

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Gethi 75 mikrogramov/20 mikrogramov obložene tablete

Gethi 75 mikrogramov/30 mikrogramov obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilne učinkovine:

Gethi: ena tableta vsebuje 75 mikrogramov gestodena in 20 mikrogramov etinilestradiola

Gethi: ena tableta vsebuje 75 mikrogramov gestodena in 30 mikrogramov etinilestradiola

Pomožne snovi:

Zdravilo Gethi vsebuje 38 mg laktoze monohidrata in 20 mg saharoze

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Obložena tableta.

Bela, okrogla, bikonveksna, s sladkorjem obložena tableta, obe strani sta brez odtisov.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Peroralna kontracepcija.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Kako jemati zdravilo Gethi

Uporabnica mora tablete jemati, kot je navedeno na ovojnini, vsak dan ob približno istem času. Eno tableto na dan je treba jemati 21 dni. Vsak naslednji pretisni omot je treba začeti uporabljati po sedmih dneh obdobja brez tablet, med katerim bo prišlo do odtegnitvene krvavitve. Ta krvavitev se navadno začne drugi ali tretji dan po zadnji tableti in se morda ne bo zaustavila do dne, ko ženska začne z jemanjem novega pretisnega omota.

Kako začeti jemati zdravilo Gethi

Če ženska v zadnjem mescu ni uporabljala drugega hormonskega kontracepcijskega zdravila

Ženske naj z jemanjem tablet začnejo prvi dan svojega naravnega menstrualnega cikla (tj. prvega dne menstruacijske krvavitve). Z jemanjem tablet lahko začnejo tudi od drugega do petega dne, vendar se v tem primeru priporoča, da v prvem ciklu uporabe tablet prvih sedem dni dodatno uporabljajo pregradno kontracepcijo.

jemanja tablet med prvim ciklom uporabe zdravila Zamenjava druge kombinirane kontracepcijske tablete

Tableto zdravila Gethi mora uporabnica vzeti dan po zadnji aktivni tableti v obojnini prejšnjih kontracepcijskih tablet, najpozneje pa na dan, ki sledi običajnemu premoru (obdobju brez tablet ali uporabi placebnih pablet) prejšnjih kontracepcijskih tablet.

Prehod s pripravkov, ki vsebujejo le progestogen (tablete, ki vsebujejo samo progestogen, depojne injekcije, vsadki, intrauterini sistem sproščanja progestogena (IUS)).

Uporabnica lahko s tablet, ki vsebujejo samo progestogen, na tablete Gethi preide kadarkoli. Prvo tableto tega zdravila mora vzeti en dan po zaužitju katerekoli tablete, ki vsebuje le progesteron. Če uporabnica preide na te tablete iz vsadka ali sistema IUS, mora začeti jemati zdravilo Gethi tisti dan, ko ji odstranijo vsadek. Če uporabnica preide na te tablete z injekcij, mora začeti jemati zdravilo Gethi takrat, ko bi bil čas za naslednjo injekcijo. V vseh teh primerih se uporabnici priporoča, da prvih sedem dni po začetku jemanja teh tablet uporablja tudi pregradno kontracepcijo.

Po splavu v prvem trimesečju

Uporabnica lahko začne tablete jemati takoj. Če začne tablete jemati takoj, druga kontracepcijska sredstva niso potrebna.

Po porodu ali splavu v drugem trimesečju

Za doječe matere – glejte poglavje 4.6.

Priporočeno je, da ženska, ki ne doji, po porodu ali po splavu v drugem trimesečju začne tablete jemati od 21. do 28. dne po porodu, pri tem pa mora upoštevati povečano tveganje za vensko tromboembolijo med puerperalnim obdobjem (glejte poglavje 4.4). Če jih začne jemati kasneje, se priporoča, da prvih sedem dni jemanja tablet uporablja tudi barierno (pregradno) kontracepcijo. Če je ženska že imela spolne odnose, je treba pred začetkom jemanja teh tablet izključiti možnost nosečnosti ali pa počakati na prvo menstruacijo.

Pozabljene tablete

Če uporabnica tableto vzame v dvanajstih urah od predvidenega časa zaužitja, se raven kontracepcijske zaščite še ne zmanjša. Uporabnica mora tableto vzeti takoj, ko se spomni, ostale tablete pa mora nato jemati ob običajnem času.

Če uporabnica tablete ne vzame v dvanajstih urah od predvidenega časa zaužitja, se lahko raven kontracepcijske zaščite zmanjša. Pri ravnanju v primeru izpuščenih tablet bosta morda v pomoč naslednji pravili.

1. Uporabnica ne sme jemanja tablet nikoli prekiniti za več kot sedem dni.
2. Da bi prišlo do zadostne mere zavornega delovanja na osi hipotalamus – hipofiza – jajčniki, mora uporabnica tablete jemati neprekinjeno sedem dni.

