# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Гестодет 0,075 mg / 0,02 mg обвити таблетки

Gestodette 0.075 mg / 0.02 mg coated tablets

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка обвита таблетка съдържа 0,075 mg гестоден *(gestodene)* и 0,02 mg етинилестрадиол *(ethinylestradiol).*

Помощни вещества с известно действие: всяка таблетка съдържа 37 mg лактоза монохидрат и 20 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвити таблетки

Бели, кръгли, двойно изпъкнали, лъскави обвити таблетки.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Гестодет е показан при възрастни за перорална контрацепция.

При вземане на решение за предписване на Гестодет трябва да се имат предвид настоящите рискови фактори на отделната жена, особено тези за венозна тромбоемболия (ВТЕ) и това какъв е рискът от ВТЕ при Гестодет в сравнение с този при други комбинирани хормонални контрацептиви (КХК) (вж. точки 4.3 и 4.4).

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

Обвитите таблетки се приемат всеки ден по едно и също време (ако е необходимо с малко течност), съгласно реда, отбелязан на блистера. В продължение на 21 последователни дни се приема по една обвита таблетка дневно. Приемът на всяка следваща опаковка трябва да започне след 7-дневен интервал без прием на таблетки, като обикновено през този период настъпва менструално кървене. По принцип то започва 2-3 дни след приема на последната таблетка и може все още да не е приключило при приемане на първата обвита таблетка от следващата опаковка.

*Как се започва приема на Гестодет*

*Ако през предишния месец не е прилагана хормонална контрацепция*

Една обвита таблетка трябва да се приеме в първия ден на менструалното кървене. Възможно е приемът на Гестодет да бъде започнат на 2-5 ден от цикъла; в този случай трябва да се използва и друг контрацептивен метод (напр. бариерен) в първите 7 дни на приема на таблетки.

*При преминаване от друг комбиниран контрацептив*

Първата обвита таблетка трябва да се приеме след края на обичайния период без прием на таблетки, или на първия ден непосредствено след приема на последната активна (съдържаща хормон) обвита таблетка. В този случай трябва да се използва и друг контрацептивен метод (напр. бариерен) в първите 7 дни на приема на таблетки.

*При замяна на монокомпонентен продукт, съдържащ само прогестоген (минитаблетки, инжекции или импланти), или интраутеринна система (IUS), съдържаща левоноргестрел* Жени, които приемат минитаблетки, съдържащи само прогестоген, могат по всяко време да ги заменят с комбинирани перорални контрацептиви. Жените, използващи импланти или интраутеринни системи с левоноргестрел могат да започнат приема на таблетките в деня, в който импланта или интраутеринната система (IUS) бъдат отстранени. Жените, на които се поставят инжекции, могат да започнат приема на обвитите таблетки в деня, в който би трябвало да се приложи следващата инжекция. При всички тези случаи трябва да се използва и друг контрацептивен метод (напр. бариерен) в първите 7 дни на приема на таблетки.

### Приложение след аборт в първия триместър

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

### Приложение след раждане и след аборт във втория триместър

Приемът може да бъде започнат 21-28 дни след раждане или аборт във втория триместър. Ако започването на приема бъде отложено, трябва да се използва и друг контрацептивен метод (напр. бариерен) в първите 7 дни на приема на таблетки. Въпреки това, ако вече сте имали полово сношение, възможността за бременност трябва да се изключи, или приемът на обвитите таблетки трябва да се отложи до следващия менструален цикъл.

### Приложение по време на кърмене

За информация вижте точка 4.6.

*Поведение при пропуснати таблетки*

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

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

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

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

*Първа седмица*

Пациентката трябва да приеме последната забравена таблетка, дори и да се наложи да приеме две таблетки за един ден, а след това трябва да продължи да приема обвитите таблетки в обичайното време. Необходимо е да се използват допълнителни контрацептивни методи (напр. презерватив) през следващите 7 дни. Въпреки това, ако пациентката вече е имала полово сношение в предходните 7 дни, възможността за бременност не може да се изключи. Рискът от забременяване е пропорционален на броя на пропуснатите таблетки и се увеличава с приближаване на “периода на пропускане на таблетки” до периода без прием (края на опаковката).

