová metoda, například kondom.

Týden 3

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 žena 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 po dobu 7 dnů bariérovou metodu, tj. kondom.

1. Žena 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 blistru pak zahájí okamžitě po využití předchozího, to znamená, že mezi blistry není žádná přestávka. Žena pravděpodobně nedostane menstruaci před ukončením užívání druhého blistru, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo krvácení z vysazení.

2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání tablet ze stávajícího blistru. V tomto případě má mít po dobu 7 dnů interval bez užívání tablet, včetně dní, ve kterých zapoměla tablety užít, a následně má začít užívat tablety z dalšího blistru.

Pokud žena zapomene užít tablety a následně se nedostaví menstruace v prvním normálním intervalu bez užívání tablet, je třeba zvážit možnost těhotenství.

Postup v případě gastrointestinálních poruch

V případě závažnějších gastrointestinálních poruch (například zvracení nebo průjmu) nemusí dojít k úplnému vstřebání a je třeba dalších kontracepčních opatření.

Dojde-li během 3 až 4 hodin po užití tablety ke zvracení, je třeba co nejdříve užít novou (náhradní) tabletu. Nová tableta se má, pokud možno, užít do 12 hodin od obvyklé doby užívání. Pokud uplynulo více než 12 hodin, lze aplikovat postup při vynechání tablety uvedený v bodě 4.2 „Postup při vynechání tablet“. Nechce-li žena měnit obvyklé schéma užívání tablet, musí užít zvláštní tabletu(y) z jiného blistru.

Jak oddálit krvácení z vysazení

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru přípravku Gentilion bez intervalu bez užívání tablet. Tak lze pokračovat podle přání až do využití druhého blistru. Během této doby může žena pozorovat krvácení z průniku nebo špinění. Po uplynutí 7denního intervalu bez užívání tablet pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání přípravku Gentilion.

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

Způsob podání:

Perorální podání

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) se nesmí používat u následujících stavů.

- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)
 - žilní tromboembolismus - současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulancií) nebo VTE v anamnéze (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 hyperhomocysteinémie 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 přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
 - diabetes mellitus s cévními příznaky;
 - závažná hypertenze;
 - závažná dyslipoproteinémie.
- Pankreatitida současná nebo v anamnéze spojená se závažnou hypertriglyceridémií
- Přítomnost pohlavními steroidy ovlivnitelných malignit (pohlavních orgánů nebo prsů) nebo podezření na ně.
- Těžké jaterní onemocnění právě probíhající nebo v anamnéze až do navrácení hodnot jaterních funkcí k normálu.
- Existující jaterní tumory nebo jejich výskyt v anamnéze (benigní či maligní).
- Vaginální krvácení s nediagnostikovanou příčinou.
- Přípravek Gentilion 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

Upozornění

Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, má být vhodnost přípravku Gentilion s ženou prodiskutována.

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

Kombinovaná hormonální antikoncepce má být přerušena v případě podezření nebo potvrzení VTE nebo ATE. V případě zahájení antikoagulační terapie má být z důvodu teratogenity antikoagulační léčby (kumariny) zahájena odpovídající alternativní antikoncepce.

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 Gentilion mohou mít až dvakrát vyšší úroveň rizika. Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný než ten, který má nejnižší riziko VTE, má být učiněno po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Gentilion, rozumí, jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují a že riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání léku. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je CHC opětovně zahájena 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).

