

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Gestodette 0.075 mg/0.02 mg coated tablets

Гестодет 0.075 мг/0.02 мг обвити таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка обвита таблетка съдържа 0,075 mg гестоден и 0,02 mg етинилестрадиол.

Помощни вещества: всяка таблетка съдържа 37 mg лактоза-монохидрат и 20 mg захароза.
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвити таблетки

Бели, кръгли, двойно изпъкнали, блестящи обвити таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хормонална контрацепция

4.2 Дозировка и начин на приложение

Приложение на Gestodette

Обвитите таблетки се приемат ежедневно по едно и също време (с течност, ако е необходимо), съгласно последователността, отбелязана върху опаковката на блистера. В продължение на 21 последователни дни се приема по една обвита таблетка дневно. Всяка следваща опаковка се започва след 7 дни без прием на таблетки; обикновено през този период започва кървене в резултат прекъсването на хормоналния прием. По принцип то започва 2-3 дни след приема на последната таблетка и може все още да не е приключило при приемането на първата обвита таблетка от следващата опаковка.

Как да започнете приема на Gestodette

Когато през миналия месец не е използван хормонален контрацептив

Започнете приема с една обвита таблетка в първия ден на менструалното кървене. Можете да започнете приема на Gestodette на 2-5 ден от цикъла; в този случай трябва да използвате и друг контрацептивен метод (напр. бариерен) в първите 7 дни на прием на таблетки.

Когато заменят друг комбиниран контрацептивен препарат

Първата обвита таблетка трябва да бъде приета след края на обичайния период без прием на таблетки, или на първия ден непосредствено след последната активна (съдържаща хормон) обвита



таблетка. В този случай трябва да използвате и друг контрацептивен метод (напр. бариерен) в първите 7 дни на прием на таблетки.

Когато замените монокомпонентен продукт, съдържащ само прогестерон (минитаблетки, инжекции или импланти), или интраутеринна система, съдържаща левоноргестрел (IUS)
Жени, които приемат минитаблетки, съдържащи само прогестерон, могат по всяко време да ги заменят с комбинирани перорални контрацептиви. Използващите импланти или интраутеринни системи с левоноргестрел могат да започнат приема на таблетките в деня, в който отстранят импланта или интраутеринната система (IUS). Жени, прилагащи инжекции, могат да започнат приемането на обвитите таблетки в деня, когато би трябвало да се приложи следващата инжекция. При всички тези случаи трябва да използвате и друг контрацептивен метод (напр. бариерен) в първите 7 дни на прием на таблетки.

Приложение след аборт в първия триместър

Приемът на продукта може да започне веднага; не е необходимо да се използва допълнителен контрацептивен метод.

Приложение след раждане и след аборт във втория триместър

Продуктът може да се започне 21-28 дни след раждане или аборт във втория триместър. Ако се забави започването на приема на продукта, трябва да използвате и друг контрацептивен метод (напр. бариерен) в първите 7 дни на прием на таблетки. Въпреки това, ако вече сте имали полово сношение преди това, трябва да се изключи наличието на бременност, или приемът на обвитите таблетки трябва да се отложи до следващия менструален цикъл.

Приложение по време на кърмене

За информация относно приложението при кърмещи майки вж. точка 4.6.

Какво трябва да направите, ако сте пропуснали да вземете таблетки

Ако вземете забравената таблетка в рамките на 12 часа, не са необходими допълнителни предпазни мерки; продуктът трябва да се приеме възможно най-скоро и следващите таблетки трябва да се вземат в обичайното време.

Ако са минали повече от 12 часа, контрацептивната надеждност на таблетката може да се намали. В този случай трябва да следвате правилата, дадени по-долу:

1. Приемът на обвитите таблетки не трябва да се спира за повече от 7 дни.
2. За постигане на подходящо подтискане на системата хипоталамус-хипофиза-яйчници, таблетките трябва да се приемат 7 дни без прекъсване.

Въз основа на това може да се дадат следните насоки за ежедневната практика:

Таблетка, пропусната в първата седмица

Пациентката трябва да вземе последната забравена таблетка, дори и да се наложи да вземе две таблетки за един ден, и след това трябва да продължи да приема обвитите таблетки в нормалното време. Нужно е да се използват допълнителни контрацептивни методи (напр. презерватив) в следващите 7 дни. Въпреки това, ако пациентката вече е имала полово сношение в предходните 7 дни, не може да се изключи възможността за бременност. Рискът от забременяване е пропорционален на броя на пропуснатите таблетки и се увеличава с приближаване на "периода на пропуснатите таблетки" до периода, когато не се приемат такива (края на опаковката).