Zdravnik lahko da v vsakodnevni praksi naslednje nasvete:

1. teden

Uporabnica mora zadnjo pozabljeno tableto vzeti takoj, ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora pri tem vzeti dve tableti naenkrat. Nato mora nadaljevati z jemanjem tablet ob običajnem času. Poleg tega mora naslednjih sedem dni uporabljati tudi pregradno kontracepcijo, tj. kondome. Če je imela v zadnjih sedmih dneh spolne odnose, mora razmisliti o možnosti, da je zanosila. Čim več tablet pozabi vzeti in čim bližje je premoru brez tablet, tem večje je tveganje za nosečnost.

2. teden

Uporabnica mora zadnjo pozabljeno tableto vzeti takoj, ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora pri tem vzeti dve tableti naenkrat. Nato mora nadaljevati z jemanjem tablet ob običajnem času. Če je tablete jemala pravilno sedem dni pred tableto, ki jo je vzela z zamudo, dodatna kontracepcijska sredstva niso potrebna. Če pa ni tako, ali če je pozabila vzeti več kot eno tableto, mora uporabnica naslednjih sedem dni uporabljati mehansko kontracepcijsko metodo, tj. kondom.

3. teden

Tveganje zmanjšanja ravni zaščite je večje zaradi bližajočega se obdobja brez tablet. Vendar pa se da zmanjšano mero kontracepcijske zaščite preprečiti s prilagajanjem števila vzetih tablet. Če upoštevate eno od naslednjih dveh možnosti, zato morda ne bodo potrebni drugi kontracepcijski ukrepi, pod pogojem da je uporabnica tablete jemala pravilno sedem dni pred tisto, ki jo je pozabila vzeti. Če to ne drži, je priporočeno, da uporabnica upošteva prvo od obeh možnosti, hkrati pa naslednjih sedem dni uporablja tudi mehansko kontracepcijsko metodo, tj. kondom.

1. Uporabnica mora zadnjo pozabljeno tableto vzeti takoj, ko se spomni, tudi če mora zato vzeti dve tableti naenkrat. Nato naj z jemanjem tablet nadaljuje ob običajnem času. Naslednji pretisni omot mora nadaljevati takoj, ko zaužije zadnjo tableto v starem omotu – to pomeni, da med pretisnima omotoma ne sme narediti premora. Uporabnica menstruacije najbrž ne bo dobila pred koncem drugega pretisnega omota, bo pa morda tiste dni, ko jemlje tablete, dobila izcedek ali vmesno krvavitev..
2. Ženski lahko priporočite tudi prekinitev jemanja tablet iz trenutnega pretisnega omota. V tem primeru mora najprej za sedem dni (vključno s tistimi dnevi, ko je pozabila vzeti tablete) prekiniti jemanje tablet, nato pa mora nadaljevati z naslednjim omotom.

Če ženska pozabi vzeti tableto in pozneje ne dobi menstruacije v prvem normalnem obdobju brez tablet, mora upoštevati, da je morda noseča.

Kaj storiti v primeru bruhanja/diareje

Če pride v treh do štirih urah po zaužitju tablete do bruhanja, absorpcija zdravila morda ne bo popolna. V tem primeru morate upoštevati zgoraj naštetá priporočila glede pozabljenih tablet. Tudi v primeru diareje absorpcija morda ne bo popolna. Morda bo potrebna dodatna kontracepcija. Če traja huda diareja dva dni ali več, morate upoštevati postopke v primeru pozabljenih tablet. Če ženska ne želi spremeniti razporeda jemanja tablet, naj vzame še dodatno tableto (ali tablete) iz drugega pretisnega omota.

Kako premakniti ali odložiti menstruacijo

Za odložitev menstruacije menstruacije mora uporabnica brez premora nadaljevati z uporabo zdravila Gethi iz drugega pretisnega omota, Menstruacijo se lahko po želji zamakne do konca drugega omota, vendar ne dlje. Med zamikanjem menstruacije se lahko pri ženski pojavi vmesna krvavitev ali izcedek. Po normalnem sedemdnevnem obdobju brez tablet mora uporabnica nadaljevati z rednim jemanjem zdravila Gethi.

Da bi ženska premaknila menstruacijo na željeni dan v tednu, ji lahko svetujete, naj svoje naslednje obdobje brez tablet skrajša za toliko dni, kot želi.

Čim krajši je premor, tem večje je tveganje, da ženska ne bo dobila menstruacije in bo imela med jemanjem naslednjega pretisnega omota vmesno krvavitev ali izcedek (enako kot pri zamiku menstruacije).

