

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско наименование на лекарствения продукт

Minisiston

Минисистон

2. Качествен и количествен състав

Всяка опаковка за един цикъл съдържа 21 обвити таблетки.

Всяка таблетка съдържа:

Ethinylestradiol 0.030 mg

Levonorgestrel 0.125 mg

3. Лекарствена форма

обвити таблетки

4. Клинични особености

4.1. Терапевтични показания

Хормонална контрацепция, менструални смущения, дисменорея

4.2. Приложение и дозировка

Дозирание на единични и дневни дози

Трябва да се взема по една таблетка Минисистон дневно в продължение на 21 дни.

Начин на приложение

Употребата на хормонални контрацептиви трябва да се предшества от пълен общ медицински преглед, включващ измерване на кръвното налягане и телесното тегло, тест за захар в урината, ако е необходимо, специфична диагностика за чернодробни заболявания и гинекологичен преглед, включващ млечните жлези и цитологично изследване на ектоцервикален и цервикален секрет. Също така трябва да се снесе внимателно фамилна анамнеза, за да се установи наличието на заболяване, нуждаещо се от лечение или някаво рисково състояние и преди всичко, да сме сигурни, че жената не е бременна.

Трябва да се изключат нарушения в системата на кръвосъсирването.

Ако при някои членове от семейството на жената има анамнеза за тромбемболични заболявания (напр. дълбоки венозни тромбози, инфаркт, инсулт, миокарден инфаркт) в по-млада възраст, тези данни фамилната анамнеза трябва да се включат при определяне на риска при предписване на Минисистон в такива случаи.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-3042/30.01.01	
601/19.12.00	<i>[Signature]</i>



Всяка жена на Минисистон трябва да провежда прегледи през шест месеца.

Независимо как е предписан, Минисистон трябва да се започне на 1ия ден от месечния цикъл, дори ако жената е вземала друг хормонален контрацептив преди това.

Всеки ден в продължение на 21 дни се гълта по една таблетка Минисистон цяла с достатъчно количество течност.

Първата таблетка се взема от полето означено със съответния ден от седмицата (напр. „Mon“, ако е понеделник).

Другите таблетки се вземат всеки ден по посока на стрелката, докато свърши опаковката.

Таблетките трябва да се вземат по едно и също време на деня.

21-дневния курс на вземането на таблетките се последва от 7-дневен интервал, в който не се вземат таблетки. Обикновено 2 до 4 дни след последната от 21 таблетки ще започне менструално кървене.

Първият цикъл на Минисистон, за разлика от следващите, продължава само около 23 до 25 дни вместо 4 седмици.

След 7-дневната почивка продължава вземането на таблетки от нова опаковка, независимо дали кървенето е спряло или още продължава.

#### **ЗАБЕЛЕЖКА (ЕФЕКТИВНОСТ НА КОНТРАЦЕПЦИЯТА) :**

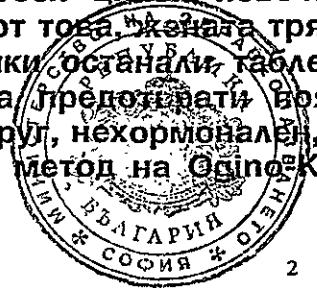
От първият ден на приемането на таблетките жената е предпазена от забременяване. Предпазването от забременяване е осигурено и през 7-дневния интервал, в който не се вземат таблетки.

Ако Минисистон се започне много скоро след раждане или аборт, лекарят трябва да прецени дали да препоръча вземането на допълнителни контрацептивни мерки по време на първия цикъл.

Контрацептивното действие може да се наруши от неправилно приложение, повръщане или чревни заболявания с диария, продължителна едновременна употреба на определени медикаменти (вж. 4.5. „Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие“), както и при много редки индивидуални метаболитни нарушения. Първоначален признак на това е появата на интерменструално кървене. Лаксативните препарати с меко действие не нарушават контрацептивния ефект.

Ако жената забрави да си вземе таблетката в обичайното време, тя трябва да я вземе през следващите 12 часа.

