

RGD: 58299/E/1
05.04.2004

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА
НА ПРОДУКТА**

LINDYNETTE 30 COATED TABLETS
ЛИНДИНЕТ 30 ОБВИТИ ТАБЛЕТКИ



1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lindynette 30 coated tablets
Линдинет 30 обвити таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Gestodene 0.075 mg
Ethinylestradiol 0.030 mg

За помощните вещества, виж 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвити таблетки

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-9160/01.02.04г	
658/15.06.04	<i>Меня</i>

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Орална контрацепция

4.2. Дозировка и начин на приложение

4.2.1. Приема се по една таблетка дневно (за предпочитане по едно и също време на деня) в продължение на 21 последователни дни. Всеки следващ курс започва след 7-дневна пауза, през която не се приемат таблетки, 4 седмици след приемането на първата таблетка, на същия ден от седмицата. През време на 7-дневната пауза настъпва отпадно кървене, подобно на менструация.

4.2.2. Приемане на обвити таблетки Линдинет 30 за първи път

Приемът на първата обвита таблетка Линдинет 30 трябва да започне на първия ден от менструалния цикъл.

Замяна на друго комбинирано орално контрацептивно средство

Първата таблетка от Линдинет 30 се приема на първия ден от отпадното кървене след края на предишния курс с орален контрацептив.

Замяна на контрацептив, съдържащ само гестаген (POP или мини-таблетки, инжекционен, импланти)

От мини-таблетки може да се премине към Линдинет 30 на който и да било ден от менструалния цикъл (от импланти - на следващия ден след отстраняването, от инжекционен - в деня, когато трябва да се постави следващата инжекция).

В тези случаи през първите 7 дни от приема на таблетките е необходимо да се приложат допълнителни контрацептивни мерки.

След аборт в първия триместър

След аборт в първото тримесечие на бременността оралната контрацепция може да започне веднага. Не е необходимо прилагането на допълнителен метод на контрацепция.



След раждане или аборт във втория триместър

За употребата по време на кърмене - виж т. 4.6. Бременност и кърмене.

Оралната контрацепция може да започне при некърмещи жени 28 дни след вагинално раждане или аборт във второто тримесечие. През първите 7 дни е необходимо да се прилага бариерен метод на контрацепция.

Ако междувременно е имало полов акт, преди началото на приема на таблетките трябва да се изключи наличието на бременност или трябва да се изчака настъпването на първото менструално кървене.

Забравена таблетка

В случай, че е пропусната таблетка, тя трябва да се приеме възможно най-скоро и ако това стане до 12 часа от обичайното време, контрацептивният ефект не намалява и не се налага да се прилага допълнителен контрацептивен метод. Следващите таблетки трябва да се приемат в обичайното време.

Ако закъснението **превишава 12 часа**, контрацептивният ефект може да намалее.

В този случай пропуснатата таблетка(и) не се приема, но следващата се взема в обичайното време. През следващите 7 дни трябва да се прилага допълнителен контрацептивен метод.

Ако настоящата опаковка свърши преди края на тези 7 дни, следващата опаковка трябва да се започне веднага, без да се прави пауза между опаковките. Това означава, че няма да се появи отпадно кървене до края на следващата опаковка, но е възможна появата на зацапване и пробивно кървене в дните по време на приема на таблетките.

Ако не се появи отпадно кървене след привършване на втората опаковка, трябва да се изключи евентуално настъпила бременност, преди да се продължи със следващата.

4.2.3. Мерки, които трябва да се предприемат в случай на повръщане

Ако се появи повръщане до 3-4 часа след приемане на таблетката, е възможно тя да не се резорбира напълно. В този случай трябва да се приложат мерките, както при пропусната таблетка, описани в раздел 4.2.2. Ако жената не желае да променя обичайния прием на таблетките, трябва да вземе необходимата допълнителна таблетка(и) от друга нова опаковка.

4.2.4. Предизвикване или отлагане на менструацията

За да се предизвика менструално кървене на по-ранен ден от седмицата в сравнение с очаквания след края на настоящата опаковка, се препоръчва да се скъси периода на предстоящия интервал без прием на таблетки с желания брой дни. Колкото по-къса е паузата, в която не се приемат таблетки, толкова по-голям е рискът да не настъпи отпадно кървене, както и да се появи зацапване или пробивно кървене по време на приема на следващата опаковка.