Таблетка, пропусната във втората седмица

Пациентката трябва да вземе последната забравена таблетка, дори и да се наложи да вземе две таблетки за един ден, и след това трябва да продължи да приема обвитите таблетки в нормалното време. Ако пациентката е вземала редовно таблетките в предходните 7 дни, няма нужда да се използват допълнителни контрацептивни методи. Ако обаче тя е пропуснала повече от една таблетка или не е вземала таблетките редовно, в следващите 7 дни е необходимо да се използват допълнителни контрацептивни методи.

Таблетка, пропусната в третата седмица

През този период рискът от недостатъчна контрацепция е изключително голям поради приближаването на периода без прием на таблетки. Все пак е възможно да се осигури някаква степен на контрацептивна ефективност чрез модифициране на схемата на приемане на таблетките. Като използвате следващите възможности, няма нужда да се използват допълнителни контрацептивни методи, при условие, че пациентката е приемала редовно таблетките в предходните 7 дни. Ако не е така, трябва да се избере първия протокол и в следващите 7 дни е нужно да се използват допълнителни контрацептивни методи.

1. Пациентката трябва да вземе последната забравена таблетка, дори и да се наложи да вземе две таблетки за един ден, и след това трябва да продължи да приема обвитите таблетки в нормалното време. Следващата опаковка трябва да се започне веднага след приключване на използваната в момента опаковка, т.е. между опаковките не трябва да има интервал. Пациентката няма да получи кървене (менструация) до приключване на втората опаковка, но може да има зацапване или пробивно кървене в дните на прием на таблетките.
2. Втората възможност е пациентката да прекрати приема на таблетките от опаковката, която използва в момента, да не приема таблетки за период от седем дни (трябва да се броят и дните, в които е пропуснала таблетката), след което продължава с нова опаковка.

Ако от използваната в момента опаковка са пропуснати няколко таблетки и не се получи очакваното кървене в периода, в който не са приемани таблетки, не може да се изключи възможността да е настъпила бременност.

В случай на стомашно-чревни разстройства

Ако в рамките на 3-4 часа след приема на таблетка пациентката повърне или има тежка диария, таблетката може да не се е абсорбирала напълно. В този случай трябва да бъде взета още една таблетка колкото е възможно по-скоро.

Ако това се случи след повече от 12 часа, трябва да бъдат следвани насоките за прием на пропуснати таблетки от точка 4.2. Ако пациентката не желае да нарушава реда на таблетките в използваната в момента опаковка, тя трябва да вземе допълнителна таблетка (или повече таблетки) от резервна опаковка.

При желание да се отложи или да се промени началния ден на менструалното кървене

За да се отложи кървенето след приключване на предходната опаковка, приемането на Gestodette трябва да продължи без интервал на почивка. По време на използването на втората опаковка, пациентката може да има зацапване или пробивно кървене по време на приема на таблетките. След приключване на втората опаковка трябва да минат 7 дни без прием на таблетки, след което вземането на Gestodette може да продължи по обичайния начин.



Ако пациентката желае да промени началния ден на менструалния цикъл, то продължителността на интервала без прием на таблетки може да бъде намалена с желания брой дни. Колкото по-кратък е обаче интервала, свободен от прием на таблетки, толкова повече се увеличава вероятността за получаване на зацапване или пробивно кървене по време на приема на втората опаковка. (Подобно на случая на отлагане на началния ден на менструалното кървене).

4.3 Противопоказания

При наличие на следните заболявания и състояния използването на комбинирани перорални контрацептиви е противопоказано.

В случай на първа поява на заболяванията, описани по-долу, по време на приемане на комбинираните контрацептивни таблетки, тяхната употреба трябва да се спре незабавно.

Употребата на Gestodette е противопоказана в следните случаи:

- съществуваща венозна тромбоза (напр. дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия) или данни за тромбози в анамнезата; фамилна анамнеза за идиопатичен венозен тромбоемболизъм (VTE);
- съществуваща артериална тромбоза (мозъчно-съдови инциденти, инфаркти), анамнестични данни за такава или дори наличие на продромални симптоми (като ангина пекторис и преходни исхемични атаки);
- при наличие на тежък рисков фактор или на много рискови фактори за артериална тромбоза (вж. точка 4.4):
 - тежка хипертония;
 - тежка дислипидемия;
 - биохимични фактори, които могат да са показателни за вродена или придобита предразположеност за венозна или артериална тромбоза, включително С-реактивен протеин, хиперхомоцистемия, дефицит на антитромбин-III, дефицит на протеин С и на протеин S, антифосфолипидни антитела (антикардиолипинови антитела, лупусен антикоагулант);
 - тютюнопушене (вж. точка 4.4);
- мигрена с фокална неврологична симптоматика в анамнезата на пациентката;
- захарен диабет със съдови увреждания;
- активен панкреатит с тежка хипертриглицеридемия или анамнестични данни за това;
- активно тежко чернодробно заболяване или анамнестични данни за такова при пациентката, ако функционалните чернодробни тестове все още не са се нормализирали;
- доказани стероидно-зависими тумори или съмнение за такива (тумори на половите органи или рак на гърдата);
- активен чернодробен тумор (доброкачествен или злокачествен) или анамнестични данни за такъв;
- вагинално кървене от неясен произход;
- бременност или подозрение за вероятна бременност;
- свръхчувствителност към някоя от активните съставки или помощните вещества в обвитите таблетки;