Ако закъснее с повече от 12 часа, т.е. просрочи нормалния 24-часов интервал между двете таблетки с повече от 12 часа, в този цикъл повече не е гарантирана надеждна контрацепция. Независимо от това, жената трябва да продължи започнатата опаковка, като вземе всички останали таблетки (и остави пропуснатите) в обичайното време, за да предотврати появата на преждевременно кървене. Тя трябва да използва друг, нехормонален, метод на контрацепция - с изключение на , календарния метод на Ogino-Knaus и



температурния метод. Пропуснатите таблетки не се вземат.

По същите причини, засегнати в предишния параграф, не се препоръчва прекъсване на таблетките в случай на повръщане, диария и други състояния, намаляващи контрацептивното действие. Ако това състояние продължи кратко, в този цикъл трябва да се използват допълнителни контрацептивни мерки. Ако състояние, което намалява контрацептивното действие, продължи по-дълго, хормоналната контрацепция се счита за неподходяща.

### **ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ НА УПОТРЕБА**

Продължителността на употреба на Минисистон зависи по принцип от въпроса колко дълго жената ще иска да използва хормонален метод на контрацепция, независимо че има риск за здравето ѝ. Тя трябва да се консултира с лекаря си относно продължителността на употреба на този продукт.

Ако жената пропусне менструалното кървене по време на 7-дневния интервал, в който не се вземат таблетки, тя трябва да спре Минисистон докато се изключи бременност.

#### **4.3. Противопоказания**

Минисистон не трябва да се изписва, ако настъпи някое от следните състояния:

- Бременност
- Чернодробни заболявания

остри и хронични чернодробни заболявания; смутена екскреция на билирубин в жлъчката (синдроми на Dubin-Johnson и Rotor), смутена жлъчна секреция, (холестаза, или анамнеза за такава, ако появата ѝ е била свързана с бременност или употреба на полови стероиди [полови хормони]; това включва идиопатична жълтеница или пруритус по време на предишна бременност или лечение с естрогени и прогестерон);

след преболедуван вирусен хепатит, т.е. след нормализиране на чернодробните функции, трябва да минат около 6 месеца преди да започне употреба на този медикамент;

минали или съществуващи чернодробни тумори.

- Съдови или метаболитни заболявания

пушачки (вж. 4.4. „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“);

минали или съществуващи тромби (тромбоза, тромбемболизъм) на вени или артерии (особено инсулт, миокарден инфаркт, дълбоки венозни тромбози, белодробна емболия), както и състояния, които засилват предразположението към някои от по-горните, напр. смущения в коагулацията със склонност към образуване на кръвни съсиреци, наследствен дефицит на АТ-III, протеин-С и/или протеин S, специфични сърдечни заболявания;

артериална хипертония, нуждаеща се от лечение;

тежък (захарен) диабет със съдови промени (микроангиопатия);



**сърповидно клетъчна анемия;**

**тежки нарушения на липидния метаболизъм, особено при наличие на допълнителни рискови фактори за развитие на сърдечно съдови заболявания.**

- **Тумори**

**специфични неоплазми, напр. на млечната жлеза, шийката на матката или ендометриума, дори вече излекувани или само подозирани.**

- **Ендометриална хиперплазия**

- **Други заболявания**

**херпес гестационис; отосклероза с влошаване по време на предишни бременности; затлъстяване в тежка степен; мигрена, съпроводена с паралгия, сетивни и/или двигателни нарушения (migraine accompagnée);**

**недиагностицирано вагинално кървене (вж. 4.2. „Приложение и дозировка“).**

#### **Причини за незабавно прекъсване употребата на Минисистон**

- **Настъпила или suspectна бременност**

- **Начални признаци на флебит; необичайни болки в долните крайници или подуване (вероятни дълбоки венозни тромбози, напр. в краката); болки в гърдите при дишане или кашляне с неясен произход (вероятна белодробна емболия); болка или чувство на стягане в гръдния кош (вероятен миокарден инфаркт)**

- **Планова операция (около 6 седмици преди това) и по време на продължителен постелен режим, напр. след катастрофи**