Когато се цели удължаване на цикъла, веднага след привършване на настоящата опаковка трябва да се започне нова опаковка Линдинет 30.



без да се оставя пауза между двете. Отлагането на менструацията може да продължи толкова дълго, колкото е необходимо до края на втората опаковка. През време на употребата на втората опаковка е възможна появата на зацапване или пробивно кървене. Обичайният начин на приемане на Линдинет 30 може да се възстанови след обичайния 7-дневен интервал без прием на таблетки.

4.3. Противопоказания

Орална контрацепция не трябва да се използва при наличие на някое от следните състояния:

- Доказана или подозирана бременност.
- Анамнеза за венозна или артериална тромбоза (напр. тромбоза на дълбоките вени, белодробен емболизъм, цереброваскуларни епизоди, инфаркт на миокарда).
- Наличие на сериозни рискови фактори за развитие на тромбоза или емболизъм (нарушено кръвосъсирване, клапна болест на сърцето, предсърдно трептене).
- Аденом или рак на черния дроб, активно чернодробно заболяване, до възстановяване на чернодробните функционални показатели до нормални стойности.
- Известен или подозиран карцином на гърдата или ендометриума или други хормонално зависими неоплазми.
- Абнормни вагинални кръвотечения с неизяснен произход.
- Прекарана холестатична жълтеница или пруритус през бременността, или при предшестваща употреба на комбинирана хормонална контрацепция.
- Анамнестични данни за гестационен херпес.
- Влошаване на отосклероза по време на бременност.
- Сърповидноклетъчна анемия.
- Хиперлипидемия.
- Тежка хипертония.
- Захарен диабет със съдови усложнения.
- Свръхчувствителност към някоя от съставките на продукта.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

4.4.1. Предупреждения

Информацията в тази част се основава главно на проучвания, проведени сред жени, използвали контрацептивни таблетки с по-високо хормонално съдържание, отколкото прилаганите съвременни нискодозирани средства.

1. Циркулаторни смущения

Употребата на контрацептивни таблетки се свързва с повишен риск от инфаркт на миокарда. Рискът е по-висок при пушачки с други съпътстващи рискови фактори за коронарни смущения, като хипертония, хиперхолестеролемия, патологично затлъстяване и диабет.



Тютюнопушенето увеличава риска от сериозни кардиоваскуларни усложнения, свързани с употребата на контрацептивни таблетки. Рискът нараства с възрастта и в случаите на интензивно пушене, като става значителен при жени над 35-годишна възраст. Жени, използващи контрацептивни таблетки, трябва да бъдат посъветвани да се откажат от тютюнопушенето.

Контрацептивните таблетки трябва да се прилагат с повишено внимание при жени с рискови фактори за сърдечносъдови заболявания.

Доказано е, че контрацептивните таблетки увеличават риска от мозъчно-съдови нарушения (исхемичен и хеморагичен инсулт).

Установено е повишение на кръвното налягане при жени, приемащи контрацептивни таблетки, като повишението е по-значително при жените от по-високата възрастова група и продължително употребяващите хормонална контрацепция.

Данните показват, че честотата на поява на хипертония нараства успоредно с количеството на естрогените в таблетката.

Жени, които преди това са страдали от хипертония или заболявания, свързани с хипертонията, както и от бъбречни заболявания, трябва да бъдат съветвани да използват друг метод на контрацепция. Ако пациентки с хипертония предпочетат да използват контрацептивни таблетки, трябва да бъдат проследявани внимателно и в случай на значително повишение на кръвното налягане употребата на хормонална контрацепция трябва да се спре.

При по-голямата част от жените кръвното налягане се възвръща до нормалните стойности след спиране приема на таблетките, като не се открива разлика при появата на хипертония сред жените с предшестваща употреба на контрацептивни таблетки и неприемалите никога контрацептиви.

Прилагането на който и да било комбиниран орален контрацептив носи повишен риск от венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), в сравнение с неприлагането. Увеличеният риск от ВТЕ е по-висок през първата година след започване на хормоналната контрацепция. Рискът обаче е по-малък, отколкото риска от ВТЕ, свързан с бременността, изчислен на 60 случая на 100 000 бременности. ВТЕ е фатален в 1-2 % от случаите.