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

Ако някое от гореизброените състояние е налице, трябва да се прецени съотношението полза/риск от употребата на комбинираните перорални контрацептиви за всяка отделна жена и то да се обсъди с нея преди вземане на решение за използването им. Пациентката трябва да бъде предупредена, че



в случай на поява, утежняване или обостряне на тези състояния, незабавно трябва да се потърси медицинска помощ. Лекарят трябва да прецени дали употребата на Gestodette трябва да бъде прекратена.

Съдови нарушения

Поради възможността за тежко увреждане на здравето (вж. точка 4.8), при персистиране на рисковите фактори (като варикозни вени, напреднал флебит и тромбоза, наличие на сърдечно заболяване, наднормено тегло, нарушения в кръвосъсирването), употребата на комбинираните перорални контрацептиви трябва да се прецени внимателно спрямо възможните рискове преди започване на прием на Gestodette.

Някои епидемиологични проучвания са показали наличие на връзка между приложението на комбиниран перорални контрацептиви и повишен риск за артериални и венозни тромботични и тромбоемболични нарушения като инфаркт на миокарда, инсулт, дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия. Тези усложнения се случват рядко. Невинаги настъпва пълно възстановяване от тези заболявания, а в някои случаи те може да бъдат фатални.

Употребата на всеки комбиниран перорален контрацептив носи повишен риск за венозна тромбемболия (ВТЕ). Повишеният риск от ВТЕ е най-голям през първата година на прием на комбиниран перорални контрацептиви. Този повишен риск е по-малък от риска за ВТЕ при бременност, който се оценява на 60 на всеки 100 000 бременности. ВТЕ може да бъде фатална в 1-2% от случаите. Някои епидемиологични проучвания са показали по-висок риск за ВТЕ при жени, използващи комбиниран перорални контрацептиви, съдържащи дезогестрел или гестоден (така наречените таблетки от трето поколение), отколкото при жени, приемащи таблетки, които съдържат левоноргестрел (така наречените таблетки от второ поколение).

Спонтанната честота на ВТЕ при здрави жени, които не са бременни (които не приемат никакви перорални контрацептиви) е около 5-10 случая на всеки 100 000 жени годишно. Честотата на ВТЕ при използващите таблетки от второ поколение е приблизително 20 случая на всеки 100 000 жени – години на употреба. Честотата на ВТЕ при използващите таблетки от трето поколение е приблизително 30 случая на всеки 100 000 жени – години на употреба. Нивото на всички тези рискове за ВТЕ се увеличава с възрастта и е вероятно да се повишава допълнително при жени с други известни рискови фактори за ВТЕ като например наднормено тегло.

По принцип употребата на комбиниран перорални контрацептиви е била свързвана с увеличен риск от остър инфаркт на миокарда (ОМИ) или инсулт, който силно се увеличава от наличието на други рискови фактори (напр. пушене, високо кръвно налягане и възраст). Тези усложнения се случват рядко. Няма проучвания за това по какъв начин Gestodenne повлиява риска за ОМИ. Има много редки съобщения за тромбози на други вени или артерии, напр. чернодробни, мезентериални, бъбречни или ретинални, при жени, използващи комбиниран перорални контрацептиви. Няма консенсус за това дали честотата на тези инциденти има връзка с употребата на комбиниран перорални контрацептиви.

Симптомите на артериална или венозна тромбоза могат да бъдат:

- необичайна болка или подуване на краката;
- внезапна тежка болка в гърдния кош, разпространяваща се или не към лявата ръка;
- внезапен недостиг на въздух;
- внезапна кашлица;
- всяко необичайно силно и продължително главоболие;

7



- внезапна частична или пълна загуба на зрение;
- диплопия;
- неясен говор или афазия;
- колапс с или без фокална епилепсия;
- внезапна слабост или подчертано изтръпване на едната страна или на част от тялото;
- двигателни нарушения;
- “остър” корем.