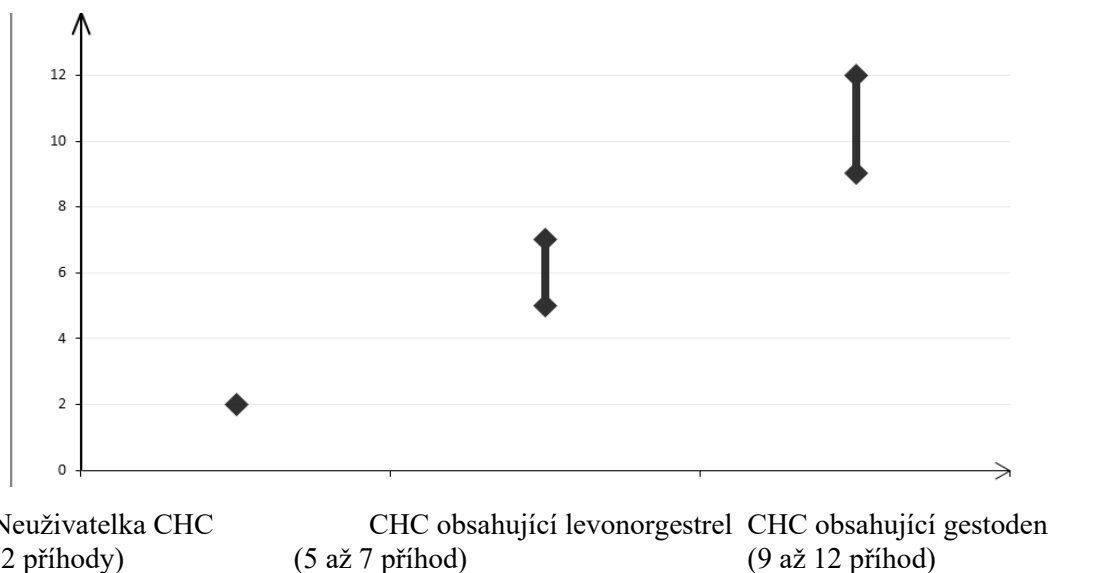
Odhaduje se¹, že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující gestoden, se u 9 až 12 žen vyvine VTE během jednoho roku; v porovnání s přibližně 6² případy u žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel.

V obou případech je tento počet VTE za rok menší, než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo po porodu.

VTE může být fatální v 1 až 2 % případů.

Počet příhod VTE na 10 000 žen za rok

Počet příhod VTE



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

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 až 7 na 10 000 WY (žen za rok) na základě relativního rizika pro CHC obsahující levonorgestrel oproti jejímu nepoužívání přibližně 2,3 až 3,6.

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 Gentilion 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, nesmí 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 významně 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 trauma.	V těchto situacích je doporučeno ukončit užívání pilulky (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Má se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství. Antitrombotická léčba má být zvážena, pokud přípravek Gentilion nebyl předem vysazen.
Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem >4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory	
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 erythematoses, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie
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 naléhavou lékařskou péči a informovala lékaře, 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 spojený 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 světle modré zbarvení končetiny.

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 Gentilion 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, nesmí být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory ATE

Rizikový faktor	Poznámka
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let
Kouření	Ženě má 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 významně 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, hyperhomocysteinémie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinémie a systémový lupus erythematosus.

Příznaky ATE

V případě příznaků má být ženě doporučeno, aby vyhledala naléhavou lékařskou péči a informovala lékaře, 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 omdlení 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.

Tumory

Karcinom děložního čípku

V některých epidemiologických studiích bylo uvedeno zvýšené riziko karcinomu děložního hrdla při dlouhodobém užívání COC (>5 let), ale stále pokračují spory o tom, do jaké míry toto zjištění souvisí s vedlejšími vlivy sexuálního chování a dalšími faktory, jako je lidský papillomavirus (HPV).

Rakovina prsu

Meta-analýza z 54 epidemiologických studií hovoří o lehce zvýšeném relativním riziku ($RR = 1,24$) diagnózy karcinomu prsu u žen, které právě užívají 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 současných nebo minulých uživatelů bývá klinicky méně pokročilý než karcinom u žen, které COC nikdy neužívaly.

Jaterní tumory

Ve vzácných případech byly u uživatelů COC diagnostikovány benigní a maligní jaterní tumory. V ojedinělých případech vedly tyto tumory k život ohrožujícímu nitrobršíšnému krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbrříšku, zvětšení jater nebo známky nitrobršíšného krvácení u ženy užívající COC, je třeba v diferenciální diagnóze vzít 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 perorálních kontraceptiv zvýšené riziko pankreatitidy.

Užívání přípravku Gentilion se má ukončit při akutních a chronických poruchách jaterních funkcí na

dobu, než se jaterní funkce vrátí k normálním hodnotám. U pacientek s poruchou funkce jater by mohly být steroidní hormony nedostatečně metabolizovány.

