

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Sylgestrel
Силгестрел

ИАЛ
ОДОБРЕНО!
ДАТА 24.11.08

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sylgestrel 20 coated tablets

75 micrograms Gestodene / 20 micrograms Ethinylestradiol

Силгестрел 20 обвити таблетки

Гестоден 75 микрограма / Етинилестрадиол 20 микрограма

Sylgestrel 30 coated tablets

75 micrograms Gestodene / 30 micrograms Ethinylestradiol

Силгестрел 30 обвити таблетки

Гестоден 75 микрограма / Етинилестрадиол 30 микрограма

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активни вещества:

Sylgestrel 20: Всяка таблетка съдържа 75 микрограма гестоден /*gestodene*/ и 20 микрограма етинилестрадиол /*ethinylestradiol*/.

Sylgestrel 30: Всяка таблетка съдържа 75 микрограма гестоден /*gestodene*/ и 30 микрограма етинилестрадиол /*ethinylestradiol*/.

Помощни вещества:

Sylgestrel съдържа 38 mg лактоза монохидрат и 20 mg захароза

За пълния списък на помощните вещества – виж т.б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвити таблетки

Бели, кръгли, двойноизпъкнали, обвити със захар таблетки, без надпис от двете страни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Перорална контрацепция.

4.2. Дозировка и начин на приложение

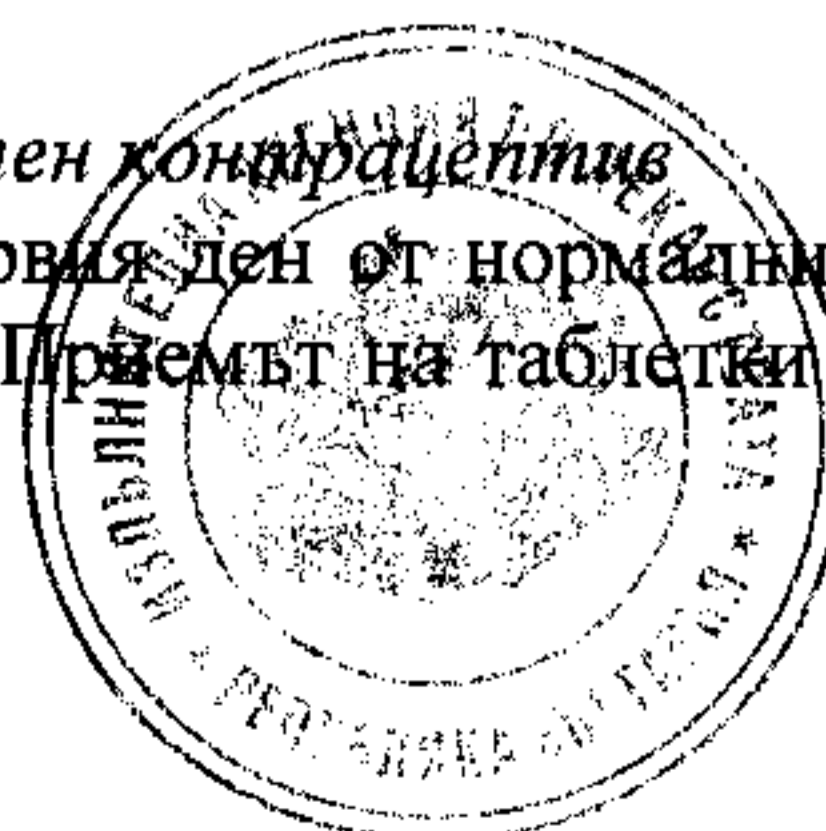
Как да се приема Sylgestrel

Таблетките се приемат по реда, отбелязан върху опаковката – всеки ден по едно и също време. В продължение на 21 дни се взема по една таблетка на ден. Всяка следваща опаковка се започва след 7-дневен интервал без прием на медикамента, като по това време настъпва менструалното кървене. То обикновено започва на втория или третия ден след вземане на последната таблетка и може да не спре докато започне приема на следващата опаковка.

Как да започне приема на Sylgestrel

Ако през изминалия месец не е използван хормонален контрацептив

Приемът на таблетки трябва да започне през първия ден от нормалния цикъл на жената /т.е. през първия ден от менструалното кървене/. Приемът на таблетки може да започне и



от втория до петия ден, но в тези случаи се препоръчва да се използва и бариерен контрацептивен метод през първите 7 дни, в които хапчетата се вземат по време на първия цикъл.

Когато се заменя друг комбиниран перорален контрацептив

Жената трябва да започне приема на Sylgestrel на следващия ден след вземане на последната активна таблетка от предишната опаковка контрацептивни таблетки, но не по-късно от деня след обичайния интервал без таблетки или интервал на прием на плацебо.

При смяна от препарат съдържащ само прогестерон /перорални продукти, съдържащи само прогестерон, инжекции, импланти, или прогестерон-освобождаваща интраутеринна система (IUS)/

Жената може да премине от продукти, съдържащи само прогестерон, в който и да е ден. Първата таблетка трябва да се вземе в деня след приемане на която и да е таблетка от опаковката с хапчета, съдържащи само прогестерон. При преминаване от имплант или интраутеринна система, приемът на Sylgestrel трябва да започне в деня на отстраняване на импланта. При преминаване от инжекция, приемът на Sylgestrel трябва да започне по обичайното за инжекцията време. При всички случаи, жената трябва да бъде посъветвана да използва и бариерен метод през първите 7 дни от приема на хапчетата.