В няколко епидемиологични проучвания е установено, че жените, приемащи комбинирани орални контрацептиви, съдържащи 30 µg етинилестрадиол и гестоден са с по-висок риск от венозни тромботични и тромбемболични нарушения в сравнение с жените, приемащи 50 µg етинилестрадиол и левоноргестрел. Данни от други проучвания не показват такъв повишен риск.

Честотата на поява на ВТЕ при комбинираните орални контрацептиви, съдържащи левоноргестрел и по-малко от 50 mg етинилестрадиол, е приблизително 20 случая на 100 000 жени/години приложение. Честотата на поява на ВТЕ при комбинираните орални контрацептиви, съдържащи гестоден, е приблизително 30-40 случая на 100 000 жени/години.



приложение или 10-20 допълнителни случая на 100 000 жени/години. Отражението на относителния риск върху броя на допълнителните случаи би трябвало да е най-значимо при жените през първата година след започване на комбинирана хормонална контрацепция.

Рискът от развитие на тромбоемболизъм (артериален и/или венозен) нараства в следните случаи:

- Възраст
- Тютюнопушене (при интензивно пушещите и с възрастта рискът се повишава, особено при жени над 35-годишна възраст)
- Наследствено предразположение (напр. артериален или венозен тромбоемболизъм при братя и сестри, или родители в сравнително млада възраст). В случай, че има подозрение за наследствена обремененост, жената трябва да се насочи към специалист, преди да вземе решение дали да използва хормонална контрацепция.
- Затлъстяване ($\text{ИТМ} > 30 \text{ kg/m}^2$)
- Дислипотеинемия
- Хипертония
- Клапна болест на сърцето
- Предсърдно трептене
- Продължителна имобилизация, големи хирургични операции, операции на крака или тежка травма. (Тъй като в следоперативния период съществува повишен риск от развитие на тромбоемболизъм, препоръчително е употребата на оралния контрацептив да се спре поне четири седмици преди планова операция и да не се възобновява преди да са изминали две седмици след пълното раздвижване).
- Скорошно раждане или аборт през втория триместър. Тъй като ранният следродилен период е свързан с повишен риск от тромбоемболизъм, приемът на Линдинет не трябва да започва по-рано от 28 дни след раждане или аборт през втория триместър.

Употребата на контрацептива трябва да се спре незабавно при появата на признаци за развитие на тромбоза: остра болка в гърдния кош, ирадираща към лявата ръка, необичайна болка в крака, подуване на крака, остра болка при вдишване или кашляне, поява на кървави храчки. Биохимичните параметри, показващи наследствено или придобито предразположение към венозна или артериална тромбоза, включват: устойчивост към активиран С-протеин (APC), хиперхомоцистеинемия, дефицит на антитромбин-III, дефицит на С-протеин, дефицит на протеин S, антифосфолипидни антитела (антикардиолипидни антитела, лупус антикоагулант).

2. Тумори

При някои проучвания е установен повишен риск от развитие на рак на цервикса при продължителна употреба на комбинираните орални контрацептиви, но резултатите са твърде противоречиви. Сексуалното поведение, както и други фактори като човешкия папилома вирус имат отношение към развитието на рака на маточната шийка.



Мета-анализът на 54 епидемиологични проучвания показва, че относителният риск за развитие на рак на гърдата е леко увеличен при жени, използващи комбинирани орални контрацептиви ($RR=1.24$). Повишеният риск постепенно намалява през последващите 10 години след спирането на комбинираните контрацептивни таблетки. Проучванията обаче не потвърждават наличието на доказателство за причинна взаимовръзка.

Наблюдавана е тенденция за увеличена честота на диагностициран рак на гърдата при жени, употребяващи комбинирани орални контрацептиви. Това може да се дължи на по-ранното откриване на рака на гърдата, на биологичните ефекти на оралните контрацептиви или на комбинация от двата фактора.

При жените, които употребяват контрацептивни таблетки, ракът на гърдата се диагностицира в по-ранен стадий в сравнение с неприлагащите.

Доброкачествените чернодробни аденоми са свързани с използването на контрацептивни таблетки, въпреки че честотата на поява е рядка. При

руптура на такива тумори възниква абдоминален кръвоизлив, който може да бъде фатален.

При продължителна употреба на орални контрацептиви са описани, макар и рядко, случаи със злокачествени тумори на черния дроб.

