

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА  
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1  
Кат. Ред. № 20060831  
Издание № BG/HA/MB-45088  
01-04-2019

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

**МИЛИГЕСТ обвити таблетки**

**MILLIGEST coated tablets**

## 2. КАЧЕСТЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Светло оранжеви, Фаза I, обвити таблетки:

Всяка таблетка съдържа 0,03 mg етинилестрадиол (*ethinylestradiol*) и 0,05 mg гестодене (*gestodene*).

Бели, Фаза II, обвити таблетки:

Всяка таблетка съдържа 0,04 mg етинилестрадиол (*ethinylestradiol*) и 0,07 mg гестодене (*gestodene*).

Светло зелени, Фаза III, обвити таблетки:

Всяка таблетка съдържа 0,03 mg етинилестрадиол (*ethinylestradiol*) и 0,10 mg гестодене (*gestodene*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Фаза I, обвити таблетки: светло оранжеви, кръгли, двойноизпъкнали таблетки със захарно покритие и от бяла до светлосива неравна повърхност.

Фаза II, обвити таблетки: бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки със захарно покритие и от бяла до светлосива неравна повърхност.

Фаза III, обвити таблетки: светло зелени, кръгли, двойноизпъкнали таблетки със захарно покритие и от бяла до светлосива неравна повърхност.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Терапевтични показания

Перорална контрацепция.

При вземане на решение за предписване на Милигест 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 Милигест 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

Редовният ежедневен прием в продължение на 21 последователни дни е важен за поддържане на контрацептивната ефективност.

Таблетките трябва да бъдат приемани в последователността, посочена на опаковката, всеки ден по едно и също време, с малко течност при необходимост.

Приема се по една таблетка в продължение на 21 последователни дни. Приемът от всяка следваща опаковка се започва след 7-дневен интервал без прием на таблетки, по време на който настъпва отпадно кървене. Това обикновено започва на 2-ия или 3-ия ден след последната таблетка и може да не приключи преди започване на приема от следващата опаковка.

### Как да се започне приемът на Милигест

*Без употреба на хормонални контрацептиви през предишния месец*

Пациентката трябва да започне приема на Милигест на 1-ия ден от естествения си менструален цикъл (т.е. първия ден от менструалното кървене). Възможно е започване на прием на Милигест между 2-ия и 7-ия ден, но се препоръчва прилагане на допълнителен нехормонален метод на контрацепция (напр. кондоми и спермицид) по време на първите 7 дни от употребата на Милигест.

### *Преминаване от друг комбиниран хормонален контрацептив (КХК)*

За предпочитане е употребата на Милигест да започне в деня след приема на последната активна таблетка от предишната опаковка на КХК, но не по-късно от деня след приключване на обичайния интервал без прием на таблетки или интервала за прием на неактивни таблетки от предишния КХК.

### *Преминаване от контрацептив, съдържащ само гестаген (таблетка имплант, вътрематочна система (ВМС), инжекция)*

- Пациентката може да спре употребата на таблетките, съдържащи само гестаген по всяко време; употребата на Милигест трябва да започне на следващия ден.
- Употребата на Милигест трябва да започне в същия ден, в който е отстранен имплантът, съдържащ само гестаген или ВМС, съдържаща само гестаген.
- Употребата на Милигест трябва да започне в деня, в който трябва да се постави следващата инжекция.

Във всеки от тези случаи, жената трябва да бъде съветвана да използва допълнителен нехормонален метод на контрацепция по време на първите 7 дни от употребата на Милигест.

### *След аборт в първия триместър*

Жената може да започне приема веднага. В този случай не са необходими допълнителни контрацептивни мерки.

### *След раждане или след аборт във втория триместър*

За употребата по време на кърмене, вж. точка 4.6.

Тъй като периодът непосредствено след раждането е свързан с повишен риск от тромбоемболизъм, употребата на Милигест обвити таблетки трябва да започне не по-рано от 28-ия ден след раждане или след прекаран аборт във второто тримесечие. През първите



дни е необходимо да се прилага допълнителен метод на контрацепция. Ако междувременно е имало полов акт, преди началото на приема на таблетките трябва да се изключи наличието на бременност или трябва да се изчака настъпването на първото менструално кървене. (Вж. „Тромбоемболизъм” в точка 4.4 и точка 4.6)

#### *Поведение при пропуснати таблетки*

Контрацептивният ефект може да намалее, ако бъде пропуснат прием на таблетки и особено ако пропуснатите таблетки удължават интервала без прием на таблетки. Ако бъде пропуснат прием на таблетки през първата седмица от цикъла и има полов контакт в седмицата преди пропуснатите таблетки, възможността от забременяване трябва да се има предвид.

В случай, че пациентката закъснее да приеме таблетка с по-малко от 12 часа, тя трябва да го направи веднага щом си спомни, като следващите таблетки трябва да се приемат в обичайното време.