След аборт през първия триместър

Жената може да започне веднага приема на хапчета. В такъв случай не са необходими други контрацептивни мерки.

След раждане или аборт през втория триместър

За кърмещи жени – виж т. 4.6.

Жената трябва да бъде посъветвана да започне приема на таблетките на 21-28 ден след раждането при жени, които не кърмят или след аборт през втория триместър на бременността, като се вземе под внимание засиления риск от венозна тромбоемболия в пуерпериума /виж т. 4.4/. Ако започне приема по-късно, жената трябва да бъде посъветвана да използва бариерен метод през първите 7 дни от приема. Ако вече е имала полов контакт, трябва да се изключи възможността от бременност преди да започне приема на продукта, или трябва да изчака първата менструация.

Пропускане приемането на таблетки

Пропускането приема на таблетка до 12 часа не намалява контрацептивната защита. Жената трябва да вземе таблетката веднага щом си спомни и да продължи с обичайния прием на таблетките.

Забавянето на приема с повече от 12 часа може да намали контрацептивната защита. Следните две правила могат да помогнат при пропускане на таблетки.

1. Приемът на таблетки не трябва да се прекъсва за повече от 7 дни.
2. Необходим е 7-дневен непрекъснат прием на таблетките за достатъчно потискане на хипоталамо-хипофизарно-овариалната ос.

В ежедневната практика важи следния съвет:

Първа седмица

Пациентката трябва да вземе последната пропусната таблетка веднага щом си спомни, даже ако това означава, че трябва да вземе 2 таблетки едновременно. След това тя трябва да продължи да приема таблетките по обичайното време. Същевременно трябва да използва и бариерен метод, т.е. кондом, през следващите 7 дни. Ако е имала полов контакт през предишните 7 дни, тя трябва да вземе под внимание възможността да е



бременна. Колкото повече таблетки са пропуснати и колкото дните, когато това се е случило са по-близо до ежемесечния интервал свободен от прием на таблетки, толкова е по-висок риска от бременност.

Втора седмица

Пациентката трябва да вземе последната пропусната таблетка веднага щом си спомни, даже ако това означава, че трябва да вземе 2 таблетки едновременно. След това трябва да продължи да приема таблетките в обичайното време. Ако приемът е бил правилен през 7-те дни преди пропуснатата таблетка, не е необходимо да се вземат допълнителни контрацептивни предпазни мерки. Ако случаят не е такъв, обаче, или ако е пропусната повече от 1 таблетка, жената трябва да използва бариерен метод, т.е. кондом, през следващите 7 дни.

Трета седмица

Рискът от намаляване на защитата е висок поради приближаване на свободния от прием на таблетки интервал. Намалената контрацептивна защита може да се предотврати чрез адаптиране приема на таблетки. Като се спазва едно от двете правила няма да се налага да се прилагат допълнителни контрацептивни мерки, при условие, че таблетките са приемани правилно 7 дни преди пропуснатата доза. В противен случай жената трябва да бъде посъветвана да спазва първото правило и същевременно да използва бариерен метод, т.е. кондом през следващите 7 дни.

1. Пациентката трябва да вземе последната пропусната таблетка веднага щом си спомни, даже ако това означава, че трябва да вземе 2 таблетки едновременно. След това трябва да продължи да приема таблетките в обичайното време. Приемът на следващата опаковка трябва да започне веднага след вземане на последната таблетка от настоящата опаковка; това означава, че не трябва да се прави пауза между опаковките. Пациентката вероятно няма да има менструация преди края на втората опаковка, но може да получи зацапване или пробивно кървене в дните, когато приема таблетките.
2. Жената може също да бъде посъветвана да спре приема на таблетки от тази опаковка. В този случай тя трябва да има свободен от прием на таблетки интервал до 7 дни, включително дните, когато е пропускала таблетки, а след това да продължи със следващата опаковка.
Ако жената е пропуснала таблетки и не получи менструация през първия нормален свободен от прием на таблетки интервал, трябва да се изключи възможността за бременност.

Какво да се прави в случай на повръщане/диария

В случай на повръщане до 3-4 часа след приема на таблетка, възможно е абсорбцията да не е пълна. В такъв случай трябва да се спазва правилото, описано по-горе относно пропуснатите таблетки. В случай на диария абсорбцията също може да е непълна. Може да се наложи допълнителна контрацепция. Ако тежката диария продължи 2 или повече дни, трябва да се спазва процедурата за пропуснати таблетки. Ако жената не иска да променя обичайния си прием на таблетки, тя трябва да вземе допълнителна/и/ таблетка/и/ от друг блистер.

Как да се измести или да се забави менструалното кървене

За да забави менструацията си, жената трябва да продължи с приема на нова опаковка Sylgestrel без свободен от таблетки интервал. Менструалното кървене може да се забави колкото е желано до края на втората опаковка, но не по-дълго. Докато менструацията се забавя, жената може да получи пробивно кървене или зацапване. Нормалният прием на Sylgestrel трябва да бъде възстановен след нормалния 7-дневен интервал без таблетки.