4.3 Kontraindikacije

Kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstev (COC) se ne sme uporabljati, pri spodaj naštetih boleznih. Jemanje je potrebno takoj prekiniti, če bi se tako stanje prvič pojavilo med uporabo COC.

- Prisotnost ali anamneza venske tromboembolije (globoka venska tromboza, pulmonalna embolija) z ali brez dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4),
- arterijska tromboembolija, trenutno aktivna ali v anamnezi (miokardni infarkt, cerebrovaskularna bolezen), ali prodromi (angina pectoris in prehodna ishemična ataka) (glejte poglavje 4.4),
- dedna ali pridobljena nagnjenost k venski ali arterijski trombozi, kakršno je pomanjkanje antitrombina, proteina C, proteina S, odpornost na APC, antifosfolipidna protitelesa (antikardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant), hiperhomocisteinemija,
- znatni ali večkratni dejavniki tveganja za arterijsko ali vensko trombozo (glejte poglavje 4.4),
- huda hipertenzija,
- sladkorna bolezen z zapletom zaradi z mikro ali makro angiopatije,
- huda dislipoproteinemija,
- hormonsko odvisni tumorji (npr. spolovil ali dojk), ali sum nanje,
- huda bolezen jeter, trenutno aktivna ali v anamnezi, dokler ne pride do normalizacije testov jetrne funkcije,
- benigni ali maligni jetrni tumorji, prisotni ali v anamnezi,
- nediagnosticirana krvavitev iz nožnice,
- migrena s fokalnimi nevrološkimi simptomi,
- preobčutljivost na zdravilne učinkovine ali na katerokoli pomožno snov,
- pankreatitis ali anamneza tega, če je povezan s hudo dislipoproteinemijo.

4.4 Posebna opozorila in varnostni ukrepi

Ocena in pregled pred začetkom jemanja kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstev

Pred začetkom ali nadaljevanjem zdravljenja s kombiniranimi peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi morate opraviti popolno osebno in družinsko anamnezo in izključiti možnost nosečnosti. Izmeriti morate krvni tlak in izvesti zdravniški pregled, če je tako klinično indicirano glede na kontraindikacije (glejte poglavje 4.3) in opozorila (glejte del "Opozorila" v tem poglavju). Uporabnicam morate naročiti, naj pozorno preberejo navodila za uporabo in upoštevajo dane nasvete. Pogostost in narava nadaljnjih občasnih pregledov morata temeljiti na sprejetih praktičnih smernicah in biti prilagojeni posamezni uporabnici.

Opozorila

Splošno

Uporabnicam morate povedati, da COC ne ščitijo proti okužbi s HIV (AIDS-om) ali drugimi spolno prenosljivimi boleznimi.

Če je pri posamezni uporabnici prisoten kateri od spodaj naštetih dejavnikov tveganja, morate koristiti uporabe peroralnih kontracepcijskih sredstev pretehtati v primerjavi z morebitnimi tveganji za dani primer in se o tem pred začetkom zdravljenja s kombiniranim peroralnim kontracepcijskim sredstvom pogovoriti z uporabnico. V primeru poslabšanja, ponovnega izbruha ali prvega pojava kateregakoli od teh stanj ali dejavnikov tveganja morate uporabnici svetovati, naj se obrne na svojega zdravnika. Zdravnik se mora nato odločiti, ali je treba uporabo COC prekiniti.

Uporabnice bodo za zaščito pred spolnimi boleznimi potrebovale kondome.

1. Bolezni ožilja

Uporaba kakršnihkoli COC pomeni v primerjavi z neuporabo povečano tveganje za vensko tromboembolijo VTE (globoka venska tromboza, pulmonalna embolija). Tveganje za VTE je največje med prvim letom prve uporabe COC. To povečano tveganje je manjše od tveganja za VTE, ki je povezano z nosečnostjo, za katero velja ocena 60 primerov na 100.000 nosečnosti. VTE ima smrten izid v 1–2 % primerov.

V več epidemioloških študijah so ugotovili, da so ženske, ki uporabljajo kombinirana peroralna kontracepcijska sredstva z etinilestradiolom, največkrat v odmerku 30 µg, in progestinom, kakršen je gestoden, izpostavljene povečanemu tveganju VTE v primerjavi s tistimi, ki uporabljajo kombinirana peroralna kontracepcijska sredstva z manj kot 50 µg etinilestradiola in progestinom levonorgestrelom.