*Втора седмица*

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

*Трета седмица*

През този период рискът от недостатъчна контрацепция е изключително голям поради предстоящия период без прием на таблетки. Все пак, възможно е да се осигури някаква степен на контрацепция чрез модифициране на схемата на прием на таблетките. Като се следват посочените по-долу възможности, не е необходимо да се използват допълнителни контрацептивни методи, при условие, че пациентката е приемала редовно таблетките в предходните 7 дни. Ако това не е така, трябва да се избере първата възможност и в следващите 7 дни трябва да се използват допълнителни контрацептивни методи.

1. Пациентката трябва да приеме последната забравена таблетка, дори и да се наложи да приеме две таблетки за един ден, а след това трябва да продължи да приема обвитите таблетки в обичайното време. Следващата опаковка трябва да се започне веднага след приключване на настоящата опаковка, т. е. между опаковките не трябва да се оставя интервал. Пациентката няма да получи менструално кървене 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 настоящата опаковката, да не приема таблетки за период от седем дни (трябва да се броят и дните, в които е пропуснала таблетка), след което да продължи с нова опаковка.

Ако от настоящата опаковката са пропуснати няколко таблетки и не се появи очакваното кървене в периода без прием на таблетки, възможността за бременност не може да бъде изключена.

*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 тя трябва да приеме още една таблетка колкото е възможно по-скоро.

Ако това се случи след повече от 12 часа, трябва да се следват насоките за прием на пропуснати таблетки от точка 4.2. Ако пациентката не желае да нарушава реда на таблетките от настоящата опаковка, тя трябва да приеме допълнителна таблетка (или повече таблетки) от резервна опаковка.

*Отлагане или промяна на настъпването на менструално кървене*

За да се отложи кървенето след приключване на предходната опаковка, приемът на Гестодет трябва да бъде продължен без интервал на почивка. По време на употребата 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 приемът на Гестодет може да продължи по обичайния начин.

Ако пациентката желае да измести началото на менструалния цикъл в друг ден от седмицата, то продължителността на интервала без прием на таблетки може да бъде намалена с желания брой дни. Но колкото по-кратък е интервала без 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 първия ден на менструалното кървене).

## 4.3. Противопоказания

Комбинирани хормонални контрацептиви (КХК) не трябва да се използват при следните състояния. Ако описаните по-долу състояния се появят за първи път по време на прием на комбинираните контрацептивни таблетки, тяхната употреба трябва да се спре незабавно.

* Наличие на или риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ):
* Венозна тромбоембоемболия - настоящ ВТЕ (на антикоагуланти) или анамнеза за

такъв (напр. дълбока венозна тромбоза [ДВТ] или белодробна емболия [БЕ]).

* Известно наследствено или придобито предразположение към венозна тромбоембоемболия, като резистентност към активиран протеин С (АРС) (включително фактор V на Leiden), дефицит на антитромбин III, дефицит на протеин С, дефицит на протеин S
* Голяма хирургична намеса с продължителна имобилизация (вж. точка 4.4);
* Висок риск за венозна тромбоемболия вследствие на наличие на множество рискови фактори (вж. точка 4.4).

• Наличие на или риск от артериална тромбоемболия (АТЕ):

* Артериална тромбоемболия- настояща артериална тромбоемболия, анамнеза за артериална тромбоемболия (напр. инфаркт на миокарда) или продромално състояние (напр. стенокардия);
* Мозъчно-съдова болест - настоящ инсулт, анамнеза за инсулт или продромално състояние (напр. преходна исхемична атака, ПИА)
* Известно наследствено или придобито предразположение към артериална тромбоемболия, като хиперхомоцистеинемия и антифосфолипидни антитела (антикардиолипинови антитела, лупусен антикоагулант).
* Анамнеза за мигрена с фокални неврологични симптоми.
* Висок риск от артериална тромбоемболия вследствие на множество рискови фактори (вж. точка 4.4) или на наличието на един сериозен рисков фактор, като например:
	+ захарен диабет със съдови симптоми
	+ тежка хипертония
	+ тежка дислипопротеинемия
* свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
* 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;
* доказана бременност или подозрение за бременност;

Гестодет е противопоказан за едновременна употреба с лекарствените продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир (вижте точка 4.4 и 4.5).

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

**Предупреждения**

Ако е налично някое от споменатите по-долу състояния или рискови фактори, трябва да се обсъди с жената дали Гестодет е подходящ.