- **Първа поява на мигреноподобно главоболие или повишаване честотата на необичайно силно главоболие, внезапна паралгия, сетивни (зрителни, слухови нарушения), както и двигателни смущения, особено симптоми на парализа (може да бъдат първи признаци на инсулт)**

- **Оплаквания в областта на епигастриума, увеличаване на черния дроб или признаци на интраабдоминална хеморагия (вж. 4.8. „Странични ефекти/Оплаквания от областта на епигастриума“)**

- **Повишаване на кръвното налягане до постоянни стойности над 140/90 mm Hg**

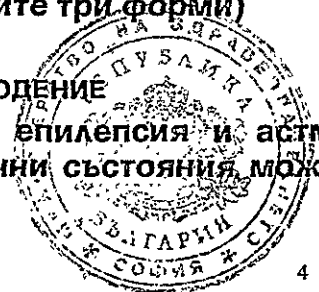
- **Поява на жълтеница, хепатит, генерализиран пруритус, холестаза, както и подозрителни стойности на чернодробните ензими**

- **Увеличена честота на епилептичните пристъпи**

- **Първа поява или рецидив на порфирия (всичките три форми)**

**Състояния, които изискват специално лекарско наблюдение**

**Заболявания на сърцето и бъбреците, мигрена, епилепсия и астма, или анамнеза за някое от тях, тъй като тези патологични състояния може да се**



влошат от вероятна задръжка на течности; нещо повече анамнеза за флебит, изразена склонност към варикоза, мултиплена склероза, хорей минор, тетания, захарен диабет, както и предразположение към него, минали чернодробни заболявания, нарушения в липидния метаболизъм, затлъстяване в тежка степен, повишаване на кръвното налягане, ендометриоза, мастопатия, отосклероза.

Жените над 40 годишна възраст трябва да бъдат проследявани внимателно, тъй като склонността към тромбоза се увеличава с възрастта.

#### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Поради вероятността от значително нарушение на здравословното състояние от тромбемболии (вж. 4.8. „Странични ефекти“) всеки рисков фактор (напр. разширени вени, флебит и тромбоза в миналото, както и сърдечни заболявания, значително затлъстяване, смущения в кръвосъсирването) у пациентката, както и всяко състояние на венозна тромбемболия, възникнало при близък роднина в по-млада възраст, трябва да се диагностицира внимателно и има предвид при вземането на решение дали да се използва този медикамент или не.

Рискът от възникване на венозна тромбемболия при употребата на орални контрацептивни средства обаче, е значително по-малък, отколкото този при бременност.

Пушачките, които използват хормоно-заместителни средства за контролиране на раждаемостта поемат допълнителен риск от развитие на сериозни усложнения на съдовите заболявания (напр. миокарден инфаркт, инсулт). Рискът се повишава с напредване на възрастта и увеличаване консумацията на цигари.

Следователно, жените над 30 годишна възраст не трябва да пушат, докато употребяват хормонални лекарства за контролиране на раждаемостта. Ако не спрат тютюнопушенето, те трябва да използват други методи на контрацепция, особено в присъствието на допълнителни рискови фактори.

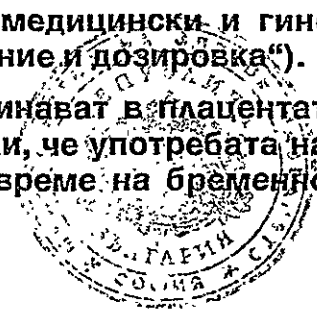
Преди предписване на Минисистон® трябва да се снесе внимателно анамнеза, да се направи общ медицински и гинекологичен преглед, включително на млечните жлези и цитонамазка.

Когато се сменя анамнеза на жената, трябва да се обърне специално внимание на: фамилна анамнеза за сърдечно съдови заболявания, смущения в кръвосъсирването; на авто анамнеза: допълнителни рискови фактори, като тютюнопушене и употреба на медикаменти.

Ако се налага от анамнезата на пациентката, се препоръчва извършването на допълнителни диагностични тестове, напр. липопротеинен статус, определяне на АТ-III, протеин С и протеин S, орален глюкозотолерантен тест, трансаминази, офталмоскопия.