Pri kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstvih, ki vsebujejo 30 µg etinilestradiola, kombiniranega z desogestrelom ali gestodenom, je bilo skupno relativno tveganje za pojav VTE v primerjavi s tistimi, ki vsebujejo manj kot 50 µg etinilestradiola in levonorgestrelom, ocenjeno na vrednost med 1,5 in 2,0. Pojavnost VTE pri kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstvih, ki vsebujejo levonorgestrel in imajo manj kot 50 µg etinilestradiola, je približno 20 primerov na 100.000 žensk-let. Pri zdravilu Gethi je pojavnost približno 30–40 primerov na 100.000 žensk-let, tj. dodatnih 10–20 primerov na 100.000 žensk-let. Vpliv relativnega tveganja na število dodatnih primerov bi bil največji pri ženskah v prvem letu uporabe kombiniranega kontracepcijskega sredstva, ko je tudi sicer splošno tveganje pojava VTE pri vseh kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstvih največje.

O trombozi v drugih žilah, tj. hepatičnih, mezenteričnih, renalnih ali retinalnih venah in arterijah, so pri uporabnicah peroralnih kontracepcijskih sredstev poročali zelo redko. Glede tega, ali je pojavnost teh primerov povezana z uporabo COC-jev, so mnenja deljena..

Tveganje za nastanek venske tromboembolije je večje v naslednjih primerih:

- višja starost,
- pozitivna družinska anamneza (npr. venska tromboembolija pri bratih in sestrah ali starših v relativno mladih letih). V primeru suma na dedno nagnjenost, je treba uporabnico pred njeno odločitvijo glede uporabe peroralnih kontracepcijskih sredstev napotiti k specialistu,
- debelost (indeks telesne mase nad 30 kg/m²),
- dolgotrajna imobilizacija, obsežen kirurški poseg, kirurški poseg na nogah ali huda poškodba. V takih primerih priporočamo, da zdravljenje s peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi prekinete (v primeru načrtovanih operacij vsaj štiri tedne pred posegom) in da z zdravljenjem ne nadaljujete še dva tedna po popolni remobilizaciji,
- glede morebitne vloge varikoznih ven in površinskega tromboflebitisa pri venski tromboemboliji ni soglasja.

Uporaba COC je bila na splošno povezana s povečanim tveganjem za akutni miokardni infarkt (AMI) ali možgansko kap. Na tveganje pa močno vpliva tudi prisotnost drugih dejavnikov (npr. kajenje, visok krvni tlak in starost) (glejte tudi spodaj). Taki dogodki so redki.

Tveganje za arterijske tromboembolije se veča:

- z višjo starostjo,
- s kajenjem (hudo kajenje in višja starost še povečata tveganje, zlasti pri ženskah po 35 letu starosti),
- pri dislipoproteinemiji,
- pri debelosti (indeks telesne mase nad 30 kg/m²),
- pri hipertenziji,
- pri bolezni srčnih zaklopk,

- pri atrijski fibrilaciji,
- ob pozitivni družinski anamnezi (tj. arterijska tromboza pri bratih in sestrah ali starših v relativno mladih letih). Kadar obstaja sum na dedno nagnjenost, morate žensko pred odločitvijo o uporabi hormonskih kontracepcijskih sredstev napotiti k specialistu, ki ji bo svetoval.

Simptomi venske ali arterijske tromboze lahko vključujejo:

- enostransko bolečino v nogi in/ali oteklino,
- nenadno, hudo bolečino v prsih, ki se lahko širi v levo roko,
- nenadno zadihanost,
- nenaden napad kašlja,
- kakršenkoli nenavaden, hud, dolgotrajen glavobol,
- nenadno delno ali popolno izgubo vida,
- diplopio,
- nerazločen govor ali afazijo,
- vrtoglavico,
- kolaps s fokalnim epileptičnim napadom ali brez,
- šibkost ali močno izraženo otopelost, ki nenadoma prizadene eno stran ali en del telesa,
- motorične motnje,
- "akutni" abdomen.

Upoštevajte povečano tveganje venske tromboembolije med puerperalnim obdobjem.

Druga stanja, ki so povezana z motnjami krvnega obtoka, vključujejo diabetes mellitus, sistemski eritematozni lupus, hemolitično uremični sindrom, kronično vnetno črevesno bolezen (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis) in srpastocelično anemijo.

Pri povečanju pogostnosti ali jakosti migrene (ki je lahko prodromalna za cerebrovaskularno stanje) med uporabo peroralnih kontracepcijskih sredstev morate razmisliti o takojšnji prekinitvi uporabe tega kontracepcijskega zdravila.

Biokemični faktorji, ki kažejo na dedno ali pridobljeno nagnjenost k venski ali arterijski trombozi, vključujejo odpornost na aktivirani protein C (APC), mutacijo Leidenovega faktorja V, hiperhomocisteinemijo, pomanjkanje antitrombina III, pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S, antifosfolipidna protitelesa (antikardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant).

Zdravnik naj pri ocenjevanju tveganj in koristi upošteva, da lahko primerno zdravljenje stanja zmanjša tveganje tromboze in da je tveganje, povezano z nosečnostjo, večje kot tisto, povezano z uporabo COC.