3. Други условия

Има единични съобщения за ретинална тромбоза по време на употреба на контрацептивни таблетки. Приемът на таблетките трябва да се прекрати незабавно при необяснима частична или пълна загуба на зрението, поява на екзофталм или диплопия, едем на папилата или съдови увреждания на ретината.

По-стари проучвания установяват доживотен повишен относителен риск от заболявания на жлъчката при жени, използващи контрацептивни таблетки и продукти с естроген. Най-новите проучвания обаче показват, че относителният риск от заболявания на жлъчния мехур е сведен до минимум при жени, които използват нискодозирани контрацептивни таблетки.

Поява или влошаване на мигрена, или развитие на главоболие с различна характеристика, което е периодично, постоянно или силно, налага незабавно спиране приема на контрацептивни таблетки.

Жените с мигрена, които приемат Линдинет, са изложени на повишен риск от инсулт.

Линдинет 30 трябва да се спре незабавно и при появата на сърбеж по цялото тяло или епилептични припадъци.

Ефекти върху въглехидратния и мастния метаболизъм

При жени, използващи контрацептивни таблетки, е описан нарушен въглехидратен толеранс. Поради това жените, страдащи от диабет, които



прилагат орална контрацепция, трябва да се наблюдават много внимателно.

При малък брой жени се установява трайна хипертриглицеридемия, докато приемат контрацептивни таблетки. При някои прогестагенни съставки в серума се установява намаление на нивото на протеините с висока плътност (HDL). Тъй като естрогените повишават нивото на HDL-холестерола, нетният ефект на контрацептивните таблетки върху мастния метаболизъм зависи от постигнатия баланс между дозите на естрогена и прогестагена, видът на гестагена и общото количество прогестини в контрацептивната таблетка.

Жени с хиперлипидемия, които желаят да използват контрацептивни таблетки, подлежат на внимателен контрол.

При жени, страдащи от фамилна хиперлипидемия, използващи естрогенсъдържащи контрацептивни таблетки, са описани случаи на значително увеличени нива на плазмените триглицериди, което може да доведе до панкреатит.

Нарушения на кървенето

По време на приема на контрацептивните таблетки е възможна появата на неправилни кръвотечения (зацапване или пробивно кървене), особено през първите три месеца.

Ако неправилното кръвотечение персистира или се появява след приключване на редовния месечен менструален цикъл, трябва да се прецени наличието на нехормонални причини и е необходимо да се направи обстоен гинекологичен преглед за изключване на възможен злокачествен процес или бременност. След изключване на патологична причина може да се препоръча смяна с друг контрацептивен препарат.

В редки случаи е възможно обичайното отпадно кървене изобщо да не се появи през паузата, когато не се приемат таблетки. Ако контрацептивните таблетки не са били приемани според указанията преди първото липсващо кръвотечение, или не се появи отпадно кървене след края на втория цикъл, преди да се продължи приема на таблетките трябва да се изключи наличието на бременност.

При някои жени след прекратяване приема на контрацептивните таблетки настъпва аменорея или олигоменорея (вероятно поради липсваща овулация), особено ако преди това е имало такива периоди.

4.4.2. Предпазни мерки при употреба

1. Общ преглед и повторен периодичен контрол

Преди започване употребата на орална контрацепция трябва да се снее подробна фамилна и лична анамнеза, както и да се извърши общ физикален и гинекологичен преглед, включително измерване на кръвното налягане, лабораторни изследвания, преглед на гърдите и малкия таз, вагинална цитология, които да се повтарят периодично.



На пациентката трябва да се обясни, че контрацептивните таблетки не предпазват от HIV инфекции (СПИН) и други сексуално-трансмисивни заболявания.

2. Чернодробна функция

В случай на остро или хронично увреждане на чернодробната функция използването на контрацептивни таблетки трябва да се спре дотогава, докато функционалните тестове се възвърнат до нормалните стойности. При пациентки с увреждане на чернодробната функция се нарушава обмяната на стероидните хормони.

3. Афектни нарушения

Жени, които получават тежка депресия по време на приема на контрацептивните таблетки, трябва да спрат приема и да бъдат посъветвани да използват алтернативен контрацептивен метод, за да се установи дали симптомите се дължат на оралния контрацептив. Жени, които преди са страдали от депресия, трябва много внимателно да бъдат наблюдавани и ако симптомите на депресията се възобновят, да спрат приема на таблетките.