За да може да измести менструацията си в друг ден от седмицата, който е различен от обичайния според настоящата схема, жената може да бъде посъветвана да съкрати следващия си интервал без таблетки с толкова дни, колкото желае. Колкото е по-кратък интервала, толкова е по-висок риска да не получи менструално кървене, а да има пробивно кървене или зацапване докато приема следващата опаковка /точно както при забавяне на менструацията/.

4.3. Противопоказания

Комбинирани орални контрацептиви /КОК/ не трябва да се използват, когато са налице долуизброените състояния. Ако такова състояние настъпи за първи път по време на употреба на КОК, приемът трябва незабавно да бъде прекратен:

- Венозна тромбоемболия /ВТЕ/ или анамнеза за такава /дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия/ с или без рискови фактори /виж т. 4.4/.
- Артериална тромбоемболия или анамнеза за такава /инфаркт на миокарда, мозъчно-съдов инцидент/или продроми на тромбоза /ангина пекторис и преходна исхемична атака/ /виж т. 4.4/.
- Наследствено или придобито предразположение към венозна или артериална тромбоза, например антитромбинов дефицит, дефицит на протеин С, дефицит на протеин S, APC-резистентност, антифосфолипидни антитела /антикардиолипинови антитела, лупус антикоагуланти/, хиперхомоцистеинемия.
- Значителни или многобройни рискови фактори за артериална или венозна тромбоза /виж т. 4.4/.
- Тежка хипертония.
- Диабет, усложнен с микро или макро ангиопатия.
- Тежка дислипипропротеинемия.
- Известни или подозирани злокачествени образувания, зависими от половите хормони /например на половите органи или гърдата/.
- Тежки чернодробни заболявания или анамнеза за такива, докато чернодробните проби не се нормализират.
- Доброкачествени или злокачествени тумори на черния дроб или анамнеза за такива.
- Недиагностицирано вагинално кървене.
- Мигрена с огнища на неврологични симптоми.
- Свърхчувствителност към активните или към някои от помощните вещества на продукта.
- Настоящ или прекаран в миналото панкреатит, ако е свързан с тежка дислипипропротеинемия.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преценка и изследване преди започване на приема на комбинирани орални контрацептиви

Преди започване или възобновяване на лечението с комбинирани орални контрацептиви е необходимо да се снесе лична и семейна анамнеза и да се изключи бременност. Кръвното налягане трябва да се измери и да се извърши преглед по клинични показания предвид противопоказанията /виж т.4.3/ и предупрежденията /виж „Предупреждения“ от същия раздел/. Жената трябва да бъде посъветвана да прочете внимателно лекарствената листовка и да спазва указанията. Честотата на провеждане на по-нататъшните периодични прегледи трябва да се базира на установената практика и да се адаптира към отделната пациентка.



Предупреждения

Общи

Жените трябва да бъдат предупредени, че комбинирани орални контрацептиви не предпазват от ХИВ /СПИН/ или други заболявания предавани по полов път.

При наличие на някои от долуизброените рискови фактори, трябва да се прецени съотношението риск/полза за всяка отделна пациентка и да се обсъди с нея преди започване приема на орални контрацептиви. В случай на влошаване, изостряне или поява за първи път на което и да е от тези състояния или рискови фактори, жената трябва да се свърже със своя лекар. Лекарят трябва да реши дали да бъде прекратена употребата на КОК.

Необходимо е да се ползват кондоми, за да се предпазват жените от заболявания предавани по полов път.

1. Циркулаторни нарушения

Употребата на всеки КОК е свързана с увеличен риск от венозна тромбоемболия /дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия/. Рискът от венозна тромбоемболия е най-висок през първата година от приема на КОК. Този увеличен риск е по-малък от свързания с бременност риск от венозна тромбоемболия, който се изчислява на 60 случая на 100 000 бременности. Венозната тромбоемболия има фатален край в 1-2% от случаите.

В няколко епидемиологични проучвания е установено, че жени, които използват комбинирани орални контрацептиви с ethinylestradiol при доза 30 µg и progestin, например gestodene, са изложени на по-голям риск от венозна тромбоемболия, в сравнение с онези, които приемат комбинирани орални контрацептиви съдържащи под 50 µg ethinylestradiol и прогестина levonorgestrel.

При комбинирани орални контрацептиви съдържащи 30 µg ethinylestradiol в комбинация с desogestrel или gestodene, сравнени с такива, които съдържат под 50 µg ethinylestradiol и levonorgestrel, относителният риск от венозна тромбоемболия е между 1.5 и 2.0. Честотата на ВТЕ при комбинирани орални контрацептиви, съдържащи levonorgestrel и ethinylestradiol по-малко от 50 µg, е около 20 случая на 100 000 жени/години на употреба. За Sylgestrel честотата е приблизително 30-40 случая на 100 000 жени/години на употреба, т.е. допълнително 10-20 случая на 100 000 жени/години на употреба. Относителният риск е свързан с броя на допълнителните случаи най-много при жени през първата им година на комбинирани орални контрацептиви, когато рискът от ВТЕ при всички комбинирани орални контрацептиви е най-висок.

Много рядко се съобщава за тромбоза в други кръвоносни съдове, т.е. чернодробни, мезентериални, бъбречни или ретинални вени и артерии, при пациентки на орални контрацептиви. Не е изяснено, обаче, дали тези случаи са свързани с КОК.