Ако тя закъснее да приеме таблетка с повече от 12 часа, контрацептивният ефект може да намалее. Пациентката трябва да приеме последната пропусната таблетка веднага щом си спомни, дори ако това означава да бъдат приети две таблетки в един ден. Тя трябва да продължи да приема таблетките в обичайното време. Освен това, трябва да се използва допълнителен метод, например кондом, в рамките на следващите 7 дни.

Ако тези 7 дни продължат и след приема на последната таблетка от настоящата опаковка, приемът от следващата опаковка трябва да започне веднага след края на настоящата; не трябва да се прави пауза между опаковките. По този начин периодът без прием на таблетки не се удължава и се понижава рискът от възникване на пробивна овулация. Малко вероятно е пациентката да получи отпадно кървене до края на втората опаковка, но може да се появи зацапване или пробивно кървене в дните на прием на таблетки.

Ако пациентката не получи отпадно кървене в края на втората опаковка, трябва да се изключи възможността за настъпила бременност, преди да се поднови приемът на таблетки от следващата опаковка.

#### *В случай на стомашно-чревно разстройство*

Ако се появи повръщане до 3-4 часа след прилагане на таблетката е възможно активните съставки да не се резорбират напълно. Диарията има същия ефект, тъй като повишава чревния мотилитет. В тези случаи трябва да се приложат мерките, както при пропусната таблетка.

Ако жената не желае да променя обичайния прием на таблетките, трябва да вземе необходимата допълнителна таблетка(и) от друга нова опаковка. Необходимо е да се приемат таблетки от допълнителна опаковка, както е посочено в “Поведение при пропуснати таблетки” (т.4.2 по-горе).

#### *Как да се отложи менструация*

За да се отложи менструация, жената трябва да продължи да приема таблетките от последната активна фаза (бели таблетки) от друга опаковка Милигест, без да спазва интервала без прием на таблетки. Отлагането може да бъде удължено по желание, докато



свършат белите таблетки. През това време жената може да получи пробивно кървене или зацапване.

Редовният прием на Милигест се подновява след обичайния интервал от 7 дни без прием на таблетки.

#### *Педиатрична популация*

Не са налични данни за употреба при деца. Безопасността и ефикасността на КХК са установени при пълнолетни жени в репродуктивна възраст.

#### *Старческа възраст*

КХК не са показани за употреба при жени в периода след менопауза.

### **4.3. Противопоказания**

Орални контрацептиви не трябва да се използват при следните състояния.

- Наличие на или риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ)
  - Тромбофлебит или венозна тромбоемболия – настоящ ВТЕ (на антикоагуланти) или анамнеза за такъв (напр. дълбока венозна тромбоза [ДВТ] или белодробна емболия [БЕ]) или други заболявания, свързани с повишен риск от тромбоемболия, като тромбогенни валвулопатии и тромбогенни ритъмни нарушения (настоящи или в анамнезата)
  - Известно наследствено или придобито предразположение към венозна тромбоемболия, 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 – настоящ артериална тромбоемболия, анамнеза за артериална тромбоемболия (напр. инфаркт на миокарда) или продромално състояние (напр. стенокардия)
  - Мозъчно-съдова болест или коронарна болест на сърцето – 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 дислипипотеинемия



- Известен или подозиран карцином на гърдата.
- Карцином на ендометриума или друга известна или подозирана зависима от естроген неоплазия.
- Необичайни вагинални кръвотечения с неизяснен произход.
- Чернодробни аденоми или карциноми, или остри и хронични заболявания на черния дроб, до нормализиране на чернодробната функция.
- Панкреатит, свързан с тежка хипертриглицеридемия (настоящ или в анамнезата).
- Известна или подозирана бременност.
- Свръхчувствителност към активните вещества или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Употребата на Милигест е противопоказана едновременно с лекарствени продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритоновир и дазабувир (вж. точки 4.4 и 4.5).

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

##### Предупреждения

**Предписаният режим на прием на всяка конкретна комбинация от естроген/гестаген трябва да съдържа най-малкото количество естроген и гестаген, което осигурява ниска степен на контрацептивен неуспех и отговаря на конкретните нужди на пациентката.**

Ако е налично някое от споменатите по-долу състояния или рискови фактори, трябва да се обсъди с жената дали Милигест 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 Милигест 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 норетистерон, са свързани с най-ниския риск от ВТЕ. Други продукти, като Милигест могат да носят 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 Милигест, 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).