Přestože bylo u mnoha žen užívajících kombinovaná perorální kontraceptiva zaznamenáno lehké zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. Pokud se v průběhu užívání COC objeví přetrvávající klinická hypertenze, COC musí být vysazeno a hypertenze léčena. Uzná-li lékař za vhodné, může být kombinované perorální kontraceptivum opět nasazeno, jestliže lze antihypertenzní terapií dosáhnout normálních hodnot krevního tlaku.

O zhoršení nebo prvním projevu následujících stavů se hovoří v souvislosti jak s těhotenstvím, tak užíváním kombinovaných perorálních kontraceptiv, ale průkaz souvislosti s kombinovanými perorálními kontraceptivy je nepřesvědčivý: žloutenka a/nebo svědění související s cholestázou, žlučové kameny, porfýrie, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, těhotenský herpes, ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

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

COC mohou mít vliv na periferní rezistenci na inzulin a na glukosovou toleranci. Proto musí být diabetičky, zvláště na začátku užívání COC, pečlivě sledovány.

V souvislosti s užíváním COC bylo hlášeno zhoršení endogenní deprese, epilepsie (viz bod 4.5 interakce), Crohnovy choroby a ulcerativní kolitidy.

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.

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

Vzhledem k riziku snížení plazmatických koncentrací a snížení klinických účinků přípravku Gentilion nemají být rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) užívány současně s přípravkem Gentilion (viz bod 4.5).

Přípravek Gentilion obsahuje laktosu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Lékařské vyšetření/sledování

Před prvním užíváním nebo znovuzahájením užívání přípravku Gentilion má být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Má se změřit krevní tlak a má být provedeno tělesné vyšetření při zvažování kontraindikací (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 Gentilion 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 je třeba upozornit, že perorální kontraceptiva je nechrání před HIV infekcí (AIDS) ani dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

Snížení účinnosti

Účinnost COC může být snížena např. při vynechání tablety (viz bod 4.2), v případě gastrointestinálních poruch během užívání aktivních tablet (viz bod 4.2), nebo současně užívaných léků (viz bod 4.5).

Snížení kontroly cyklu

Při užívání všech COC se může objevit nepravidelné krvácení (špinění nebo krvácení z průniku), 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, včetně možné kryptáže.

U některých žen nemusí dojít během intervalu bez užívání tablet ke krvácení z vysazení. Je-li COC užíváno podle pokynů popsaných v bodě 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, je třeba před dalším užíváním COC vyloučit těhotenství.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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 ke 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 Gentilion před zahájením léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepci obsahující pouze gestagen nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek Gentilion je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy.

- Vliv jiných léčivých přípravků na přípravek Gentilion

Interakce mezi perorálními kontraceptivy a jinými léčivými přípravky mohou vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání kontracepce. V literatuře byly popsány následující interakce.

Jaterní metabolismus

Interakce se mohou objevit s léky, které indukují jaterní enzymy, což může mít za následek zvýšenou clearance pohlavních hormonů (např. fenytoin, barbituráty, primidon, karbamazepin, rifampicin, bosentan a léky na HIV infekci (např. ritonavir, nevirapin) a zřejmě také oxkarbazepin, topiramát, felbamát, griseofulvin a přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*)). K maximální enzymatické indukci obvykle dochází přibližně za 10 dní, ale může přetrvávat až 4 týdny po ukončení léčby.

Postup

Ženy s krátkodobou léčbou některým z výše uvedených skupin léčivých přípravků nebo jednotlivými léčivými látkami (přípravky indukujícími jaterní enzymy) kromě rifampicinu, mají k užívání COC přechodně použít bariérovou metodu kontracepce po dobu léčby a ještě následujících 7 dnů po jejím

ukončení. Ženy užívající rifampicin mají tuto bariérovou metodu kontracepce používat po dobu léčby přípravkem a ještě následujících 28 dnů po jejím ukončení. Pokud současné užívání léčivého přípravku zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího blistru, pak se má další blister COC začít užívat bez obvyklého užívání tablet placeba.

Ženám, které dlouhodobě užívají léčivé látky indukující jaterní enzymy, se doporučuje jiná spolehlivá nehormonální metoda kontracepce.