Жените, приемащи комбинирани перорални контрацептиви са с по-висок риск за *артериални* или *венозни* тромбоемболични усложнения при наличие на следните фактори:

- напреднала възраст;
- фамилна анамнеза за артериална или венозна тромбемболия (при брат, сестра или родител в относително ранна възраст); ако има съмнение за наследствена предразположеност, жената трябва да се консултира със специалист, преди да реши дали да използва комбинирани перорални контрацептиви;
- продължително обездвижване, голяма хирургична намеса, операции на краката или големи травми; в тези случаи е препоръчително да се прекрати употребата на комбинирани перорални контрацептиви (в случай на планова операция – поне четири седмици преди нея) и тя да не се започва отново до изтичане на две седмици след пълното раздвижване; ако не е било възможно спиране на контрацептивите в подходящия период, трябва да се вземат мерки за профилактиране на тромбози;
- наднормено тегло (индекс на телесната маса, $\text{body mass index} > 30 \text{ kg/m}^2$);
- дислипотеинемия;
- хипертония;
- мигрена;
- сърдечно клапно заболяване;
- предсърдно мъждене;
- пушене: пушенето увеличава риска от сериозни сърдечно-съдови нежелани реакции (например инфаркт на миокарда, инсулт) при прием на перорални контрацептиви. Рискът се повишава при по-сериозно пушене и с увеличаване на възрастта, особено при жени на възраст над 35 години).

Няма консенсус относно възможната роля на варикозните вени и повърхностния тромбофлебит в развитието или прогресирането на дълбоката венозна тромбоза.

На жените над 35 годишна възраст, приемащи перорални контрацептиви, трябва да се препоръчва да прекратят пушенето. Ако пациентката не се отказва от пушенето, трябва да се използват други методи на контрацепция, особено при наличие и на други рискови фактори.

Трябва да се отбележи също, че рискът от тромбоемболия е повишен в периода след раждане (вж. точка 4.6).

Други заболявания, които са свързани с нежелани съдови инциденти, включват захарен диабет, системен лупус еритематодес, хемолитично-уремичен синдром, хронични възпалителни чревни заболявания (болест на Crohn или улцерозен колит) и сърповидно-клетъчна анемия.

Увеличаването на честотата или тежестта на мигренозните пристъпи при приемане на комбинирани перорални контрацептиви (което може да е продромално за мозъчно-съдов инцидент) може да стане причина за незабавно прекратяване на употребата на таблетките.



Биохимичните фактори, които могат да са показателни за вродена или придобита предразположеност за венозна или артериална тромбоза, включват С-реактивен протеин, хиперхомоцистеинемия, дефицит на антитромбин-III, дефицит на протеин С и на протеин S, антифосфолипидни антитела (антикардиолипинови антитела, лупусен антикоагулант).

Таблетките и карцином

В някои проучвания е било съобщено за повишен риск за рак на шийката на матката при жени, употребявали дълго време комбинирани перорални контрацептиви, но все още има противоречия относно степента, в която това може да се дължи на съпътстващите фактори (като сексуалното поведение, честотата на инфектирането с човешки папилома вирус и т.н.).

Мета-анализ от 54 епидемиологични проучвания е показал, че е налице слабо повишен относителен риск ($RR = 1,24$) за развитие на рак на гърдата при жени, употребяващи комбинирани перорални контрацептиви. Повишеният риск постепенно изчезва за 10 години след прекратяване на употребата на таблетките. За допълнителна информация вж. точка 4.8.

Рядко се съобщава за доброкачествени или в много редки случаи - за злокачествени чернодробни тумори при жени, употребявали дълго време контрацептивни таблетки. В изолирани случаи тези тумори са били причина за животозастрашаващи коремни кръвоизливи. В диференциалната диагноза трябва да се има предвид чернодробен тумор, когато са налице болка в горната част на корема или увеличен черен дроб.

Други заболявания

Ако в анамнезата на пациентката или във фамилната анамнеза има данни за хипертриглицеридемия, употребата на комбинирани перорални контрацептиви увеличава риска от развитие на панкреатит.

Въпреки че повишаването на кръвното налягане е често при жени, употребяващи контрацептивни таблетки, клинично проявената хипертония е рядка находка. Ако обаче по време на приемането им се развие хипертония, употребата на таблетките трябва да се прекрати и да започнат да се прилагат мерки за понижаване на кръвното налягане. След успешно лечение на хипертонията е възможно приемането на перорални контрацептиви да се възобнови, ако лекарят счита, че е безопасно.

Въпреки че не е била доказана причинно-следствена връзка, следните заболявания / състояния се влошават при употреба на комбинирани перорални контрацептиви и по време на бременност: холестатична жълтеница и/или сърбеж, камъни в жлъчката, порфирия, системен лупус еритематодес, хемолитично-уремичен синдром, хорея на Sydenham, гестационен херпес, увреден слух вследствие на отосклероза на средното ухо.