Жената трябва да преминава през общ медицински и гинекологичен преглед всеки 6 месеца (вж. 4.2. „Приложение и дозировка“).

Активните съставки на Минисистон преминават в плацентата и плода. Всички предишни изследвания са показали, че употребата на продукти, съдържащи естрогени и прогестерон по време на бременност, дори в



ранна бременност, не увеличават риска от поява на малформации. Независимо от това, половите стероиди са противопоказани по време на бременност, тъй като не може напълно да се изключи увреждане на плода. Така, че преди да предписвате хормонални контрацептиви на една жена, трябва да сте сигурни, че не е бременна. Всяка жена трябва да бъде уведомена да се консултира с лекар, ако пропусне кървене в интервала, когато не взема таблетките.

Тъй като половите стероиди и техните метаболити преминават в кърмата, кърмачките не трябва да използват хормонални контрацептиви. Трябва да се обърне внимание и на факта, че комбинацията от естрогени и прогестерон намалява млечната секреция.

Не може точно да се определи минималната възраст за предписване на хормонални контрацептиви. Първоначалното предписването трябва да се основава на степента на биологична и психологическа зрялост.

#### 4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Контрацептивният ефект на този продукт може да се наруши от едновременната употреба на вещества, засилващи метаболизма на стероидните хормони, каквито се съдържат в Минисистон, напр. седативни средства (барбитурати), рифампицин, гризеофулвин, противоревматични средства (фенобутазон) и противоепилептични средства (като барбексаклон, карбамазепин, фенитоин, примидон).

В определени случаи променената чревна флора при едновременната употреба с антибиотици, напр. ампицилин или тетрациклини и при употреба на активен въглен е довела до намаляване концентрацията на лекарството. В същото време са отбелязани повишена поява на интерменструално кървене и няколко бременности.

Нуждата от инсулин или орални противодиабетни средства може да се промени поради влиянието на това лекарство върху глюкозния толеранс.

#### 4.6. Бременност и кърмене

Минисистон не трябва да се използва по време на бременност. Следователно, преди започване на лечение с Минисистон жената трябва да бъде сигурна, че не е бременна. Ако, възникне бременност докато жената е на Минисистон, лекарството трябва незабавно да се спре. Употребата на Минисистон в миналото обаче, не е повод за прекъсване на бременност.

Минисистон не трябва да се използва по време на кърмене. Ако се взема по време на кърмене, трябва да се има предвид, че количеството на кърмата може да намалее. Минимални количества от медикамента се екскретират в кърмата.

#### 4.7. Действие върху способността за шофиране и използване на машини

Няма данни

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Често срещани нежелани лекарствени реакции

Употребата на хормонални контрацептиви се свързва с повишен риск от



венoзни и артериални тромбемболични заболявания, напр. венoзни тромбози, белодробна емболия, инсулт, миокарден инфаркт. Този риск може да се увеличи още повече от допълнителни фактори, като тютюнопушене, високо кръвно налягане, смущения в кръвосъсирването или нарушения в липидния метаболизъм, значително затлъстяване, разширени вени, флебит и тромбоза в миналото (вж. 4.4. „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“).

Други странични ефекти, които може да се появят главно през първите няколко цикъла от употребата на препарата: болезненост в областта на гърдите, вариране в телото, депресивно настроение, промени в либидото, стомашно разстройство, гадене, повръщане, главоболие (също и мигрено-подобно).

Възможно е нарушаване поносимостта на контактните лещи.

След продължителна употреба главно при предразположените жени понякога може да се появят кафяви петна по лицето (хлоазма), които да станат по-изразени след дълготрайно излагане на слънчева светлина. Предразположените жени трябва да избягват продължителното излагане на слънце.

Относително често може да възникнат някои влагалищни инфекции, напр. млечница (кандидоза).

Може да се наблюдават кожни обриви и еритема нодозум.

В редки случаи при жените, професионално изложени на високо напрежение на гласните струни, може да се получи промяна на гласа. Консултирайте се с вашия гинеколог за възможността за преминаване на друг препарат.