В случай на влошаване или първа поява на някое от тези състояния или рискови фактори, жената трябва да бъде посъветвана да се свърже със своя лекар, за да се определи дали употребата на Гестодет трябва да се прекрати.

**Риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ)**

Употребата на всеки комбиниран хормонален контрацептив *(КХК) повишава* риска от венозна тромбоемболия (ВТЕ) в сравнение с този при лицата, които не употребяват КХК.

**Продукти, които съдържат левоноргестрел, норгестимат или иоретистерон са свързани с най-ниския риск от ВТЕ. Други продукти, като Гестодет, могат да доведат до два пъти по- голям риск. Решението за употреба на всеки продукт, различен от някой от тези с най- нисък риск от ВТЕ, трябва да се взема само след обсъждане с жената, за да се гарантира, че тя разбира риска от ВТЕ при Гестодет, как нейните настоящи рискови фактори влияят върху този риск и това, че рискът от ВТЕ е най-висок в първата година на употреба. Има също известни данни, че рискът се увеличава, когато приемът на КХК започне отново след прекъсване на употреба от 4 седмици или повече.**

При жени, които не използват КХК и не са бременни, около 2 от 10 000 ще развият ВТЕ за период от една година. Въпреки това, при всяка отделна жена рискът може да бъде далеч по- висок, в зависимост от нейните съществуващи рискови фактори (вж. по-долу).

Изчислено е,1 че от 10 000 жени, които използват КХК, съдържащи гестоден, между 9 и 12 жени ще развият ВТЕ в рамките на една година; това е сравнимо с около 62 при жени, които използват КХК, съдържащи левоноргестрел.

И в двата случая, броят на случаите на ВТЕ годишно е по-малък от броя, очакван при жени по време на бременност или в следродилния период.

ВТЕ може да бъде фатален в 1-2 % от случаите.

**Брой на случаи на ВТЕ на 10 000 жени в рамките на една година**

**Брой случаи на**

**BTE**



Има изключително редки съобщения за тромбоза в други кръвоносни съдове, напр. чернодробни, мезентериални, бъбречни или ретинални вени и артерии, при жени, използващи КХК.

**Рискови Фактори за ВТЕ**

Рискът от венозни тромбоемболични усложнения при жени, използващи КХК, може съществено да се увеличи при жена с допълнителни рискови фактори, особено ако има множество рискови фактори (вж. таблицата).

Гестодет е противопоказан, ако дадена жена има множество рискови фактори, които я излагат на висок риск от венозна тромбоемболия (вж. точка 4.3). Ако дадена жена има повече от един рисков фактор, възможно е увеличението на риска да е по-голямо от сумата на отделните фактори - в този случай общият риск от ВТЕ за нея трябва да се прецени. Ако съотношението полза/риск се счита за отрицателно, КХК не трябва да се предписват (вж. точка 4.3).

**Таблица: Рискови Фактори за ВТЕ**

|  |  |
| --- | --- |
| **Рисков фактор** | **Коментар** |
| Наднормено тегло (индекс на телесна маса над 30 kg/m2) | Рискът значително се увеличава с повишаването на индекса на телесна маса (BMI).Особено важно е да се прецени, ако са налице други рискови фактори. |
| Продължителна имобилизация (включително пътуване със самолет *>4* часа), голяма хирургична намеса, всякаква хирургична намеса на краката или таза, неврохирургична намеса или голяма травмаЗабележка: временна имобилизация, включително пътуване със самолет >4 часа може също да бъде рисков фактор за ВТЕ, особено при жени с други рискови фактори | При тези условия е препоръчително употребата на пластир/халче/пръстен да се прекрати (в случай на планова операция поне четири седмици по-рано) и приложението им да не започва отново до изтичане на две седмици след пълното раздвижване, Трябва да се използва друг метод за контрацепция, за да се избегне нежелана бременност. Трябва да се обмисли антитромботично лечение, ако употребата на Гестодет не е прекратена предварително. |
| Наличие на фамилна анамнеза (венозна тромбоемболия при брат/сестра или родител, особено в сравнително млада възраст, напр. преди 50 години). | Ако има съмнение за наследствено предразположение, жената трябва да се насочи за консултация със специалист преди да се реши дали да използва КХК. |
| Други заболявания, свързани с ВТЕ. | Рак, системен лупус еритематодес, хемолитичен уремичен синдром, хронична възпалителна болест на червата (болест на Crohn или улцерозен колит) и сърповидноклетъчна анемия. |
| Напредваща възраст | Особено над 35 години. |

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

Повишеният риск от тромбоемболия по време на бременност и особено на 6-седмичния период на пуерпериума трябва да се има предвид (за информация относно „Фертилитет, бременност и кърмене” вж. точка 4.6).