Рискът от възникване на венозна тромбоемболия се увеличава с:

- Възрастта.
- Фамилна анамнеза /например венозна тромбоемболия при брат, сестра или родители в относително млада възраст/. В случай на подозирано наследствено предразположение, жената трябва да бъде изпратена при специалист преди да реши да приема орална контрацепция.
- Затлъстяване /индекс на телесна маса над 30 kg/m²/.
- Продължително обездвижване, тежка операция, операция на краката или тежка травма. В такива случаи се препоръчва прекратяване на лечението с орални контрацептиви /в случай на хирургическа намеса най-малко 4 седмици преди операцията/ и то не трябва да се възобновява до 2 седмици след пълно раздвижване.



- Няма общо становище относно възможната роля на варикозните вени и повърхностния тромбофлебит при венозната тромбоемболия.

Употребата на КОК най-общо се свързва с повишен риск от остър инфаркт на миокарда или инсулт, риск който се влияе от наличието на други рискови фактори /например пушене, високо кръвно налягане и възраст/ /виж по-долу/. Такива състояния се установяват рядко.

Рискът от артериални тромбоемболични инциденти се увеличава с:

- Възрастта;
- Пушенето /при пушене на повече цигари и увеличена възраст рискът нараства, особено при жени над 35 годишна възраст/;
- Дислипотеинемия;
- Затлъстяване /индекс на телесна маса над 30 kg/m²/;
- Хипертония;
- Клапно сърдечно заболяване;
- Предсърдно мъждене;
- Фамилна анамнеза /т.е. артериална тромбоза при брат, сестра или родители в относително млада възраст/. В случай на подозирано наследствено предразположение, жената трябва да бъде изпратена при специалист преди да реши да приема хормонална контрацепция.

Симптомите на венозна или артериална тромбоза могат да включват:

- Едностранны болка в крака и/или подуване;
- Внезапна силна болка в гърдите, независимо дали ирадира в лявата ръка;
- Внезапен задух;
- Необичайно, тежко, продължително главоболие;
- Внезапна частична или пълна загуба на зрение;
- Диплопия;
- Нарушение в говора или афазия;
- Световъртеж;
- Колапс с или без огнищни гърчове;
- Слабост или изявено изтръпване, което внезапно засяга едната страна или една част от тялото;
- Моторни нарушения;
- „Остър” корем.

Повишеният риск от венозна тромбоемболия в пуерпериума трябва да се вземе под внимание .

Други медицински състояния, свързани с циркулаторни нарушения, включват захарен диабет, системен лупус еритематодес, хемолитичен уремичен синдром, хронично възпалително заболяване на червата /болест на Крон или улцерозен колит/ и сърповидно клетъчна анемия.

Увеличената честота и тежест на мигренозните пристъпи /което може да е признак за мозъчно-съдов инцидент/ по време на употребата на орални контрацептиви може да бъде причина за незабавно прекратяване приема на орални контрацептиви.

Биохимичните фактори, които показват наследствено или придобито предразположение за венозна или артериална тромбоза, включват активирана протеин С /АПС/- резистентност, фактор V Лайден мутация, хиперхомоцистеинемия, дефицит на антитромбин III, дефицит на протеин С, дефицит на протеин S, антифосфолипидни антитела /антикардиолипинови антитела, лупус антикоагуланти/.



Когато се преценява съотношението риск/полза, лекарят трябва да вземе под внимание, че адекватното лечение на дадено заболяване може да намали свързания с него риск от тромбоза и че рискът свързан с бременността е по-висок от този при употребата на КОК.

2. Тумори

Рак на маточната шийка

При някои епидемиологични проучвания се съобщава за повишен риск от рак на маточната шийка при продължителна употреба на КОК, но все още не е изяснено до каква степен този риск може да се влияе от сексуалното поведение и други фактори, например човешкия папилома вирус /HPV/.

Рак на гърдата

Мета анализ на 54 епидемиологични проучвания показва, че има леко повишен относителен риск ($RR=1.24$) за диагностициране на рак на гърдата при жени употребяващи КОК. Повишеният риск постепенно изчезва в период от 10 години след прекратяване употребата на КОК. Тъй като ракът на гърдата се среща рядко при жени под 40-годишна възраст, увеличеният брой на случаите на рак на гърдата при жени, които употребяват или са употребявали КОК, е малък в сравнение с общия риск от рак на гърдата.

Тези проучвания не дават доказателства за причинна връзка. Наблюдаваното увеличение на риска може да се дължи на по-ранна диагноза на рак на гърдата при пациентки, които са употребявали КОК, на биологичните ефекти на КОК или на комбинация от двете. Ракът на гърдата, диагностициран при жени употребяващи КОК е в по-ранен клиничен стадий от рака, диагностициран при жени, които никога не са употребявали КОК.

Тумори на черния дроб

Съобщава се за случаи на доброкачествени и злокачествени тумори на черния дроб при жени, употребяващи КОК. Тези тумори в редки случаи водят до животозастрашаващи интра-абдоминални кръвоизливи. Трябва да се мисли за тумор като диференциална диагноза, ако има силна болка в горната част на корема, ако има хепатомегалия или признаци на интра-абдоминален кръвоизлив при жени, които вземат КОК.