- Vliv přípravku Gentilion na jiné léčivé přípravky

Perorální kontraceptiva mohou ovlivnit metabolismus jiných léčivých látek. Mohou jejich plasmatické a tkáňové koncentrace buď zvyšovat (např. u cyklosporinu) nebo snižovat (např. u lamotriginu).

- Laboratorní vyšetření

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Gentilion se nemá užívat během těhotenství. Pokud během užívání přípravku Gentilion dojde k těhotenství, další užívání musí být okamžitě ukončeno.

Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím kombinovaná perorální kontraceptiva (COC) před otěhotněním, ani teratogenní vliv COC neúmyslně užívaných v časném těhotenství.

Zvýšené riziko VTE během poporodního období je třeba brát v úvahu při znovuzahájení užívání přípravku Gentilion (viz bod 4.2 a 4.4).

Kojení

Kojení může být ovlivněno kontracepčními steroidy, které mohou snižovat množství a měnit složení mateřského mléka. Malá množství kontracepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů byly zjištěny v mléce kojících matek a bylo hlášeno několik nepříznivých účinků na dítě, včetně žloutenky a zvětšení prsou. Z toho důvodu se užívání kontracepčních steroidů obecně nedoporučuje, dokud matka dítě zcela neodstaví.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Kombinace gestodenu a ethinylestradiolu nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Popis vybraných nežádoucích účinků

U žen užívajících 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 bodu 4.4.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (>1/10) jsou nepravidelné krvácení, nauzea, zvýšení tělesné hmotnosti, citlivost prsů a bolest hlavy. Vyskytují se obvykle na začátku léčby a jsou přechodné.

Třídy orgánových systémů	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až 1/1 000)	Velmi vzácné (<1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy imunitního systému			Lupus erythematosus		Exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému
Poruchy metabolismu a výživy		Hyperlipidemie			
Psychiatrické poruchy	Změny libida Deprese Podrážděnost				
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy Nervozita			Chorea	
Poruchy oka	Podráždění očí při nošení kontaktních čoček Poruchy vidění				
Cévní poruchy	Migréna	Hypertenze	VTE nebo ATE poruchy		
Poruchy ucha a labyrintu			Otoskleróza		
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Zvracení	Cholelithiáza	Pankreatitida	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Akné		Chloasma		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Nepravidelné krvácení Amenorea Hypomenorea Citlivost prsů		Změny vaginální sekrece		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Zvýšení hmotnosti Zadržování tekutin				

Následující závažné nežádoucí účinky, které byly popsány u žen užívajících COC, viz body 4.3 a 4.4

- Žilní tromboembolie, tj. trombóza hlubokých žil dolních končetin nebo pánve a plicní embolie.
- Arteriální tromboembolické poruchy
- Nádory jater
- Poruchy kůže a podkoží: chloasma.
- Exogenní estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.

Frekvence diagnózy rakoviny prsu je velmi mírně zvýšena u žen užívajících COC. Protože rakovina prsu je vzácná u žen do 40 let, je zvýšení počtu ve vztahu k celkovému riziku rakoviny prsu malé.

Příčinná souvislost s užíváním COC je neznámá. Pro další informace viz bod 4.3 a 4.4.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Při předávkování nebyly hlášeny žádné závažné škodlivé účinky. V souvislosti s předávkováním se mohly vyskytnout tyto příznaky: nauzea, zvracení a vaginální krvácení. Neexistují žádná antidota a další léčba má být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina (ATC): hormonální kontraceptiva pro systémové užití; progestageny a estrogeny, fixní kombinace

ATC kód: G03AA10

Celkový Pearl index (těhotenství v důsledku selhání metody + těhotenství z důvodu selhání pacienta) pro ethinylestradiol/gestoden 20/75 µg je 0,31 (horní hranice 95% interval spolehlivosti: 0,59).

Pearl index selhání metody je 0,16 (horní hranice 95% interval spolehlivosti: 0,36).

Antikoncepční účinek COC je založen na interakci různých faktorů, z nichž inhibice ovulace a změny endometria jsou považovány za nejdůležitější.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Gestoden

Absorpce

Perorálně podaný gestoden je rychle a kompletně absorbován. Maximální sérové hladiny 4 ng/ml je dosaženo asi za 1 hodinu po požití jednotlivé dávky. Biologická dostupnost je okolo 99 %.