**Симптоми на ВТЕ (дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия)**

*В случай* на симптоми, жените трябва да бъдат посъветвани да потърсят спешна медицинска помощ и да информират медицинския специалист, че приемат КХК.

Симптомите на *дълбока венозна тромбоза (ДВТ) могат да* включват;

* едностранен оток на крака и/или ходилото, или по продължение на вена в крака:
* болка или тежест в крака, която може да се усеща само при ставане или

ходене,

* затопляне на засегнатия крак; зачервяване или промяна в цвета на кожата на крака. Симптомите на белодробна емболия (БЕ) могат да включват:
* внезапна поява на необясним задух или учестено дишане;
* внезапна кашлица, която може да бъде свързана с хемоптиза;
* остра болка в гръдния кош;
* тежка замаяност или виене на свят;
* ускорен или неправилен сърдечен ритъм.

Някои от тези симптоми (напр. „задух”, „кашлица”) не са специфични и биха могли да бъдат погрешно интерпретирани като по-често срещани или не толкова тежки събития (напр. инфекции на дихателните пътища).

Други признаци на съдова оклузия могат да включват: внезапна болка, оток и леко посиняване на крайник.

Ако оклузията се получи в окото, симптомите могат да варират от неболезнено замъгляване на зрението, което може да прогресира до загуба на зрение. Понякога загубата на зрение може да се получи почти веднага.

**Риск от артериална тромбоемболия (АТЕ)**

При епидемиологични проучвания е установена връзка между употребата на КХК и увеличен риск от артериална тромбоемболия (инфаркт на миокарда) или от мозъчно-съдов инцидент (напр. преходна исхемична атака, инсулт). Артериалните тромбоемболични събития могат да бъдат фатални.

**Рискови Фактори за АТЕ**

Рискът от артериални тромбоемболични усложнения или от мозъчно-съдов инцидент при жени, приемащи КХК, е увеличен при жените, които имат рискови фактори (вж. таблицата). Гестодет е противопоказан, ако дадена жена има един сериозен или множество рискови фактори за АТЕ, което я поставя във висок риск от артериална тромбоза (вж. точка 4.3). Ако дадена жена има повече от един рисков фактор, възможно е увеличението на риска да е по-голямо от сумата на индивидуалните фактори - в този случай трябва да се прецени общият риск за нея. Ако съотношението полза/риск се счита за отрицателно, КХК не трябва да се предписват (вж. точка 4.3).

**Таблица: Рискови фактори за АТЕ**

|  |  |
| --- | --- |
| **Рисков фактор** | **Коментар** |
| Напредваща възраст | Особено над 35 години |
| Тютюнопушене | Жените трябва да бъдат съветвани да не пушат, ако желаят да използват КХК. Жени над 35 години, които продължават да пушат, трябва настойчиво да бъдат съветвани да използват различен метод на контрацепция. |
| Хипертония |  |
| Наднормено тегло (индекс на телесната маса над 30 kg/m2) | Рискът значително се увеличава с повишаването на индекса на телесна маса (BMI).Особено важно при жени с допълнителни рискови фактори. |
| Наличие на фамилна анамнеза (артериална тромбоемболия при брат/сестра или родител, особено в сравнително млада възраст, напр. под 50 години). | Ако има съмнение за наследствено предразположение, жената трябва да се насочи за консултация със специалист, преди да реши дали да използва КХК. |
| Мигрена | Увеличаването на честотата или тежестта на мигренозните пристъпи по време на приемане на КХК (което може да е продромално състояние на мозъчно-съдов инцидент) може да стане причина за незабавно прекратяване на приема.  |
| Други заболявалия, свързани с нежелани | Захарен диабет, хиперхомоцистеинемия, |
| съдови събития | клапно сърдечно заболяване и предсърдно мъждене, дислипопротеинемия и системен лупус еритематодес. |

**Симптоми на АТЕ**

В случай на симптоми, жените трябва да бъдат посъветвани да потърсят спешна медицинска помощ и да информират медицинския специалист, че приемат КХК.