Ако е налице активно или хронично чернодробно заболяване, приложението на комбинирани перорални контрацептиви трябва да се отложи до нормализиране на функционалните чернодробни изследвания.

Ако възникне жълтеница, дължаща се на бременност или на употреба на стероиди, или се развие холестатичен сърбеж, употребата на хормонални контрацептиви трябва да се прекрати.

Комбинираните перорални контрацептиви може да намалят глюкозния толеранс и да повишат нуждите от инсулин в периферните тъкани, въпреки това обикновено не се налага да се променя



режима на антидиабетичното лечение при жени, приемащи контрацептивни таблетки. Състоянието им все пак трябва да се наблюдава внимателно, особено при започване на прием на таблетките.

Описани са случаи на развитие на болест на Crohn и на улцерозен колит при жени, употребяващи контрацептивни таблетки.

Понякога е възможно да се появи хлоазма, особено при жени с анамнеза за хлоазма по време на бременност. Жените, при които е налице тенденция към развитие на хлоазма, трябва да избягват прекаленото излагане на слънце или на ултравиолетови лъчи, докато приемат препарата.

Медицински изследвания

Преценката на жените преди да започнат или да възобновят приемането на Gestodette трябва да включва подробна лична и фамилна анамнеза. Трябва да се изключи наличие на бременност. Трябва да бъде измерено кръвното налягане и медицинският преглед трябва да бъде воден от това, както и от точки 4.3 и 4.4. Жените, приемащи Gestodette трябва да се запознаят внимателно с листовката за пациента и да следват указанията в нея. Честотата и естеството на тези изследвания трябва да се ръководят от съответните насоки и да се адаптират за всяка отделна жена.

Жените трябва да бъдат предупредени, че таблетките не ги предпазват от инфекция с HIV (СПИН) или други заболявания, предавани по полов път.

Намалена надеждност

Надеждността на комбинираните перорални контрацептиви може да се намали при следните обстоятелства: ако пациентката не приема редовно обвитите таблетки, ако се появи повръщане или тежка диария (вж. точка 4.2), или поради взаимодействие с други медикаменти (вж. точка 4.5).

Промяна в кървенето

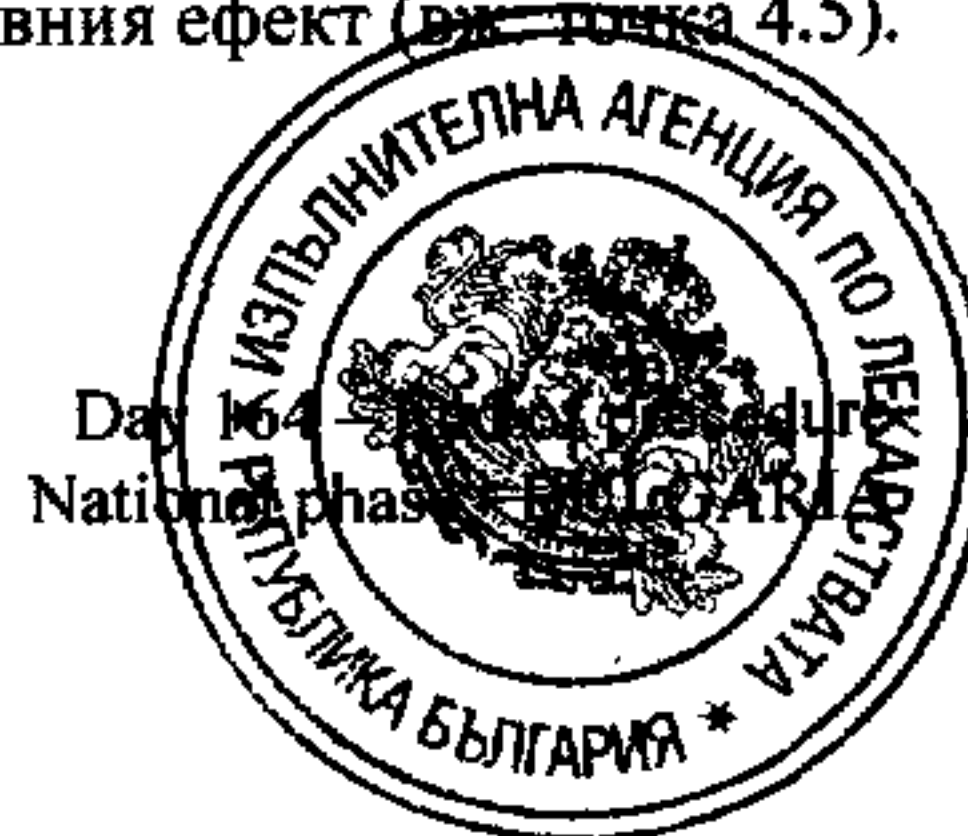
Комбинираните перорални контрацептиви могат да причинят нередовно вагинално кървене (зацапване или пробивно кървене), особено през първите месеци на употреба. Поради това изследването на причината за необичайното кървене трябва да се отложи до настъпване на хормонално равновесие; обикновено това става след около три месечни цикъла.