4. Фолиевы нива

Възможно е фолиевите нива в серума да бъдат намалени като последица от употребата на контрацептивни таблетки. Това може да има клинично значение, ако жената забременее скоро след спирането на контрацептивните таблетки.

5. Други

Освен горепосочените обстоятелства, повишено внимание се изисква и при случаите с отосклероза, мултиплена склероза, епилепсия, хорея минор, интермитентна порфирия, тетания, нарушена бъбречна функция, затлъстяване, системен лупус еритематозус, маточна миома, флебит в миналото и тенденция към варикози.

Едновременният прием на растителни продукти, съдържащи *Nuregistum perforatum* (жълт кантарион) заедно с обвити таблетки Линдинет 30 трябва да се избягва, тъй като може да намалее серумното ниво на обвитите таблетки Линдинет 30 и техния контрацептивен ефект. (виж параграф 4.5)

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

4.5.1. Взаимодействие с други лекарства

Намалената контрацептивна протекция и повишената честота на поява на пробивни и други неправилни кръвотечения се свързват с едновременното приложение на рифампицин. Подобна връзка, но не толкова явна, се предполага и за барбитуратите, фенилбутазон, фенитоин и вероятно за гризеофулвин, ампицилин, тетрациклини и протеазни инхибитори. Жените, които приемат тези продукти едновременно с орален контрацептив, трябва да бъдат посъветвани да използват допълнително и други нехормонални методи за контрацепция (кондоми).



спермициди) през времето, докато трае съпътстващата медикация и 7 дни след това.

При случаите на лечение с рифампицин трябва се прилага допълнителен контрацептивен метод в продължение на 4 седмици след прекратяване на лечението.

Взаимодействие по време на абсорбцията: Диарията усилва гастроинтестиналния мотилитет и редуцира абсорбцията на хормоните. По същия начин лекарство, което намалява времето за преминаване през дебелото черво, може да намали концентрацията на хормоните в кръвта.

Взаимодействие по време на метаболизма:

1. *Стомашно-чревна стена:* Доказано е, че сулфатирането на етинилестрадиола се извършва в стените на стомашно-чревния тракт. Ето защо лекарства, които действат конкуритивно в това отношение в гастроинтестиналната стена, повишават бионаличността на етинилестрадиола (напр. аскорбиновата киселина).
2. *Чернодробен метаболизъм:* Взаимодействие възниква с лекарства, които индуцират микрозомалните ензими и по този начин намаляват концентрацията на етинилестрадиол (напр. рифампицин, барбитурати, фенилбутазон, фенитоин, гризеофулвин, топирамат). Възможна е също проява на взаимодействие с лекарства, които инхибират микрозомалните ензими (напр. итраконазол, флуконазол) и следователно повишават концентрацията на естрадиол.

Ефект върху ентерохепаталната циркулация: Някои клинични данни показват, че ентерохепаталната циркулация на естрогена може да бъде намалена от някои антибиотици, което намалява концентрацията на етинилестрадиол (ампицилин, тетрациклин).

Ефект върху метаболизма на други лекарства: Етинилестрадиол може да засегне метаболизма на други лекарства посредством инхибиране на микрозомалните ензими или като довежда до чернодробна конюгация на лекарството, особено глюкуронизация. Така плазмената и тъканната концентрация на другото лекарство може да се увеличи или намалее (напр. циклоспорин, теофилин).

Заедно с обвитите таблетки Линдинет 30 не трябва да се приемат растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), тъй като може да намалее контрацептивния ефект на Линдинет 30 и е възможно да възникнат пробивни кръвотечения и нежелана бременност. Това се дължи на индуциране от билката на ензимите, метаболизиращи лекарствата. Индуциращият ефект може да продължи най-малко две седмици след края на лечението с жълт кантарион.

Едновременното приложение на ритонавир с орален контрацептив намалява като резултат средната AUC концентрация на етинилестрадиол с 41%, поради което се препоръчва употребата на орален контрацептив



със съдържание на по-висока доза етинилестрадиол или алтернативен, нехормонален метод на контрацепция.

4.5.2. Промяна в лабораторните тестове

Използването на контрацептивни таблетки може да повлияе резултатите от някои лабораторни изследвания, между които чернодробната, щитовидната, адреналната и бъбречната функция, плазмените нива на липопротеините и свързващите протеини, параметрите на въглехидратната обмяна, коагулацията и фибринолизата.