2. Tumori:

Rak materničnega vrata

V nekaterih epidemioloških študijah so poročali o povečanemu tveganju za raka materničnega vrata pri dolgoročnih uporabnicah COC, vendar pa še vedno ni jasno, do kakšne mere lahko na to ugotovitev vpliva spolno vedenje in drugi dejavniki, kakršen je humani papilloma virus (HPV).

Rak dojk

Pri meta analizi 54 epidemioloških študij so poročali, da obstaja malce povečano relativno tveganje ($RR = 1,24$) za odkritje raka pri ženskah, ki trenutno uporabljajo COC. Presežno tveganje postopoma izgine v 10 letih po prekinitvi uporabe COC. Ker je rak dojk pri ženskah do 40. leta starosti redek, je presežno število diagnoz raka dojk pri trenutnih in nedavnih uporabnicah COC majhna v primerjavi s celotnim tveganjem za raka dojk.

Študije niso dale dokazov vzročne povezave. Ugotovljen vzorec povečanega tveganja je morda posledica zgodnejše diagnoze raka dojk pri uporabnicah COC, bioloških učinkov COC ali kombinacije obeh dejavnikov. Rak dojk, diagnosticiran pri stalnih uporabnicah COC je klinično gledano navadno manj napredovan kot raki, ki jih diagnosticirajo pri tistih, ki takih zdravil sploh ne uporabljajo.

Jetrni tumorji

Pri uporabnicah COC-jev so poročali o benignih in malignih jetrnih tumorjih. Ti tumorji so v posameznih primerih povzročili življenjsko nevarne intraabdominalne krvavitve. Če se pojavi huda bolečina v zgornjem delu abdomna, hepatomegalija ali znaki intraabdominalne krvavitve, morate pri ženskah, ki jemljejo COC, kot diferencialno diagnozo upoštevati možnost jetrnega tumorja.

3. Druga stanja

Pri ženskah s hipertrigliceridemijo ali družinsko anamnezo tega stanja je lahko v primeru jemanja COC-jev povečano tveganje za pankreatitis.

V primeru akutnega ali kroničnega poslabšanja jetrne funkcije morate prekiniti uporabo zdravila Gethi, dokler se rezultati testov jetrnih funkcij ne vrnejo v meje normalnega stanja. Bolnice s poslabšano jetrno funkcijo lahko slabše presnavljajo steroidne hormone.

Čeprav so pri mnogih ženskah, ki so jemale COC-je, poročali o majhnih povišanjih krvnega tlaka, so klinično pomembni primeri povišanja krvnega tlaka redki. Če se med uporabo COC-jev razvije trdovratna klinična hipertenzija, morate prekiniti uporabo in zdraviti hipertenzijo. Če je primerno, se lahko z uporabo COC-jev nadaljuje, ko z antihipertenzijskimi zdravili dosežete normotenzivne vrednosti.

Poročali so, da se lahko med nosečnostjo in med uporabo COC-jev pojavijo ali poslabšajo spodaj naštet stanja, vendar dokazi o vzročnem razmerju niso dokončni: zlatenica in/ali pruritus v povezavi s holestazo, nastanek žolčnih kamnov, porfirija, sistemski eritematozni lupus, hemolitični uremični sindrom, Sydenhamova horea, herpes gestationis, izguba sluha zaradi otoskleroze.

"Pri ženskah z dednim angioedemom lahko zdravila z estrogeni sprožijo ali poslabšajo simptome angioedema.

COC-ji lahko vplivajo na odpornost perifernih tkiv na inzulin in intoleranco na glukozo. Zaradi tega morate sladkorne bolnice med uporabo COC pozorno spremljati.

Zdravilo Gethi vsebuje laktozo in saharozo. Tega zdravila ne smejo jemati bolnice z redko dedno motnjo intolerance na galaktozo, laponsko obliko pomanjkanja laktaze, malabsorpcijo glukoze in saharoze ali z redko dedno motnjo intolerance na fruktozo.

Med uporabo COC-jev so poročali o poslabšanju endogene depresije, epilepsije (glejte poglavje 4.5, Medsebojno delovanje), Crohnove bolezni in ulcerativnega kolitisa.

Še posebej pri ženskah z anamnezo nosečnostne kloazme lahko pride do kloazme. Ženske, ki so nagnjene h kloazmi, se morajo med uporabo COC-jev izogibati sončni svetlobi in ultravijoličnim žarkom.

Pri nekaterih uporabnicah lahko pride po prekinitvi jemanja hormonskega kontracepcijskega sredstva do amenoreje ali oligomenoreje, še posebej, če so taka stanja obstajala že prej."