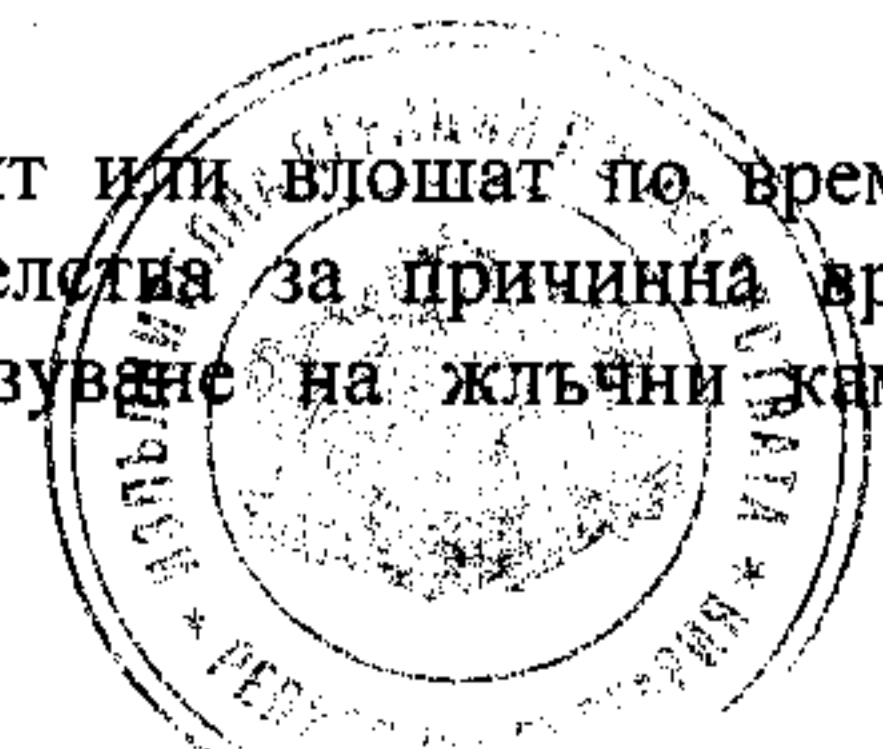
3. Други състояния

Жени с хипертриглицеридемия или с фамилна обремененост, могат да са изложени на повишен риск от панкреатит, когато приемат КОК.

В случай на остро или хронично нарушение на чернодробната функция, употребата на *Sylgestrel* трябва да се прекрати до нормализиране на чернодробните показатели. Половите хормони се метаболизират слабо при пациенти с нарушена чернодробна функция.

Макар, че при много жени, които вземат КОК се наблюдава леко повишаване на кръвното налягане, клинично значимите случаи на повишено кръвно налягане са редки. Ако по време на употребата на КОК се развие упорита клинична хипертония, приемът трябва да се прекрати и хипертонията да се лекува. Приемът на КОК може да се възобнови при нужда, при достигане на нормални стойности на кръвното налягане с антихипертензивна терапия.

Има съобщения, че следните състояния могат да се появят или влошат по време на бременност и при използване на КОК, но няма доказателства за причинна връзка: жълтеница и/или пруритус във връзка с холестаза; образуване на жлъчни камъни;



порфирия; системен лупус еритематодес; хемолитичен уремичен синдром; хорей на Sydenham; herpes gestationis; загуба на слуха дължаща се на отосклероза.

При жени с наследствен ангиоедем, съдържащите естрогени продукти могат да провокират или влошат симптомите на ангиоедем.

КОК могат да въздействат върху периферната инсулинова резистентност и глюкозния толеранс. Ето защо състоянието на диабетичките трябва да се контролира стриктно по време на употреба на КОК.

Sylgestrel съдържа лактоза и сукроза. Пациентки с редките наследствени заболявания галактозна непоносимост, лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция или с рядкото наследствено заболяване непоносимост към фруктоза, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

По време на прием на КОК се съобщава за влошаване на ендогенна депресия или епилепсия /виж т. 4.5 за взаимодействия/, на болестта на Крон и улцерозния колит.

Възможно е да се появи хлоазма, особено при жени с анамнеза за хлоазма гравидарум. Жени предразположени към хлоазма трябва да избягват излагане на слънчева светлина или ултравиолетови лъчи по време на приема на КОК.

Някои пациентки, които използват КОК, могат да получат аменорея или олигоменорея след прекратяване на хормоналната контрацепция, особено когато това състояние е съществувало преди.

Намалена ефективност

Ефективността на оралните контрацептиви може да се понижи в случай на пропускане на таблетки, тежка диария или повръщане /виж т. 4.2/ или при едновременна употреба на друг лекарствен продукт /виж т. 4.5/.

Влошен контрол върху цикъла

При употреба на всички комбинирани орални контрацептиви може да настъпи нередовно /ациклично/ кървене /зацапване или пробивно менструално кървене/, особено през първите месеци. Ето защо е необходима да се прави преценка на всяко ациклично менструално кървене след адаптационен период от около 3 цикъла.

Ако ацикличното кървене продължава, трябва да се помисли за КОК с по-високо хормонално съдържание. Ако нередовното кървене настъпи след редовни цикли, тогава трябва да се вземат под внимание не-хормонални причини и да се предприемат адекватни диагностични мерки за изключване на злокачествено заболяване или бременност.