#### *Нежелани лекарствени реакции свързани с менструацията*

##### **Интерменструално кървене:**

Ако по време на първия 21-дневен курс на Минисистон се появи слабо изразено интерменструално кървене, приемането на таблетките трябва да продължи. При по-интензивно и подобно на нормалния цикъл интерменструално кървене трябва да се направи консултация с лекар, защото причината за него може да бъде органична.

Същото важи и за зацапването, което възниква на нередовни интервали в няколко последователни цикъла или за първи път след продължителна употреба на Минисистон. Такъв вид интерменструално кървене може да бъде резултат и на взаимодействия с други лекарства, приемани по едно и също време (вж. 4.5. „Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие“).

##### **Липса на кървене след спиране на таблетките:**

Ако, в редки случаи, не се появи кървене в интервала, в който не се вземат таблетките, трябва да се направи консултация с лекар, за да се прецени дали да продължава употребата на Минисистон.

##### **Забележка:**

След спиране или прекъсване употребата на Минисистон, половите жлези ще възвърнат скоро своята функция, така че жената ще може да



забременее отново. Първият цикъл обикновено се удължава с една седмица. Ако циклите не са се нормализирали през първите 2 до 3 месеца обаче, трябва да се направи консултация с лекар.

Ако жената не иска да забременее през този период, са показани други контрацептивни методи.

#### *Оплаквания от областта на епигастриума*

При продължителна употреба на хормонални контрацептиви е наблюдавана повишена заболяемост от смущения на жлъчните пътища. Съществуват противоречиви мнения относно вероятността за образуване на камъни в жлъчния мехур при употреба на естроген-съдържащи лекарства.

След употреба на хормони, както такива се съдържат и в настоящото лекарство, в редки случаи са наблюдавани доброкачествени промени в черния дроб и все по-рядко злокачествени (чернодробни неоплазми), които в изолирани случаи са причина за появата на живото застрашаващи кръвотечения в коремната кухина.

Лекарят трябва да бъде информиран за появата на необичайни оплаквания в областта на епигастриума, които не изчезват от само себе си за кратко време, тъй като може да се наложи спиране на медикамента.

Появата на описаните симптоми в много редки случаи е възможна при наличие на тромбоза на чернодробните или мезентериални вени.

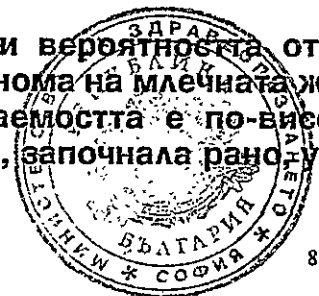
#### *Влияние върху лабораторни тестове*

При употребата на хормонални контрацептиви може да се променят някои лабораторни тестове. Например, скоростта на утаяване на еритроцитите може да се увеличи без съществуващо заболяване. Освен промени в други лабораторни показатели, има съобщения за повишаване, напр. на серумните концентрации на медта и желязото, както и на алкалната левкоцитна фосфатаза.

#### *Действие върху тъканта на гърдата*

Карциномът на млечната жлеза принадлежи към групата на хормонозависимите тумори. Рискови фактори за развитие на карцином на млечната жлеза, които са известни отдавна, включват, напр. фамилно предразположение, ранно менархе, късна менопауза (след 52 годишна възраст), не раждали жени, жени, които не са кърмили и т.н. Някои от тези състояния предполагат вероятността от хормонално влияние върху развитието на карцином на млечната жлеза. Половите хормони могат да увеличат предразположението към други фактори, съдействащи за развитие на карцином. От друга страна, половите хормони представляват рисков фактор отделно от няколкото други вероятни рискови фактори, несвързани с употребата на хормонални контрацептиви.

Епидемиологичните проучвания, изследващи вероятността от връзка между хормоналните контрацептиви и карцинома на млечната жлеза, са оставили открит въпроса доколко заболяемостта е по-висока при жени на средна възраст след продължителна, започнала рано употреба





на орални контрацептиви. Това обаче, е само един сред няколкото вероятни рискови фактора (виж по-горе).