Ако е налице нередовно кървене след редовни цикли или непрекъснато кървене, трябва да се изключат нехормонални причини, например бременност и наличие на злокачествен тумор, това може да е показание и за диагностичен кюретаж.

Понякога е възможно изобщо да не започне кървене в периода без прием на таблетки. Ако обвитите таблетки са били вземани правилно (съгласно посоченото в точка 4.2), е много малко вероятно да се касае за бременност. Ако кървене в периода без прием на таблетки не се появява и в края на втората опаковка или ако пациентката не е следвала горните указания, трябва да се изключи бременност, преди да се започва трета опаковка.

Метаболитни взаимодействия, водещи до повишен клирънс на половите стероидни хормони, биха могли да причинят пробивно кървене или намален контрацептивен ефект (вж. точка 4.5).

Билката жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) не трябва да бъде приемана едновременно с Gestodette, тъй като това би могло да доведе до загуба на контрацептивния ефект (вж. точка 4.5).



Пациентки с рядката форма на наследствена галактозна непоносимост, лактазен дефицит и глюкозо-галактозна малабсорбция, не могат да употребяват Gestodette.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействие с лекарствени продукти

Някои медикаменти, които причиняват увеличаване на клирънса на половите стероидни хормони, могат да доведат до пробивно кървене или до загуба на контрацептивния ефект. Тези ефекти са били доказани за hydantoine, phenobarbital, primidon, carbamazepin и rifampicin. Това вероятно важи и за rifabutin, efavirenz, nevirapin, oxcarbazepin, topiramate, felbamate, ritonavir, nelvinafir, griseofulvin и билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Тези лекарства увеличават индукцията на чернодробните ензими.

За някои антибиотици (като ampicillin или tetracycline) има подозрения, че намаляват ефективността на комбинираните перорални контрацептиви. Причината за този нежелан ефект все още не е известна, но може да е свързана с понижената ентерохепатална циркулация.

В случаи на лекарства, индуциращи микрозомалните ензими, по време на използването им и 28 дни след прекратяване на употребата на тези лекарства, трябва да се прилага бариерен метод на контрацепция. При антибиотиките (с изключение на rifampicine и griseofulvin) е достатъчно да използвате бариерен метод за 7 дни. Ако приложението на бариерния метод се припокрива с нормалния период без прием на таблетки на Gestodette, то този интервал трябва да се пропусне и да се започне новата опаковка.

Таблетки, съдържащи комбинацията от естроген и гестоген, могат да повлияят върху метаболизма на други лекарства и в резултат на това техните плазмени и тъканни концентрации могат да се променят (напр. cyclosporine).

Лабораторни изследвания

Употребата на стероиди може да окаже влияние върху резултатите от някои лабораторни изследвания. Такива са: биохимичните параметри на чернодробните, щитовидните, адrenalните и бъбречните функции, плазмените нива на белтъци (като кортикостероид-свързващите глобулини) и фракциите липид/липопротеин, въглехидратния метаболизъм и параметрите на коагулацията и фибринолизата. Въпреки тези промени стойностите остават в границите на нормата.

4.6 Бременност и кърмене

Gestodette е противопоказан по време на бременност.

Ако по време на употреба на перорални контрацептиви настъпи бременност, приемането на препарата трябва незабавно да се прекрати. Въз основа на продължителни епидемиологични проучвания поколението на жени, приемали комбинирани перорални контрацептиви преди забременяването, не е застрашено от повишен риск от вродени малформации, таблетките не оказват и тератогенни ефекти върху плода при прием в ранната фаза на бременността, преди жената да разбере, че е бременна. Не са провеждани подобни проучвания с Gestodette.



Тъй като има ограничени данни за употребата на Gestodette по време на бременност, отрицателните му ефекти върху бременността или върху плода и новороденото не могат да бъдат установени, за това няма налични епидемиологични данни.

Употребата на комбинирани перорални контрацептиви по време на кърмене може да доведе до редуциране на количеството отделяно мляко и до промяна в състава му. Незначителни количества от активните вещества и/или помощните вещества се отделят в млякото и вероятно оказват влияние върху новороденото. Не се препоръчва употребата на Gestodette от жени, които кърмят.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Gestodette не оказва влияние върху способността за шофиране или за работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При жени, употребяващи комбинирани перорални контрацептиви има повишен риск от венозна и артериална тромбоемболия (напр. венозна тромбоза, белодробна емболия, инсулт, инфаркт). Някои фактори като пушене, хипертония, нарушения в кръвосъсирването и в липидния метаболизъм, тежко затлъстяване, варикозни вени, напреднал флебит и тромбоза, могат да увеличат риска от венозна и артериална тромбоемболия. За допълнителна информация вж. точка 4.4.