Понякога може да не настъпи пробивно кървене по време на интервала без таблетки. Ако таблетките са приемани според указанията в т. 4.2, малко вероятно е да има бременност. Ако обаче, таблетките не са приемани според указанията, преди първото липсващо пробивно кървене или ако два пъти не се появи такова кървене, трябва да се изключи бременност преди да продължи използването на КОК.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени взаимодействия, които водят до повишен клирънс на половите хормони, могат да причинят пробивно кървене и намалена ефективност на контрацепцията. Това е



установено при хидантоини, барбитурати, примидон, карбамазепин и рифампицин; има подозрения и за окскарбазепин, топирамат, гризеофулвин, фелбамат и ритонавир. Механизмът на това взаимодействие се основава на свойствата на тези лекарствени продукти да индуцират чернодробни ензими. Механизмът на това индуциране обикновено не се проявява преди 2-3 седмици след началото на лечението, но може да персистира най-малко 4 седмици след края на лечението.

Съобщава се и за намалена ефективност на контрацепцията при използване на антибиотици, например ампицилин и тетрациклин. Механизмът на това действие не е изяснен.

Жените, които са подложени на краткосрочно лечение с някои от гореспоменатите групи лекарства или с отделни лекарствени продукти, трябва временно да използват бариерен метод заедно с контрацептивите - това означава по времето, когато този лекарствен продукт и контрацептивите са приемани, както и 7 дни след прекратяване приема на лекарствения продукт. Жените, лекувани с рифампицин, трябва да използват бариерен метод заедно с контрацептиви по времето, когато са лекувани с рифампицин, както и 28 дни след като прекратят приема на рифампицин. Ако едновременният прием на друг лекарствен продукт продължи и след приключване на таблетките в опаковката контрацептиви, жената трябва да започне приема на следващата опаковка без да спазва нормалния интервал без таблетки. Пациентките, които използват продължително лекарствени продукти, които индуцират чернодробните ензими, трябва да бъдат посъветвани да използват други контрацептивни мерки.

Пациентките, които се лекуват с Sylgestrel, не трябва да приемат едновременно продукти/алтернативни лекарствени продукти съдържащи жълт кантарион, тъй като това може да доведе до загуба на контрацептивен ефект. Съобщава се за случаи на пробивно кървене и нежелана бременност.

Жълтият кантарион, чрез индуциране на ензими, увеличава количеството ензими, които метаболизират лекарствени продукти. Ефектът на ензимната индукция може да продължи най-малко 1-2 седмици след края на лечението с жълт кантарион.

КОК упражняват ефект върху други лекарства: оралните контрацептиви могат да се намесят в метаболизма на други лекарства. Съответно, плазмените и тъканни концентрации могат или да се увеличат /например циклоспорин/ или да се намалят /ламотрижин/.

Лабораторни тестове

Употребата на контрацептивни стероиди може да повлияе резултатите от някои лабораторни тестове, включително биохимичните параметри на чернодробната, тиреоидната, надбъбречната и бъбречна функция; плазмените нива на /транспортните/ протеини като кортикостероид-свързващия глобулин и липидни/липопротеинови фракции; параметри на обмяната на въглехидрати и параметри на кръвосъсирване и фибринолиза. Промените обикновено остават в рамките на референтните граници.

4.5. Бременност и кърмене

Sylgestrel не е показан по време на бременност. Ако по време на лечение с Sylgestrel настъпи бременност, приемът да продукта трябва веднага да се преустанови.



Продължителни епидемиологични проучвания не разкриват нито повишен риск от вродени дефекти у деца, родени от жени използвали КОК преди бременността, нито тератогенен ефект, когато КОК са приемани преди установяване на бременност.

Контрацептивните стероиди могат да окажат ефект върху кърменето, тъй като могат да намалят количеството на кърмата и да променят състава ѝ. Малки количества контрацептивни стероиди и/или техните метаболити могат да се екскретират в кърмата. Ето защо не се препоръчва използването на контрацептивни стероиди от майки кърмачки преди пълното отбиване на детето.

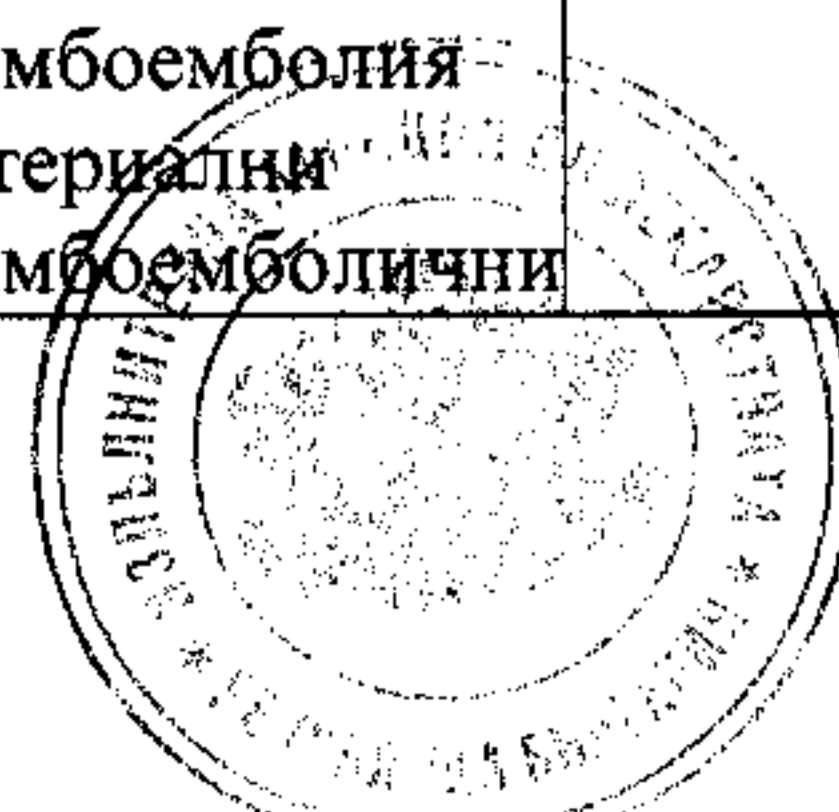
4.6. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Sylgestrel няма ефект или той е незначителен върху способността за шофиране и работа с машини.