В изолирани случаи са наблюдавани секречия от млечната жлеза и увеличаване на гърдите.

*Тромбоза* (вж. 4.4. „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“)

#### 4.9. Предозиране

##### Признаци и симптоми на интоксикация

Признаци на вероятно предозиране, напр. при деца след поглъщане на няколко таблетки, може да включват гадене и повръщане, които обикновено настъпват след 12 до 24 часа и може да продължат до няколко дни. В повечето случаи не се очакват сериозни заболявания.

##### Лечение на интоксикацията

Вземането на повече таблетки до всичките в една опаковка едновременно не изисква специални мерки. Ако е погълнато по-голямо количество, се препоръчва извършване на първична дезинтоксикация, като стомашна промивка и предизвикване на повръщане, ако това е станало преди не повече от няколко часа.

#### 5. Фармакологични свойства

##### 5.1. Фармакодинамични особености

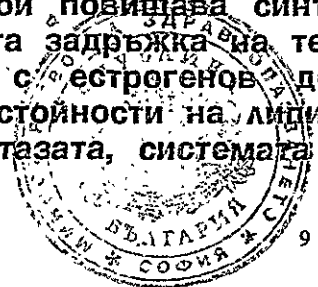
###### *Ethinylestradiol*

*Ethinylestradiol*, взет през устата, е мощен синтетичен естроген и притежава основните свойства на естествения естроген, 17 $\beta$ -естрадиол.

Принципът на действие на естрогенната съставка на един хормонален контрацептив се базира на дозо-зависим, пролиферативен ефект върху ендометриума. Този пролиферативен ефект се отнася и за всички други епители на половите органи при жената. Нещо повече, *ethinylestradiol* подтиква секретцията на фоликуло-стимулиращия (FSH) и лутеинизиращия хормон (LH). Това предотвратява растежа на фоликула в яйчника.

*Ethinylestradiol* стимулира продукцията на цервикален мукус, намалява вискозитета му и подобрява еластичността му. *Ethinylestradiol* предизвиква растеж на млечните каналчета и подтиква лактацията.

*Ethinylestradiol* има изразено влияние върху черния дроб и улеснява образуването на специфични серумно свързани протеини. Допълнително, *ethinylestradiol* увеличава скоростта на кръвния ток през различните тъкани и стимулира пролиферацията на епитела на пикочните пътища. Той повишава синтеза на колаген в кожата и екстрацелуларната задръжка на течности. Инхибира остеопорозата, свързана с естрогенов дефицит. *Ethinylestradiol* повлиява определени стойности на липидния и въглехидратния метаболизъм, хомеостазата, системата ренин-



ангиотензин-алдостерон.

### *Levonorgestrel*

Levonorgestrel, биологично активната d-конфигурация на норгестрел, притежава много голяма прогестагенна мощност. Най-важният прогестагенен ефект е секреторната трансформация на ендометриума. Трансформационната доза, при овариектомирана жена, която е получавала достатъчно количество естроген преди лечението, се оценява на 5 до 6 mg. Levonorgestrel подтиска секрецията на гонадотропин от аденохипофизата. Дозата, инхибираща овулацията, достига до 0.06 mg дневно.

Освен прогестагенна ефективност, levonorgestrel има относително силно изразени анти-естрогенни и по-леко изразени андрогенни свойства, които се наблюдават у гризачи, като вирилизация на женските плодове. Слабият частичен андрогенен ефект при хора може да се обясни със свързване на levonorgestrel с глобулин, свързващ полови хормони (SHBG). В този процес, част от протеин-свързания тестостерон се измества, което довежда до повишаване на серумните концентрации на свободния, биологично активен тестостерон. Клинично, андрогенният частичен ефект се наблюдава много рядко. При жени, които са особено чувствителни на андрогени, слабо изразени признаци на андрогенизация (напр. акне, загрубяване на гласа) обаче, не могат да се изключат напълно.