Симптомите на мозъчно-съдов инцидент могат да включват:

* внезапно изтръпване или слабост на лицето, ръцете или краката, особено от едната страна на тялото;
* внезапно затруднение при ходене, замаяност, загуба на равновесие или координация;
* внезапна обърканост, затруднен говор или затруднено разбиране;
* внезапно затруднено виждане с едното или и с двете очи;
* внезапно, тежко или продължително главоболие без известна причина;
* загуба на съзнание или припадък със или без гърч.

Преходните симптоми предполагат, че събитието е преходна исхемична атака (ПИА).

Симптомите на инфаркт на миокарда (ИМ) могат да включват:

* болка, дискомфорт, напрежение, тежест, усещане за тежест или стягане в гърдите, ръката или под гръдната кост;
* дискомфорт, разпространяващ се към гърба, челюстта, гърлото, ръката, стомаха;
* усещане за ситост, наличие на лошо храносмилане или задавяне;
* изпотяване, гадене, повръщане или замаяност;
* прекомерна слабост, безпокойство или задух;
* ускорен или неправилен сърдечен ритъм.

**Риск от поява на рак при прием на таблетките**

В някои проучвания е било съобщено за повишен риск от 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 отдаде на съпътстващите фактори (като сексуалното поведение, честотата на инфектиране 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) от 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 вижте точка 4.8.

Рядко се съобщава за доброкачествени или в много редки случаи - за злокачествени чернодробни тумори при жени, употребявали дълго време комбинирани перорални контрацептиви. 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 комбинирани перорални контрацептиви, клинично проявената хипертония е рядка находка. Ако, обаче, по време на приема на комбинирани перорални контрацептиви се развие хипертония, употребата на таблетките трябва да бъде прекратена и да бъдат приложени мерки за понижаване на кръвното налягане. След успешно лечение на хипертонията приемът на перорални контрацептиви може да бъде възобновен, ако лекуващият лекар 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 пруритус, камъни в жлъчката, порфирия, системен лупус еритематодес, хемолитично-уремичен синдром, хорея на Сиденхам, 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 пруритус, 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 промяна на режима на противодиабетно лечение при жени, приемащи комбинирани 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 Крон и улцерозен колит при жени, приемащи комбинирани перорални контрацептиви.

Понякога е възможна появата на хлоазма, особено при жени с анамнеза за хлоазма по време на бременност. Жените, при които е налице склонност към развитие на хлоазма, трябва да избягват излагане на слънце или на ултравиолетови лъчи, докато приемат този лекарствен продукт.

**Медицински преглед/консултация**

Преди започване или подновяване на приема на Гестодет трябва да се снеме пълна анамнеза (включително фамилна анамнеза) и трябва да се изключи бременност. Трябва да се измери кръвното налягане и да се направи физикален преглед, ръководен от противопоказанията (вж. точка 4.3) и предупрежденията (вж. точка 4.4). Важно е вниманието на жената да се насочи към информацията за венозна и артериална тромбоза, включително риска при Гестодет, сравнен с този при другите КХК, симптомите на ВТЕ и АТЕ, известните рискови фактори и какво да се прави в случай на съмнение за тромбоза.

Жената трябва също да бъде инструктирана внимателно да прочете листовката за потребителя и да се придържа към дадените съвети. Честотата и естеството на прегледите трябва да се основават на установените практически указания и да се адаптират за всяка отделна жена.

Жените трябва да се информират, че хормоналните контрацептиви не предпазват от HIV инфекции (СПИН) и други болести, 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 лекарствени продукти (вж. точка 4.5).

**Промяна в кървенето**

Комбинираните перорални контрацептиви могат да причинят нередовно вагинално кървене (зацапване или пробивно кървене), особено през първите няколко месеци на лечение. 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 кюртаж.

Понякога е възможно изобщо да не се появи менструално кървене. Ако обвитите таблетки са приемани правилно (съгласно точка 4.2), малко вероятно е да се касае за бременност. Ако не се появи менструално кървене и в края на втората опаковка или ако пациентката не е следвала указанията по-горе, трябва да се изключи бременност, преди да се продължи със следващата 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 Гестодет, тъй като това би могло да доведе до загуба на контрацептивен ефект (вж. точка 4.5).