4.7. Нежелани лекарствени реакции

Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции $>1/10$ са нередовно менструално кървене, гадене, увеличаване на телесното тегло, чувствителност на гърдите и главоболие. Те обикновено настъпват в началото на терапията и са преходни.

Орган, система, клас	Често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечесто ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Рядко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)	Много рядко ($< 1/10\ 000$), неизвестно /не може да се оцени от наличните данни/
Нарушения на нервната система	Главоболие, нервност			Хорея
Нарушения на очите	Дразнене на очите от контактни лещи Зрителни нарушения			
Нарушения на ухото и лабиринта			Отосклероза	
Гастро-интестинални нарушения	Гадене, коремна болка	Повръщане	Холелитиаза	Панкреатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Акне	Обрив	Хлоазма Еритема нодозум	Еритема мултиформе
Нарушения на метаболизма и храненето		Хиперлипидемия		
Съдови нарушения	Мигрена	Хипертония	Венозна тромбоемболия Артериални тромбоемболични	



			нарушения	
Общи нарушения	Увеличаване на телесното тегло Задържане на течности			
Нарушения на имунната система			Лупус еритематодес Реакции на свръхчувствителност	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нередовно менструално кървене Аменорея Хипоменорея Чувствителност на гърдите Вагинит		Промени във вагиналният секрет	
Психически нарушения	Променено либидо Депресия Раздразнимост			

Следните сериозни нежелани събития са наблюдавани при жени използващи КОК – виж т. 4.3 и 4.4.

- Венозна тромбоемболия, т.е. дълбока венозна тромбоза на крака или таза и белодробна емболия.
- Артериални тромбоемболитични нарушения.
- Заболявания на черния дроб /например тумори на черния дроб/.
- Нарушения на кожата и подкожната тъкан: хлоазма.

Честотата на диагностицираните случаи на рак на гърдата се повишава леко при жени използващи КОК. Тъй като рактът на гърдата се среща рядко при жени под 40-годишна възраст, повишеният брой е малък в сравнение с общия риск от рак на гърдата. Не е известна причинна връзка с употребата на КОК. За допълнителна информация виж т. 4.3 и 4.4.

4.8. Предозиране

Няма съобщения за сериозни вредни ефекти при предозиране. Симптомите, които могат да възникнат във връзка с предозирането са: гадене, повръщане и вагинално кървене. Няма антидот, а по-нататъшното лечение трябва да бъде симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармако-терапевтична група: хормонални контрацептиви за системна употреба, прогестени и естрогени, фиксирани комбинации.

АТС код: G03 AA10

Контрацептивният ефект на противозачатъчните се дължи на взаимодействието между различни фактори, най-важните от които са потискане на овулацията и промени в ендометриума. Освен предпазването от бременност, КОК имат няколко много важни



положителни ефекти, които, заедно с отрицателните /виж т. 4.4 и 4.8/ могат да бъдат от полза при избора на метод за контрол върху раждаемостта. Менструалният цикъл става по-редовен и често пъти менструацията е по-безболезнена, а кървенето е по-слабо. Последното може да доведе до намаляване случаите на желязен дефицит.

5.2. Фармакокинетични свойства

Gestodene

Абсорбция

След перорален прием, *gestodene* се абсорбира бързо и изцяло. След прием на еднократна доза, максималната серумна концентрация от 4 ng/ml се достига след около един час. Бионаличността е около 99%.

Разпределение

Gestodene се свързва със серумния албумин и със свързващия полови хормон глобулин (SHBG). Само 1-2% от общото количество *gestodene* в серума се намира като свободен стероид, докато 50-70% се свързва специфично с SHBG. *Ethinylestradiol*- индуцираното повишаване на SHBG повлиява разпределението на серумните протеини, което причинява увеличаване на SHBG-свързаната фракция и намаляване на албумин-свързаната фракция. Обемът на разпределение на *gestodene* е 0.7 l/kg.

Метаболизъм

Gestodene се метаболизира напълно по известните метаболитни пътища на стероидния метаболизъм. Метаболитният клирънс от серума е 0.8 ml/min/kg. Не е установено взаимодействие с едновременно прилагания *ethinylestradiol*.

Елиминиране

Серумното ниво на *gestodene* се намалява в 2 фази. Последната фаза се характеризира с елиминационен полуживот от 12-15 часа. *Gestodene* не се екскретира в непроменен вид. Неговите метаболити се екскретират в урината и жлъчката в съотношение 6:4. Елиминационният полуживот на метаболитите е около 1 ден.