За най-тежките нежелани лекарствени ефекти при жени, употребяващи комбинирани перорални контрацептиви вж. точка 4.4.

За определяне на честотата на нежеланите ефекти е използвана следната класификация:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$)

Много редки ($< 1/10\ 000$)

Във всяка от групите според честотата нежеланите ефекти са представени по реда на намаляване на тежестта им.

орган система	Честота на нежеланите ефекти			
	Чести $\geq 1\%$ и $< 10\%$	Нечести $\geq 0,1\%$ и $< 1\%$	Редки $\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$	Много редки $< 0,01\%$
Сърдечни нарушения		артериална хипертония		
Инфекции и инвазии на микроорганизми	вагинит, включително вагинална кандидоза			
Нарушения на имунната система			анафилактични реакции с много редки случаи на уртикария, ангионевротичен оток, циркулаторни и дихателни	обостряне на системен лупус еритематодес



			нарушения	
Нарушения на метаболизма и храненето	промени в теглото	промени в плазмените липиди, включително хипертриглицеридемия; промяна в апетита (повишаване или намаляване)	влошен глюкозен толеранс	обостряне на порфирия
Психични нарушения	промяна в настроението, включително депресия, промяна в либидото			
Нарушения на нервната система	нервност, замаяност			обостряне на хорей
Нарушения на очите			дразнене от контактни лещи	ретинална съдова тромбоза, оптичен неврит
Стомашно-чревни нарушения	болка в корема, гадене, повръщане	коремни крампи, издуване		панкреатит
Чернодробно – жлъчни нарушения			холестатичен иктер	хепатоцелуларен карцином, аденом на черния дроб, холелитиаза, холестаза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	акне	обрив, хлоазма (мелазма) с риск за персистиране, хирзутизъм, алопеция	erythema nodosum	erythema multiforme
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				уремично-хемолитичен синдром
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	болка и напрежение в гърдите, секреция, дисменорея, промяна във вагиналните секрети и в менструацията			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	задръжка на течности, отоци			

При жени, употребяващи комбинирани перорални контрацептиви са били съобщавани следните нежелани лекарствени ефекти (вж. точка 4.4):

13

CZ/H/122/01/DC



- артериална или венозна тромбоемболия;
- хипертония;
- тумори на черния дроб;
- развитие или влошаване на заболявания вследствие на употребата на комбинирани перорални контрацептиви като болест на Crohn, улцерозен колит, порфирия, системен лупус еритематодес, гестационен херпес, хорея на Sydenham, хемолитично-уремичен синдром, холестатична жълтеница;
- хлоазма.

Рискът от рак на гърдата е леко повишен при жени, приемащи комбинирани перорални контрацептиви. Въпреки това, тъй като рискът от развитие на рак на гърдата във възрастта под 40 години е малък, рискът от рак на гърдата е малък в сравнение с общия риск.

Ракът на гърдата е хормонално зависим тумор. Някои състояния като ранно менархе, късна (след 52-годишна възраст) менопауза, множество раждания, ановулаторни цикли и т.н., са били посочени като рискови фактори за развитието на рак на гърдата. Тези рискови фактори увеличават възможността за хормонални ефекти в патогенезата на рака на гърдата. Хормоналните рецептори играят централна роля в туморната биология на рака на гърдата. Някои от тях индуцират растежни фактори като например трансформиращия растежен фактор-алфа (TGF-алфа).

Естрогените и гестагените влияят върху пролиферацията на клетките на рака на гърдата. Това е рационалният подход според туморната биология за лекарствено повлияване на рецепторно-положителните постменопаузални случаи на рак на гърдата.

Няколко епидемиологични проучвания, изследващи връзката между комбинираните перорални контрацептиви и рака на гърдата признават, че развитието на рак на гърдата при жени на средна възраст е свързано с ранното начало и продължителното приложение на комбинирани перорални контрацептиви. Това обаче е само един между възможните други фактори.

За допълнителна информация вж. точка 4.3. и 4.4.

4.9 Предозиране

Не са наблюдавани тежки увреждания вследствие на предозиране. Предозирането може да причини гадене, повръщане, а при млади момичета – и кървене при спирането на таблетките. Не се налага специално лечение. Ако е необходимо, трябва да се прилага симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: гестогени и естрогени във фиксирана комбинация
АТС-код: G03AA10

Gestodette е комбиниран перорален контрацептив; естрогенният компонент е етинилестрадиол, а гестогенният - гестоден.