Distribuce

Gestoden je vázán na sérový albumin a na globulin vážící pohlavní hormony (SHBG). Pouze 1-2 % z celkové sérové koncentrace je přítomno ve formě volného steroidu, 50-70 % je specificky vázáno na SHBG. Ethinylestradiolem indukované zvýšení SHBG ovlivňuje množství gestodenu vázaného na sérové proteiny, což má za následek zvýšení frakce vázané na SHBG a snížení frakce vázané na albumin. Zdánlivý distribuční objem gestodenu je 0,7 l/kg.

Biotransformace

Gestoden je kompletně metabolizován obvyklou cestou metabolismu steroidů. Rychlost metabolické clearance ze séra je asi 0,8 ml/min/kg. Nebyla nalezena přímá interakce v případě, kdy byl gestoden podáván spolu s ethinylestradiolem.

Eliminace

Hladina gestodenu klesá ve dvou fázích. Závěrečná fáze je charakterizována poločasem přibližně 12 až 15 hodin.

Gestoden není vylučován v nezměněné formě. Jeho metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru přibližně 6:4.

Poločas exkrece metabolitů je asi 1 den.

Farmakokinetický(é)/farmakodynamický(é) vztah(y)

Farmakokinetika gestodenu je ovlivněna hladinou SHBG, která se zvyšuje třikrát, je-li podáván současně s ethinylestradiolem. Po opakovaném denním podávání sérová hladina stoupá asi čtyřikrát a rovnovážného stavu je dosaženo ve druhé polovině léčebného cyklu.

Ethinylestradiol

Absorpce

Perorálně podaný ethinylestradiol je rychle a kompletně absorbován. Nejvyšší sérové koncentrace okolo 80 pg/ml je dosaženo po jednorázové perorální dávce během 1–2 hodin. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 60 % následkem presystémové konjugace a first-pass metabolismu.

Distribuce

V průběhu kojení přechází do mateřského mléka 0,02 % denní dávky.

Ethinylestradiol je vysoce, ale nespecificky vázán na sérový albumin (přibližně 98,5) a indukuje vzestup sérové koncentrace SHBG. Zdánlivý distribuční objem je uváděn kolem 5 l/kg.

Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá presystémové konjugaci jak ve stěně tenkého střeva, tak v játrech. Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, vzniká však velké množství různých hydroxylovaných a methylovaných metabolitů, které jsou přítomny jako volné metabolity nebo konjugované s kyselinou glukuronovou a sírovou. Metabolická clearance je uváděna 5 ml/min/kg.

Eliminace

Sérové hladiny ethinylestradiolu klesají ve dvou fázích, poslední s poločasem 24 hodin. Ethinylestradiol není vylučován v nezměněné formě, ale jeho metabolity jsou eliminovány močí a žlučí v poměru 4:6. Poločas eliminace metabolitu je přibližně jeden den.

Farmakokinetický(é)/farmakodynamický(é) vztah(y)

Rovnovážného stavu je dosaženo po 3 až 4 dnech a sérové hladiny ethinylestradiolu jsou o 30-40 % vyšší než v jednorázové dávce.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ethinylestradiol a gestoden nejsou genotoxické. Studie karcinogenity se samostatným ethinylestradiolem nebo v kombinaci s nejrůznějšími gestageny neprokazují žádné konkrétní karcinogenní riziko pro ženy při užívání dle indikací pro antikoncepci. Je však nutno mít na paměti, že pohlavní hormony mohou zrychlovat růst určitých hormonálně závislých tkání a tumorů.

Studie reprodukční toxicity na plodnost, vývoj plodu nebo schopnost reprodukce se samostatným ethinylestradiolem nebo v kombinaci s gestageny neprokázaly žádné nežádoucí účinky na člověka při doporučeném užívání.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

monohydrát laktosy
mikrokryсталická celulóza
povidon K30
magnesium-stearát
draselná sůl polakrilinu

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

21 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte blistr v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Čirý až mírně neprůsvitný PVC/PVDC-Al blistr.

Velikost balení:

1x21 tablet

3x21 tablet

6x21 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38.
1106 Budapešť
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

17/145/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27.5.2015

Datum posledního prodloužení registrace: 25.4.2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 10. 2022