Анти-естрогеновата активност се изразява в редуция на еластичността на цервикалния мукус и изчезване на кристализирането на секретата:

Както и прогестерона, levonorgestrel има термогенен ефект.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### *Ethinylestradiol*

След перорално приложение ethinylestradiol се абсорбира бързо от тънките черва и се метаболизира в чревната стена, както и в черния дроб в 50 - 60%, главно до сулфатни метаболити (ефект на първо преминаване). Поради това неговата бионаличност е само 40 - 45%.

След перорален прием максимални плазмени концентрации се достигат през първите 2 часа. Полу-животите във фазата на разпределение варират от 0.5 до 2.5 часа, а във фазата на елиминиране, от 10 до 27 часа.

Малък процент преминава в кърмата.

Ethinylestradiol има голям афинитет към рецепторите на различни таргетни органи, напр. хипофиза и матка.

От 1 до 2% от ethinylestradiol съществува в свободна форма в свободно състояние, докато в 96 - 98% е свързан неспецифично с албумина. Въпреки, че улеснява синтеза на SHBG (глобулин, свързан с полови хормони) и CBG (глобулин, свързан с кортикостероиди), ethinylestradiol



не се свързва с тези транспортни белтъци.

Биотрансформацията на ethinylestradiol се осъществява главно като реакция на хидроксилиране с последваща конюгация с глюкуроновата и/или сярната киселина. Част от ethinylestradiol се екскретира чрез жлъчката и конюгиран главно с глюкуроновата киселина, попада в enteroхепаталната циркулация, т.е. реабсорбира се.

До 60% от елиминирането на метаболитите се осъществява чрез бъбреците. Около 30% се екскретират с фекалиите.

#### *Levonorgestrel*

След перорално приложение levonorgestrel има пълна бионаличност. Абсорбира се бързо. Максимални серумни концентрации се достигат 1 до 2 часа след приемане. Не се установява ефект на първо преминаване. Измереният полу-живот е 2 часа във фазата на разпределение и 10 до 24 часа във фазата на елиминиране. Плазменият клирънс достига до 106 ml/h/kg.

Малки количества от levonorgestrel преминават в кърмата.

Levonorgestrel е свързан в 93 - 95% с плазмения албумин и по специално със SHBG. Едновременната употреба с ethinylestradiol води до повишаване на биосинтезата на SHBG и следователно, на неговия капацитет на свързване.

Levonorgestrel се елиминира под формата на редуцирани и/или хидроксилирани метаболити, главно конюгирани с глюкуроновата и сярната киселина. Елиминирането е по равно чрез урината и фекалиите.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

#### *Ethinylestradiol*

Ethinylestradiol има много ниска токсичност. LD<sub>50</sub> на ethinylestradiol след перорално приложение на плъхове (мъжки и женски животни) е >5.0 g/kg телесно тегло (BW). При мъжки и женски мишки LD<sub>50</sub> е около 2.5 g/kg BW.

#### *Levonorgestrel*

Levonorgestrel има много ниска токсичност. LD<sub>50</sub> при плъхове (мъжки и женски животни) след перорално и подкожно приложение е >4.0 g/kg BW.

### 6. Фармацевтични особености

#### 6.1. Списък на ексципиентите

lactose monohydrate ,talc, potato starch ,gelatin,glucose syrup, sodium edetate,magnesium stearate, magnesium carbonate, , calcium carbonate, , sucrose ,macrogol 35 000, polyvidone K 25 „,carnauba wax, titanium dioxide, iron oxide

#### 6.2. Несъвместимости

Няма данни

#### 6.3. Срок на годност



Срокът на годност е 5 години.

Не използвайте това лекарство след изтичане срока на годност.

6.4. Специални мерки при съхранение

Няма

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка от вакуумиран PVC-филм (250 µm) и алуминиево фолио на задната страна (20 µm)

Опаковка от 21 обвити таблетки (циклична опаковка)

6.6. Инструкции при използване

Не са приложени

7. Носител на регистрацията

Jenapharm GmbH & Co. KG a Schering group company

Otto-Schott-Straße15

07747 Jena Germany

8. Производител

SCHERING GmbH and Co.KG

Dobereiner strabe 20

994277 Weimar, Germany

9. Дата на последна редакция на текста

Януари 1997 година