Zmanjšana učinkovitost

Učinkovitost peroralnih kontracepcijskih sredstev se lahko zmanjša, če bolnica pozabi vzeti tableto, ima hudo diarejo, močno bruha (glejte poglavje 4.2) ali sočasno uporablja tudi druga zdravila (glejte poglavje 4.5).

Zmanjšan nadzor nad menstruacijskim ciklom

Pri vseh kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstvih lahko pride do nerednih krvavitev (izcedek ali vmesna krvavitev), še posebej v prvih mesecih. Zato oceno kakršnihkoli nerednih krvavitev izvedite šele po obdobju prilagajanja, ki traja približno tri cikle.

Če neredne krvavitve ostanejo prisotne, morate razmisliti o možnosti uporabe COC z višjo vsebnostjo hormonov. Če se neredne krvavitve pojavijo za cikli, ki so bili pred tem sicer redni, morate upoštevati možnost nehormonskih vzrokov, pri tem pa so indicirani primerni diagnostični ukrepi, s katerimi se izključi malignost ali nosečnost.

Občasno se odtegnitvena krvavitev med obdobjem brez tablet morda sploh ne bo pojavila. Če je uporabnica tablete jemala skladno z navodili, opisanimi v poglavju 4.2, ni verjetno, da je noseča. Če pa uporabnica tablet ni jemala skladno z navodili pred prvo izostalo krvavitvijo ali če zamuja že z dvema odtegnitvinima krvavitvama, morate pred nadaljevanjem uporabe COC izključiti nosečnost.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in ostale oblike interakcij

Medsebojno delovanje zdravil, ki posledično poveča očistek spolnih hormonov, lahko povzroči vmesno krvavitev in manjšo učinkovitost. Tako delovanje so ugotovili za hidantoine, barbiturate, primidon, karbamazepin in rifampicin. Obstaja tudi sum na podobno delovanje pri uporabi oksokarbazepina, topiramata, grizeoflulina, felbamata in ritonavirja. Predvideva se, da mehanizem tega medsebojnega delovanja temelji na lastnosti teh zdravil, da inducirajo jetrne encime. Maksimalna indukcija encimov se navadno prva dva do tri tedne po začetku zdravljenja ne opazi, a lahko ostane prisotna še štiri tedne po koncu zdravljenja.

O neučinkovitosti kontracepcije so poročali tudi pri sočasni uporabi antibiotikov, kakršni so ampicilin in tetraciklini. Mehanizem tega delovanja ni bil pojasnjen.

Ženske, ki kratkotrajno jemljejo katerokoli zgoraj našteto zdravilo, morajo skupaj s kontracepcijskimi tabletami začasno uporabljati pregradno kontracepcijo – to pomeni v času hkratnega jemanja zgoraj omenjenega zdravila in kontracepcijskih tablet, kot tudi 7 dni po prenehanju jemanja zgoraj omenjenih zdravil. Ženske, ki jemljejo rifampicin, morajo uporabljati mehansko kontracepcijo skupaj s kontracepcijskimi tabletami med zdravljenjem z rifampicinom in 28 dni po prenehanju jemanja rifampicina. Če sočasno jemanje drugega zdravila traja več dni, kot je število tablet v ovojnicini s kontracepcijskimi tabletami, mora uporabnica začeti jemati tablete iz naslednjega omota brez upoštevanja običajnega obdobja brez tablet.

Uporabnicam, ki dolgotrajno jemljejo zdravila, ki inducirajo jetrne encime, je potrebno svetovati uporabo drugih kontracepcijskih sredstev.

Bolnice, ki se zdravijo z zdravilom Gethi, ne smejo sočasno uporabljati zdravil/alternativnih zdravil, ki bi vsebovala *Hypericum perforatum* (šentjanževka), ker lahko ta povzročijo zmanjšanje kontracepcijskega učinka. Poročali so o odtegnitveni krvavitvi in neželeni nosečnosti.

Hypericum perforatum (šentjanževka) preko indukcije encimov poveča količino encimov, ki presnavljajo zdravila. Učinek indukcije encimov lahko traja vsaj en do dva tedna po koncu zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo *Hypericum*.

Učinki COC na druga zdravila: peroralna kontracepcijska sredstva lahko vplivajo na presnovo drugih zdravil. Skladno s tem se lahko koncentracije v plazmi in tkivu povečajo (npr. ciklosporin) ali zmanjšajo (lamotrigin).

Laboratorijski testi

Uporaba kontracepcijskih steroidov lahko vpliva na rezultate nekaterih laboratorijskih testov, vključno z biokemičnimi parametri jeter, ščitnice, nadledvične žleze in ledvične funkcije, plazemske ravni (transportnih) proteinov, kakršen je globulin za vezanje kortikosteroidov in frakcij lipidov/lipoproteinov, parametre presnove ogljikovih hidratov in parametre koagulacije ter fibrinolize. Spremembe navadno ostanejo v razponu običajnih rezultatov testov.