Равновесно състояние (Steady-state)

Фармакокинетиката на *gestodene* се влияе от нивата на SHBG в серума, които се повишават трикратно при *ethinylestradiol*. При ежедневен прием, нивото на *gestodene* в серума се повишава до около четири пъти повече от стойността на еднократната доза и достига равновесно състояние в рамките на втората половина от лечебния курс.

Ethinylestradiol

Абсорбция

След перорален прием, *ethinylestradiol* бързо и изцяло се абсорбира. Максималната серумна концентрация от около 80 pg/ml се достига след 1-2 часа. Пълната бионаличност, резултат на предсистемното конюгиране и first-pass метаболизъм, е приблизително 60%.

Разпределение

По време на лактация, 0.02% от дневната доза преминава в кърмата.

Ethinylestradiol се свързва неспецифично предимно с албумин /около 98.5%/ и води до увеличение в серумната концентрация на SHBG. Обемът на разпределение е около 5 l/kg.

Метаболизъм

Ethinylestradiol се конюгира предсистемно както в лигавицата на тънките черва, така и в черния дроб. *Ethinylestradiol* се метаболизира основно чрез ароматно хидроксилиране, но



се формират и много различни хидроксилирани и метилирани метаболити, които присъстват като свободни метаболити или като конюгирани с глюкурониди и сулфати. Метаболитният клирънс е около 5 ml/min/kg.

Елиминиране

Серумното ниво на ethinylestradiol се намалява в две фази, като последната е с полуживот от 24 часа. Непромененият ethinylestradiol не се екскретира, но неговите метаболити се екскретират в урината и жлъчката в съотношение 4:6. Елиминационният полуживот на екскретирането на метаболитите е около 1 ден.

Равновесно състояние

Равновесното състояние настъпва след 3-4 дни, а серумните нива на ethinylestradiol са 30-40% по-високи от еднократната доза.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Ethinylestradiol и gestodene не са генотоксични. Проучвания за канцерогенност само с ethinylestradiol или в комбинация с различни прогестогени не показват особен канцерогенен риск за жените, когато се използват по индикация за контрацепция. Все пак трябва да се отбележи, че половите хормони могат да ускорят растежа на някои хормонозависими тъкани и тумори.

Проучванията за репродуктивна токсичност върху фертилитета, развитието на плода или репродуктивната способност, проведени само с ethinylestradiol или в комбинация с прогестогени, не установяват нежелани ефекти за хора, когато се приемат според указанията.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Магнезиев стеарат
Повидон К-25
Царевично нишесте
Лактоза монохидрат

Обвивка на таблетката:

Повидон К-90
Макрогол 6000
Талк
Калциев карбонат
Захароза
Восък монтан гликол

6.2. Несъвместимости

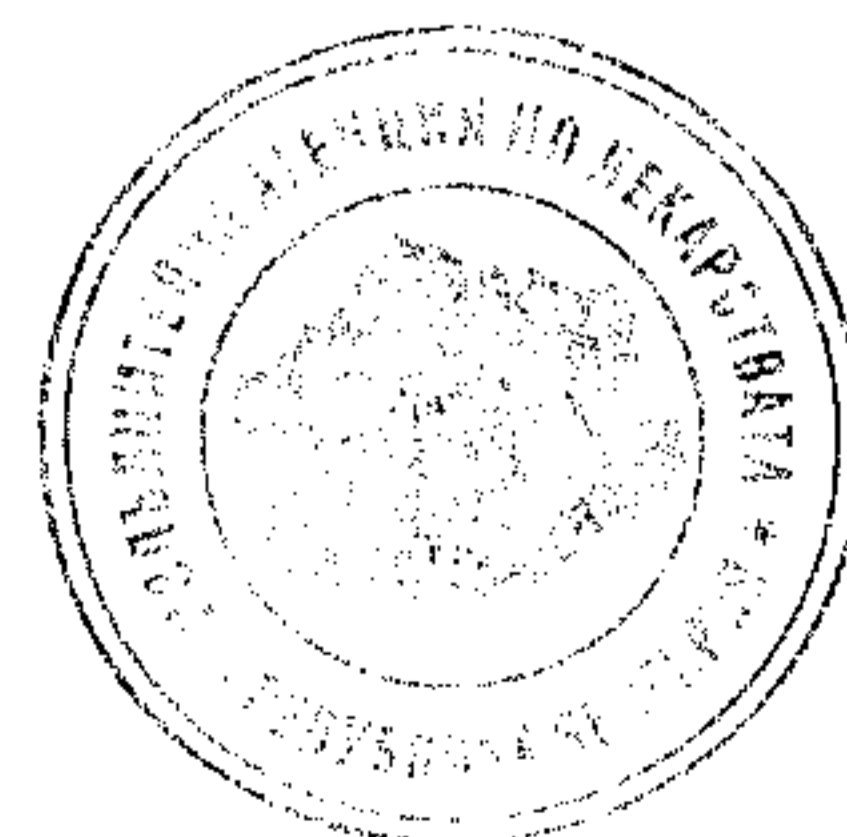
Не е приложимо

6.3.Срок на годност

2 години

6.4.Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 30°C.



6.5. Данни за опаковката

Блистер: PVC/Aluminium

Размер на опаковката: 1 x 21 таблетки; 3 x 21 таблетки; 6 x 21 таблетки

Не всички опаковки може да се намират на пазара.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.,

Reykjavikurvegi 76-78,

220 Hafnarfjordur

Исландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА ПОПРАВКА НА ТЕКСТА

Август 2008