Пациенти с рядка форма на наследствена галактозна непоносимост, лактазен дефицит или глюкозо-галакгозна малабсорбция не трябва да приемат Гестодет.

**Повишавания иа нивата на ALT**

При клинични изпитвания с пациенти, лекувани за вирусни инфекции с хепатит С (HCV) с лекарствените продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир със или без рибавирин, значително по-често са отчитани повишавания на нивата на трансаминаза (ALT) повече от 5 пъти над горната граница на нормата при жени, използващи лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол, като комбинирани хормонални контрацептиви (КХК) (вижте точка 4.3 и 4.5).

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

Забележка: трябва да се проучи лекарствена информация за съпътстващите лекарствени продукти, за да се установи възможността за евентуални взаимодействия.

• Ефекти на други лекарствени продукти върху Гестодет

Взаимодействия могат да възникнат с лекарствени продукти, които индуцират микрозомалните ензими, което може да доведе до повишаване на клирънса на половите хормони и до поява на пробивно кървене и/или неуспешна контрацепция.

Контрол

Ензимна индукция може да се наблюдава след няколко дни лечение. Максималната ензимна индукция обикновено се наблюдава в рамките на няколко седмици. След прекратяване на лекарствена терапия ензимната индукция може да се поддържа за около 4 седмици.

*Краткосрочно лечение*

Жените, които преминават лечение с ензим-индуциращи лекарствени продукти, трябва временно да използват бариерен метод или друг метод на контрацепция в допълнение към комбиниран перорален контрацептив (КОК). Бариерният метод трябва да се използва през цялото време на едновременното лечение и до 28 дни след неговото прекратяване.

Ако лекарствената терапия продължи и след края на таблетките в опаковката КОК, следващата опаковка КОК трябва да се започне веднага след свършването на предишната, без изчакване на обичайния период без прием на таблетки.

*Продължително лечение*

За жените, които са на продължително лечение с ензим-индуциращи лекарствени продукти, е препоръчително използването на надежден нехормонален метод на контрацепция.

Следните взаимодействия са съобщени в литературата:

*Вещества, повишаващи клирънса на КОК (понижена ефективност на КОК поради ензимна иднукция), като например:* барбитурати, бозентан, карбамазепин, фенитоин, примидон, рифампицин и лекарствените продукти за HIV ритонавир, невирапин и ефавиренц и вероятно също фелбамат, гризеофулвин, окскарбазепин, топирамат и продукти, съдържащи билката жълт кантарион *(Hypericum perforatum ).*

*Вещества с променливи ефекти върху клирънса на КОК*

Когато се прилагат едновременно с КОК, много комбинации на HIV-протеазни инхибитори и ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, включително комбинации с инхибитори на HCV, могат да повишат или понижат плазмените концентрации на естроген и прогестини. Окончателният ефект от тези промени може да има клинично значение в някои случаи.

Поради това информацията за предписване на съпътстващи HIV7HCV лекарства трябва да бъдат проучена, за да се идентифицират потенциалните взаимодействия и всички свързани с това препоръки. В случай на съмнение, жени, приемащи протеазен инхибитор или на терапия с ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза, трябва да използват допълнителен бариерен метод за контрацепция.

*Вещества, понижаващи клирънса на КОК (ензимни инхибитори):*

Клиничното значение на потенциални взаимодействия с ензимни инхибитори остава неясно.

Едновременното приложение на силни CYP3A4 инхибитори може да увеличи плазмените концентрации на естроген или прогестерон, или и на двата хормона.

Дози на еторикоксиб от 60 до 120 mg/ден са показали увеличение на плазмените концентрации на етинилестрадиол 1,4 до 1,6 пъти, респективно когато са били приемани с комбиниран хормонален контрацептивен продукт, съдържащ 0,035 mg етинилестрадиол.

• Ефекти на Гестодет върху други лекарствени продукти

КОК могат да повлияят метаболизма на определени други активни вещества. Съответно плазмените и тьканни концентрации могат или да бъдат повишени (например, при циклоспорин), или понижени (например, при ламотригин).

Клиничните данни водят до предположение, че етинилестрадиол ихибира клирънса на CYP1А2 субстрати, което води до слабо (напр. при теофилин) или умерено (напр. тизанидин) увеличение на техните плазмени концентрации.