4.6 Nosečnost in dojenje

Uporaba zdravila Gethi ni indicirana med nosečnostjo. Če pride med zdravljenjem z zdravilom Gethi do nosečnosti, je treba z uporabo zdravila takoj prenehati.

Obširne epidemiološke študije niso pokazale povečanega tveganja za nastanek prirojenih napak pri otrocih žensk, ki so pred nosečnostjo uporabljale COC, niti teratogenih učinkov pri nenamernemu jemanju med nosečnostjo.

Kontracepcijski steroidi lahko vplivajo na dojenje, ker lahko zmanjšajo količino in spremenijo sestavo

materinega mleka. Majhne količine kontracepcijskih steroidov in/ali njihovi presnovki se lahko izločijo v mleko. Doječi materi zato praviloma ne smete svetovati uporabe kontracepcijskih steroidnih zdravil, dokler ne bo otrok popolnoma odstavljen od prsi.

4.7 Učinki na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Gethi nima nikakršnega ali pa zanemarljiv vpliv na vožnjo in upravljanje s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje (>1/10), so neredne krvavitve, slabost, povečanje telesne mase, občutljivost dojk in glavobol. Ti se navadno pojavijo na začetku zdravljenja in so prehodni.

Organski sistem	Pogosti (1/100 do <1/10)	Občasni (1/1.000 do <1/100)	Redki (1/10.000 do <1.000/10)	Zelo redki (<1/10.000), neznano (ocena iz podatkov, ki so na voljo, ni mogoča)
Bolezni živčevja	glavobol živčnost			horea
Očesne bolezni	draženje oči pri uporabi kontaktnih leč motnje vida			
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			otoskleroza	
Bolezni prebavil	slabost abdominalne bolečine	bruhanje	holelitiaza	pankreatitis
Bolezni kože in podkožja	akne	izpuščaj	kloazma nodozni eritem	multiformni eritem
Presnovne in prehranske motnje		hiperlipidemija		
Žilne bolezni	migrena	hipertenzija	venska tromboembolija arterijske tromboembolijske bolezni	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	povečanje telesne mase zadrževanje tekočine			
Bolezni imunskega sistema			eritematozni lupus preobčutljivostne reakcije.	
Motnje reprodukcije in dojk	neredne krvavitve amenoreja hipomenoreja občutljivost dojk vaginitis		spremembe v vaginalnem sekretu	
Psihiatrične motnje	spremembe v spolni sli depresija razdražljivost			

Pri ženskah, ki so uporabljale COC-je, so poročali o naslednjih hudih neželenih učinkih (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

- Venska tromboembolija, tj. tromboza globoke nožne vene ali medenične vene in pulmonalna embolija.
- Arterijske tromboembolijske motnje.
- Bolezen jeter (npr. tumorji jeter).
- Motnje kože in podkožnega tkiva: kloazma.

Pogostnost diagnoze raka dojke je pri uporabnicah COC-jev le malce večja. Ker je rak dojke pri ženskah do starosti 40 let redek pojav, je presežno število majhno v primerjavi s celotnim tveganjem za raka dojke. Vzročna povezava s COC-ji ni znana. Za nadaljnje informacije si oglejte poglavji 4.3 in 4.4.

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri prevelikem odmerjanju niso poročali o resnih škodljivih učinkih. Simptomi, ki se lahko pojavijo v povezavi s prevelikim odmerjanjem so: slabost, bruhanje in nožnična krvavitev. Protisredstva ni, nadaljnje zdravljenje pa mora biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Hormonska kontracepcijska sredstva za sistemsko uporabo, progestogeni in estrogeni, fiksne kombinacije.

ATC oznaka: G03 AA10

Kontracepcijski učinek kontracepcijskih tablet temelji na medsebojnemu delovanju različnih dejavnikov, od katerih sta najpomembnejša zaviranje ovulacije in spremembe endometrija. COC-ji imajo poleg zaščite pred nosečnostjo še nekatere pozitivne lastnosti, ki so lahko poleg negativnih lastnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.8) uporabne za izbiro kontracepcijske metode. Menstruacijski cikel je bolj reden, menstruacija je pogosto manj boleča, krvavitev pa je lažja. Slednje ima lahko za posledico ublažitev pojava pomanjkanja železa.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Gestoden

Absorpcija

Gestoden se pri peroralnemu zaužitju absorbira hitro in popolnoma. Po enkratnem odmerku se največja serumska koncentracija 4 ng/ml doseže v približno eni uri. Biološka uporabnost znaša približno 99 %.