Промените обикновено остават в рамките на нормалните референтни лабораторни стойности.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Наличието на бременност трябва да бъде изключено преди да започне приема на Линдинет. Ако в хода на употребата настъпи бременност, приемът на лекарството трябва да бъде преустановен незабавно (виж 4.3. Противопоказания).

Както показват обаче големи епидемиологични проучвания, честотата на малформации при новородени от жени, които преди забременяването са използвали орална контрацепция, не е по-висока. Не се доказват и тератогенни ефекти (особено сърдечни аномалии и конгенитални деформитети като скъсени крайници) в случаите, когато бременната жена е употребявала контрацептивни таблетки през ранната бременност.

Кърмене

Оралните контрацептиви могат да намалят отделянето на кърма и променят нейния състав, а освен това, те и техните метаболити се секретират в майчиното мляко и могат да предизвикат нежелани реакции при кърмачетата, като жълтеница и увеличение на млечните жлези.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са извършени проучвания, които да показват дали обвитите таблетки Линдинет 30 повлияват способностите за шофиране и работа с машини, или не.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

През първите няколко цикъла 10-30% от жените могат да очакват някои нежелани реакции като напрежение в гърдите, дискомфорт и зацапване. Тези нежелани ефекти по-често са леки и обикновено преминават след 2 - 4 цикъла.

Сериозни и други нежелани реакции

Виж т. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

Има съобщения за следните нежелани реакции при жени, употребяващи контрацептивни таблетки:



Орган/системи	Много често >1/10	Често >1/100, <1/10	Нечесто >1/1000, <1/100	Рядко >1/10,000 <1/1000	Много рядко <1/10,000
Общи		Покачване на теглото Отоци			
Неоплазми			Рак на гърдата		Аденом на черния дроб Хепатоцелу- ларен карцином
Имунна система				Анафилактични, анафлактоидни реакции, включ. много редки случаи на уртикария, ангиоедем и тежки реакции с респираторни и циркулаторни прояви	Лупус еритематозус
Метаболизъм и хранене			Промени в апетита	Хиперлипидемия Нарушен глюкозен толеранс	Обостряне на порфирия
Психични		Раздразнителност Страхови състояния Промени в либидото Депресия, Нервност			
Нервна система		Главоболие, Мигрена, Замаяност			Хорея
Очи				Непоносимост към контактни лещи	Зрителни смущения Неврит на зрителния нерв Тромбоза на ретинална артерия
Уши и лабиринт				Отосклероза	
Сърдечно-съдови			Хипертония	Венозен тромбемболизъм	Инфаркт на миокарда Инсулт Влошаване на варикозни вени
Гастро- интестинален тракт		Гадене, Повръщане Стомашен дискомфорт Холелитиаза	Диария	Улцерозен колит, Болест на Crohn	Панкреатит
Кожа и подкожна тъкан		Акне Хлоазма	Обрив Косопад	Еритема нодозум	Еритема мултиформе
Репродукция и гърди	Неправилни кръвотечения	Напрежение в гърдите Аменорея	Дисменорея Промяна в цервикалната секреция Кандидоза		

4.9. Предозиране

Не е установен сериозен болен ефект след приемане на значителна доза от оралния контрацептив. Симптомите, които могат да се появят са гадене, повръщане, а при млади момичета - оскъдни кръвотечения. Няма антидот, трябва да се приложи симптоматично лечение.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: G03A A10

Комбинираните орални контрацептиви действат посредством супресия на гонадотропините. Въпреки че първичният механизъм на действие е инхибиция на овулацията, контрацептивният ефект се усилва и от други механизми, включително промяна в цервикалната слуз (което допълнително затруднява проникването на сперматозоидите в матката) и ендометриума (намалява вероятността за имплантация).

5.2. Фармакокинетични свойства

ГЕСТОДЕН

Абсорбция

Орално приетият гестоден се абсорбира бързо и напълно. Пиковата серумна концентрация от около 2-4 ng/ml се достига приблизително 1 час след приема на еднократна доза. Бионаличността е почти 99%.