*Лабораторни изследвания*

Употребата на контрацептивни стероиди може да окаже влияние върху резултатите от някои лабораторни изследвания, включително биохимичните параметри на функцията на черния дроб, щитовидната жлеза, надбъбречните жлези и бъбреците, плазмените нива на (транспортните) белтъци като например кортикостероид-свързващия глобулин и фракциите липид/липопротеин, параметри на въглехидратния метаболизъм и параметри на коагулация и фибринолизата. Промените обикновено остават в границите на лабораторната норма.

**Фармакодннамнчнн взаимодействия**

Едновременната употреба с лекарствените продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир със или без рибавирин, може да увеличи риска от повишавания на нивата на ALT (вижте точка 4.3 и 4.4). Следователно пациентите, използващи Гестодет, трябва да преминат към алтернативен метод за

контрацепция (например само прогестагенови контрацептиви или нехормонални методи), преди да започнат лечение с този комбиниран лекарствен режим. Приемът на Гестодет може да се възобнови 2 седмици след приключване на лечението с комбинирания лекарствен режим.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Гестодет е противопоказан по време на бременност.

Ако по време на употреба на перорални контрацептиви настъпи бременност, приемането на лекарствения продукт трябва незабавно да се прекрати. Въз основа на продължителни епидемиологични проучвания е установено, че поколението на жени, приемали комбинирани перорални контрацептиви преди забременяване, не е застрашено от повишен риск от вродени малформации, комбинираните перорални контрацептиви не оказват тератогенен ефект върху плода при прием в ранната фаза на бременността, преди бременността да бъде установена. Такива проучвания не са провеждани с Гестодет.

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

### Кърмене

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 екскретират в млякото и вероятно оказват влияние върху новороденото. Не се препоръчва употребата на Гестодет от жени, които кърмят.

При възобновяване на приема на Гестодет трябва да се има предвид повишеният риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ) по време на следродовия период (вж. точки 4.2 и 4.4).

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Гестодет не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Наблюдаван е повишен риск от артериални и венозни тромботични и тромбоемболични събития, включително инфаркт на миокарда, инсулт, преходни исхемични атаки, венозна тромбоза и белодробна емболия, при жени, използващи КХК, които са обсъдени по-подробно в точка 4.4.

За най-тежките нежелани реакции при жени, употребяващи комбинирани хормонални контрацептиви вижте точка 4.4.

За определяне на честотата на нежеланите ефекти е използвана следната класификация: Много чести (≥1/10)

Чести (≥1/100 до <1/10)

Нечести(≥1/1 000 до <1/100)

Редки (≥1/10 000 и <1/1 000)

Много редки (<1/10 000)

Във всяка група по честота, нежеланите ефекти са представени по ред на намаляване на тежестта им.

|  |  |
| --- | --- |
| **Система\* органен клас** | **Честота на нежеланите лекарствени реакции** |
|  | Чести | Нечести | Редки | Много редки |
| Сърдечни нарушения |  | артериална хипертония |  |  |
| Съдови нарушения |  |  | венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) или артериален тромбоемболизъм (АТЕ) |  |
| Инфекции и инфестации | вагинит, включително вагинална кандидоза |  |  |  |
| Нарушения на имунната система |  |  | анафилактични реакции с много редки случаи на уртикария, ангионевротичен едем, циркулаторни и дихателни нарушения | обостряне на системен лупус еритематозис |
| Нарушения на метаболизма и храненето | промяна в теглото | промяна в плазмените липиди, включително хипертриглицериде мия; промяна в апетита (повишаване или намаляване) | глюкозен интолеранс | влошаване на порфирия |
| Психични нарушения | промяна в настроението, включително депресия, промяна в либидото |  |  |  |
| Нарушения на нервната система | нервност, замаяност |  |  | влошаване на хорея |
| Нарушения на очите |  |  | дразнене от контактни лещи | ретинална съдова тромбоза, оптичен неврит |
| Стомашно- чревни нарушения | болка в корема, гадене, повръщане | коремни крампи, подуване |  | панкреатит |
| Хепатобилиарни 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 | еритема нодозум | еритемамултиформе |
| 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, едем. |  |  |  |

При жени, приемащи комбинирани перорални контрацептиви са съобщавани следните нежелани лекарствени реакции (вж. точка 4.4):