Porazdelitev

Gestoden je vezan na serumski albumin in na vezalni globulin za spolne hormone (SHBG – sex hormone binding globuline). Samo 1-2 % celotne količine gestodena v serumu je prisotnega v obliki prostega steroida, 50-70 % pa je specifično vezanega na SHBG. Z etinilestradiolom inducirano povečanje količine SHBG vpliva na porazdelitev serumskih proteinov, kar povzroči povečanje frakcije, vezane na SHBG, in zmanjšanje frakcije, vezane na albumin. Navidezna porazdelitvena prostornina gestodena je 0,7 l/kg.

Presnova

Gestoden se popolnoma presnovi preko znanih poti presnavljanja steroidov. Hitrost presnovnega očistka je 0,8 ml/min/kg. Pri jemanju gestodena skupaj z etinilestradiolom ni medsebojnega delovanja.

Eliminacija

Raven gestodena v serumu se zmanjšuje v dveh stopnjah. Za zadnjo stopnjo je značilen razpolovni čas 12-15 ur.

Gestoden se ne izloča v nespremenjeni obliki. Presnovki gestodena se izločajo v urinu in žolču v razmerju 6:4.

Razpolovni čas izločanja presnovkov je približno 1 dan.

Ravnovesno stanje

Na farmakokinetiko gestodena vplivajo koncentracije SHBG v serumu, ki se povečajo na trikratne vrednosti v prisotnosti etinilestradiola. Pri vsakodnevnu jemanju se raven gestodena v serumu poveča na približno štirikratno vrednost posameznega odmerka in doseže ravnovesno stanje v drugi polovici cikla terapije.

Etinilestradiol

Absorpcija

Etinilestradiol se pri peroralnemu zaužitju absorbira hitro in popolnoma. Največja serumska koncentracija približno 80 pg/ml se doseže v eni do dveh urah. Popolna biološka uporabnost, ki je posledica predsistemske konjugacije in metabolizma prvega prehoda, je približno 60 %.

Porazdelitev

Med fazo dojenja se 0,02 % dnevnega odmerka matere izloči z materinim mlekom.

Etinilestradiol je v glavnem nespecifično vezan na albumin (približno 98,5) in povzroča povečanje serumske koncentracije SHBG. Navidezna prostornina porazdelitve je približno 5 l/min.

Presnova

Etinilestradiol gre skozi predsistemsko konjugacijo tako v sluznici tankega črevesa kot v jetrih. Etilenestradiol se v prvi vrsti presnavlja z aromatično hidroksilacijo, vendar se tvorijo tudi drugi hidroksilirani in metilirani presnovki, ki jih najdemo kot proste presnovke, glukuronid in sulfatne konjugate. Hitrost presnovnega očistka je približno 5 ml/min/kg.

Eliminacija

Serumska koncentracija etinilestradiola se zmanjša v dveh fazah, od katerih ima zadnja razpolovni čas 24 ur. Etinilestradiol se ne izloča v nespremenjeni obliki, njegovi presnovki pa se izločajo z urinom in žolčem v razmerju 4:6. Razpolovni čas izločanja metabolitov je približno 1 dan.

Ravnovesje

Ravnovesje se doseže po treh do štirih dneh, serumske koncentracije etinilestradiola pa so 30–40 % večje kot pri enkratnem odmerku.

5.3 Predklinični varnostni podatki

Etinilestradiol in gestoden nista genotoksična. Študije karcinogenosti z etinilestradiolom v monoterapiji ali v kombinaciji z različnimi progestogeni ne kažejo na posebno tveganje za karcinogenost pri ženskah, če ga le-te uporabljajo, kot je indicirano za kontracepcijo. Vendar pa je treba upoštevati, da lahko spolni hormoni pospešijo rast nekaterih hormonsko odvisnih tkiv in tumorjev.

Študije reprodukcijske toksičnosti na plodnost, razvoj ploda ali reprodukcijsko sposobnost z estradiolom v monoterapiji ali v kombinaciji s progestogeni, niso pokazali neželenih učinkov za ljudi, če je bil uporabljen skladno s priporočili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Pomožne snovi

Sredica tablete:

magnezijev stearat

povidon K-25

koruzni škrob

laktoza monohidrat

Obloga tablete:

povidon K-90

makrogol 6000

smukec

kalcijev karbonat
saharoza
montanglikolni vosek

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba ni smiselna.

6.3 Rok uporabnosti

Tri leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot: PVC/aluminij.
Velikost ovojnine: 1 x 21 tablet; 3 x 21 tablet, 6 x 21 tablet
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Stragen Nordic A/S
Hesselvej 41, Ganløse
3660 Stenløse
Danska

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

Gethi 75 µg/20 µg: 5363-I-1988-1990/09
Gethi 75 µg/30 µg: 5363-I-1991-1993/09

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

09.12.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

06.01.2010