Разпределение

Гестоденът се свързва със серумните албумини и СХСГ. Само 1-2% от цялата серумна концентрация представлява свободен стероид, 50-70% са специфично свързани със СХСГ. Индуцираното от етинилестрадиола увеличаване на СХСГ повлиява количеството на гестодена, свързано със серумните протеини, което води до повишаване на СХСГ-фракцията и намаление на албумин-свързаната фракция. Доказаното количество на разпределение на гестодена е 0.7-1.4 l/kg.

Метаболизъм

Гестоденът се метаболизира напълно по известния за стероидите начин. Средният серумен метаболитен клирънс е 0.8-1.0 ml/min/kg.

Елиминиране

Серумните нива на гестодена падат през две фази. Последната диспозиционна фаза се характеризира с време на полуживот от 12-20 часа. Екскретират се само метаболити на гестодена със съотношение между урина и жлъчка 6:4. Времето на полуживот за метаболитната екскреция е около 1 час.

Устойчиво състояние (Stade-state)

Фармакокинетиката на гестоден се влияе от нивата на СХСГ, които нарастват приблизително три пъти при едновременно приложение на етинилестрадиол. След дневния прием серумните нива се покачват до около 3-4 пъти и достигат устойчиво състояние през втората половина на лечебния цикъл.

ЕТИНИЛЕСТРАДИОЛ

Абсорбция

Орално приетият етинилестрадиол се абсорбира бързо и напълно. Пиковата серумна концентрация от около 30-80 pg/ml се достига за 1-2



часа. Абсолютната бионаличност, като резултат от предсистемна конюгация и first-pass метаболизъм, е около 60%.

Разпределение

Етинилестрадиолът е здраво, но неспецифично свързан със серумните албумини (приблизително 98.5%) и води до покачване на серумната концентрация на СХСГ. Доказан е обем на разпределение от 5-18 l/kg.

Метаболизъм

Етинилестрадиолът първоначално се метаболизира чрез ароматна хидроксилация, като се образуват голям брой хидроксилирани и метилирани метаболити, които съществуват като свободни метаболити и като конюгати с глюкурониди и сулфати. Стойността на метаболитния клирънс е около 5-13 ml/min/kg.

Елиминиране

Серумните нива на етинилестрадиола падат през две фази, като последната диспозиционна фаза се характеризира с време на полуживот от около 16-24 часа. Екскретират се само метаболити, при съотношение между урина и жлъчка 2:3. Полуживотът при екскреция на метаболитите е приблизително 1 ден.

Устойчиво състояние (Stade-state)

Условията на устойчиво състояние се постигат след 3-4 дни, по време на което серумното ниво на субстанцията е 20% по-високо, отколкото след еднократна доза.

5.3. Предклинични данни за безопасност

По време на системни проучвания за поносимост с повтарящи се дози не са наблюдавани ефекти, които да означават неочакван риск при човека.

Продължителни проучвания на токсичността с повтарящи се дози не са показали какъвто и да било онкогенен потенциал при терапевтично приложение на продукта при хора. Въпреки това трябва да се припомни, че половите стероиди могат да стимулират растежа на някои хормонозависими тъкани и тумори.

Проучванията за ембриотоксичност и тератогенност на етинилестрадиол и оценката на ефектите на комбинацията върху фертилността при животински родителски двойки, феталното развитие, лактацията и репродукцията при поколенията не показват никакъв риск от нежелани ефекти за хората в препоръчаните дози. При продължаващо неволно приемане на препарата след настъпила концепция се налага незабавно спиране.

Изследвания *ин витро* и *ин vivo*, извършени с етинилестрадиол и гестоден, не са показали никакъв мутагенен потенциал.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Sodium calcium edetate, Magnesium stearate, Silica colloidal anhydrous, Povidone, Maize starch, Lactose monohydrate, D+C Yellow № 10 E 104, Titanium dioxide E 171, Macrogol 6000, Talc, Calcium carbonate, Sucrose

6.2. Несъвместимости

Няма данни.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални препоръки за съхранение

Да се съхранява при температура, не по-висока от 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5. Данни за опаковката

Картонена кутия, съдържаща 21 или 3x21 обвити таблетки в блистери от Aluminium-PVC/PVDC или в блистери от Aluminium-PVC/PVDC с алуминиеви пликчета.

6.6. Препоръки при употреба/манипулиране

Няма специални изисквания.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Ltd.

1103 Budapest X., Gyomroi ut 19-21., Hungary

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

-

9. ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

-

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) ОБРАБОТКА НА ТЕКСТА

05.04.2004