* артериална или венозна тромбоемболия;
* хипертония;
* тумори на черния дроб;
* развитие или влошаване на заболявалия вследствие на употребата на комбинирани перорални контрацептиви като болест на Крон, улцерозен колит, порфирия, системен лупус еритематозис, гестационен херпес, хорея на Сиденхам, 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 менопауза (след 52-годишна възраст), нулипара, ановулаторни цикли и т. н., са посочвани като рискови фактори за развитие на рак на гърдата. Тези рискови фактори увеличават възможността за хормонални ефекти върху патогенезата на рака на гърдата. Рецепторите на хормоните 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. Като се има предвид туморната биология, това е рационалният подход за лекарствено повлияване на рецепторно-положителни постменопаузални случаи на рак на гърдата.

Няколко епидемиологични проучвания, изследващи връзката между употребата на комбинирани перорални контрацептиви и рака на гърдата потвърждават, 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 от всички възможни фактори.

За допълнителна информация вижте точка 4.3. и 4.4.

*Взаимодействия*

Пробивното кървене и/или неуспешната контрацепция могат да бъдат резултат от

взаимодействие на други лекарствени продукти (ензимни индукгори) с перорални контрацептиви (вж. точка 4.5).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителната агенция по лекарствата,

ул. „Дамян Груев“ № 8,

1303 София,

тел.: +35928903417,

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9. Предозиране

Не са наблюдавани тежки усложнения вследствие на предозиране. Предозирането може да причини гадене, повръщане, а при млади момичета - и кървене при спиране 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: прогестогени и естрогени, фиксирани комбинации, гестоден и естроген, АГС код: *G03AA10*

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

Комбинираните перорални контрацептиви притежават и други полезни ефекти освен инхибиране на забременяването. 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 значителна 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 етинилестрадиол се абсорбира бързо и напълно. След прием на Гестодет максималните серумни нива на лекарството от около 80 μg/ml се достигат след 1 -2 часа. След абсорбция и ефект на първо преминаване през черния дроб етинилестрадиол се метаболизира в голяма степен, като по този начин средната бионаличност е около 60 %..

### *Разпределение*

Етинилестрадиол 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 привиден обем на разпределение около 5 l/kg.

### *Биотрансформация*

Първичният метаболизъм на етинилестрадиол се извършва в значителна степен в червата и черния дроб. Етинилестрадиол се метаболизира основно чрез ароматна хидроксилация, като се формират различни видове хидроксилирани и метилирани метаболити, които са налични като свободни метаболити и конюгират *с глюкурониди* и сулфати. Скоростта на метаболитния клирънс на етинилестрадиол е около 5 ml/min/kg.

*In vitro,* етинилестрадиол е обратим инхибитор на CYP2C19, CYP1A1 и CYP1А2, а така също и инхибитор, контролиращ механизма на действие на CYP3A4/5, CYP2C8, и CYP2J2.

### *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 екскретират при съотношение на уринарната към жлъчната екскреция 4:6 с полуживот от около 1 ден.

*Равновесно състояние*

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

Гестоден

### *Абсорбция*

При перорално приложение, гестоден се абсорбира бързо и почти напълно. След приема на Гестодет максимални серумни нива на лекарството от около 4 ng/ml се достигат след 1 час. Бионаличностга му е около 99 %.

### *Разпределение*

Гестоден се свързва със серумния албумин и с SHBG. 1-2 % от лекарството присъстват в несвързан вид, докато 50-70 % са свързани с SHBG. Увеличение на нивото на SHBG, което може да е причинено и от етинилестрадиол, повишава съотношението на свързване с SHBG спрямо това с албумин.

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

### *Биотрансформация*

Гестоден 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 от 12-25 часа. Непроменено лекарство не се екскретира. Метаболитите се екскретират при съотношение на уринарната към жлъчната екскреция 6:4 с полуживот от около 1 ден.

*Равновесно състояние*

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 равновесно състояние се достига във втората половина на цикъла.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане. генотоксичност, канцерогенен потенциал,репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. Въпреки това трябва да се има предвид, че половите стероиди могат да подпомогнат растежа на определени хормонално-зависими тъкани и тумори.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmaswiss Česká republika s.r.o.

Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praha 7,

Чешка Република

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Peг. №: 20080117

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

Дата на първо разрешаване: 03.07.2008

Дата на последно подновяване: 06.08.2012

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2017