Комбинираните перорални контрацептиви могат да имат и други полезни ефекти освен подтискане на зачеването. Менструалният цикъл става по-редовен, тежестта и интензивността на кървенето



намалява. Последното може да помогне и за намаляване на риска от развитие на желязо-дефицитна анемия.

Контрацептивите с по-висока доза на етинилестрадиол (напр. 50 µg) осигуряват съществена защита срещу риска от развитие на някои видове рак (напр. рак на яйчника или на ендометриума), кисти на яйчниците, тазово възпаление, доброкачествени заболявания на гърдата и извънматочна бременност. Не е известно дали ниско дозираните комбинирани перорални контрацептиви също имат това предимство.

5.2 Фармакокинетични свойства

Етинилестрадиол

Абсорбция

При перорално приложение етинилестрадиолът се абсорбира бързо и напълно. След приемане на Gestodette максималните серумни нива на лекарството от около 80 pg/ml се достигат след 1-2 часа. След абсорбция и "first-pass-effect" етинилестрадиолът се метаболизира в голяма степен, по този начин средната бионаличност е около 60%.

Разпределение

Етинилестрадиолът се свързва в голяма степен, но не специфично, със серумния албумин (приблизително 98%) и повишава серумните нива на свързващия стероидните хормони глобулин (SHBG). Етинилестрадиолът има обем на разпределение около 5 l/kg.

Метаболизъм

Етинилестрадиолът се конюгира както в лигавицата на тънкото черво, така и в черния дроб. Етинилестрадиолът се метаболизира чрез ароматно хидроксилиране, генерират се цяла редица хидроксилирани и метилирани производни, които присъстват както в свободен вид, така и като глюкуронидни или сулфатни метаболити. Определена е скорост на метаболитен клирънс около 5 ml/min/kg.

Елиминиране

Серумните нива на етинилестрадиол намаляват в две фази, характеризиращи се с полуживот от 1 час и 12-24 часа. Непроменено лекарство не се екскретира. Метаболитите на етинилестрадиол се отделят при съотношение на уринарната към жлъчната екскреция 4:6 с полуживот около 1 ден.

Стационарно състояние

Стационарно състояние се достига след 3-4 дни; серумното ниво е с 30-40% по-високо от това след единична доза.

Гестоден

Абсорбция

При перорално приложение гестоден се абсорбира бързо и почти напълно. След приемане на Gestodette максимални серумни нива на лекарството от сса. 4 ng/ml се достигат след 1 час. Бионаличността му е около 99%.

Разпределение

Гестоден се свързва със серумния албумин и с SHBG. 1-2% от нивата на гестоден присъстват в несвързан вид, докато 50-70% от него е свързан с SHBG. Увеличение на нивото на SHBG, което може да е причинено и от етинилестрадиол, повишава съотношението на свързания с SHBG към свързания с албумин.



Гестоденът има обем на разпределение около 0,7 l/kg.

Метаболизъм

Гестоденът се метаболизира напълно. Количеството на гестоден, елиминирано от серума посредством метаболизъм, е 0,8 ml/min/kg. То не взаимодейства с едновременно приемания етинилестрадиол.

Елиминиране

Серумните нива на гестоден намаляват в две фази. Финалната фаза се характеризира с полуживот 12-25 часа. Непроменено лекарство не се екскретира. Метаболитите се отделят при съотношение на уринарната към жлъчната екскреция 6:4 с полуживот около 1 ден.

Стабилни серумни нива

Фармакокинетиката на гестоден се определя от серумното ниво на SHBG, което може да се утрои от етинилестрадиол. При ежедневно приемане серумното ниво на гестоден се увеличава до 4 пъти и стабилно ниво се достига във втората половина на цикъла.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват специален риск за хора въз основа на конвенционални изпитвания на безопасност, многократна дозова токсичност, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност. Въпреки това трябва да се има предвид, че половите стероиди могат да подпомогнат растежа на определени хормонално зависими тъкани и тумори.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

натриево-калциев едетат
лактоза монохидрат
царевично нишесте
повидон K25
магнезиев стеарат.

Обвивка

захароза
повидон K90F
Макрогол 6000
калциев карбонат
талк
монтан гликолов восък.

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

16

CZ/H/122/01/DC



2 години.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да не се съхранява при температура над 30°C.

6.5 Естество и съдържание на опаковката

21 или 3x21 обвити таблетки в PVC/алуминиев блистер в картонена кутия.

6.6 Инструкции за употреба и изхвърляне

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medico Uno Phrma Kft., 2051 Biatorbágy, Viadukt u. 12., Унгария

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