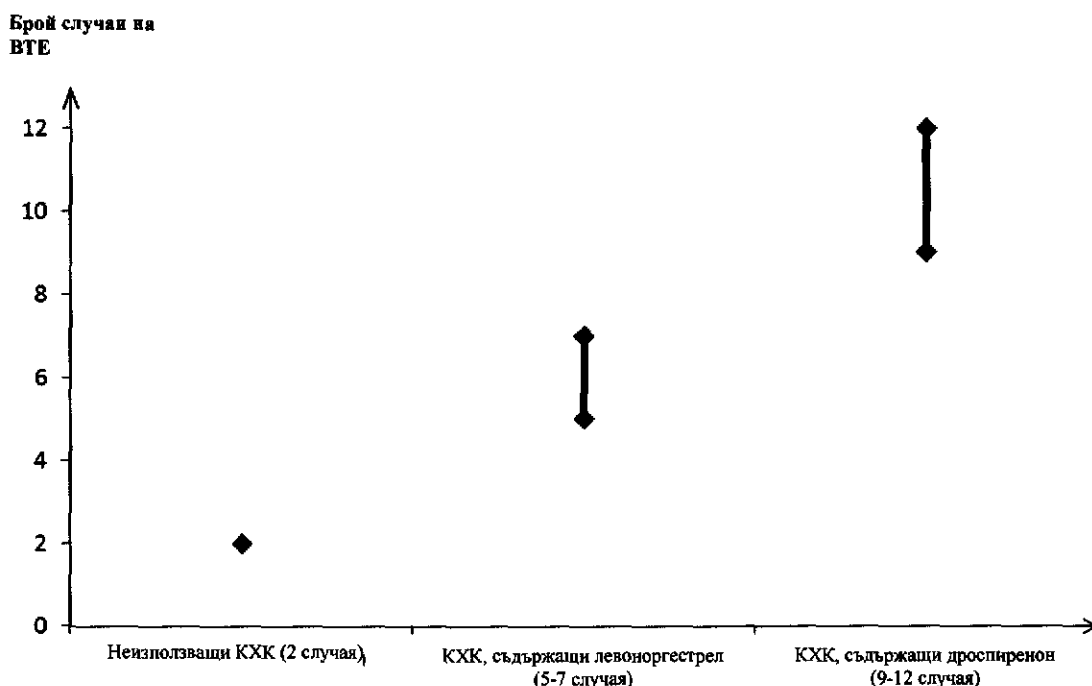


Изчислено е<sup>11</sup>, че от 10 000 жени, които използват КХК, съдържащи гестоден, между 9 и 12 жени ще развият ВТЕ в рамките на една година; това е сравнимо с около 6<sup>22</sup> при жени, които използват КХК, съдържащи левоноргестрел.

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



Епидемиологичните проучвания сочат, че честотата на развитие на ВТЕ при жени с неизвестни рискови фактори за развитие на ВТЕ, използващи комбинирани хормонални контрацептиви с ниски дози естроген (< 0,05 mg етинилестрадиол), варира от около 20 случая на 100 000 пациенто-години (за КХК, съдържащи левоноргестрел) до 40 случая на 100 000 пациенто-години (за КХК, съдържащи дезогестрел/гестоден).

При КХК, съдържащи 0,03 mg етинилестрадиол в комбинация с дезогестрел или гестоден (като Милигест), в сравнение с тези, съдържащи по-малко от 0,05 mg етинилестрадиол и левоноргестрел, общият риск от венозни тромботични и тромбоемболични събития е оценен в диапазона между 1,5 и 2,0. Честотата на венозни тромботични или тромбоемболични събития при левоноргестрел-съдържащите КХК с по-малко от 0,05 mg етинилестрадиол е приблизително 20 случая на 100 000 пациенто-години употреба. При

<sup>1</sup> Тези случаи са били изчислени от общия брой данни от епидемиологични проучвания, като се използва относителен риск за различните продукти, сравнени с КХК, съдържащи левоноргестрел.

<sup>2</sup> Средна точка в интервал от 5-7 на 10 000 жени, въз основа на относителен риск за КХК, съдържащи левоноргестрел, спрямо жени, които не използват КХК, от приблизително 2,3 до 3,6.



КХК, съдържащи 0,03 mg етинилестрадиол в комбинация с дезогестрел или гестоден, честотата е приблизително 30-40 случая на 100 000 пациенто-години употреба т.е. допълнително 10-20 случая на 100 000 пациенто-години употреба.

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).

Милигест 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**

| <b>Рисков фактор</b>  | <b>Коментар</b>  |
|---|--|
| Наднормено тегло (индекс на телесна маса над 30 kg/m <sup>2</sup> ).  | Рискът значително се увеличава с повишаването на индекса на телесна маса (ВМІ).<br>Особено важно е да се прецени, ако са налице и други рискови фактори.   |
| Продължителна имобилизация, голяма хирургична намеса, всякаква хирургична намеса на краката или таза, неврохирургична намеса или голяма травма.<br><br>Забележка: 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/хапче/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.<br>Трябва да се обмисли антитромботично лечение, ако употребата на Милигест 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 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 информацията относно „Фертилитет, бременност и кърмене“ вж. точка 4.6, вж. също графиката относно риска от ВТЕ).

#### **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). Милигест 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 телесна маса над 30 kg/m <sup>2</sup> ).  | Рискът значително се увеличава с повишаването на индекса на телесна маса (ВМІ).<br>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 заболявания, свързани с нежелани съдови събития.  | Захарен диабет, хиперхомоцистеинемия, клапно сърдечно заболяване и предсърдно мъждене, дислипопroteinемия 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 за 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 (ТИА).



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

- болка, дискомфорт, напрежение, тежест, усещане за стягане или тежест в гърдите, ръката или под гръдната кост;
- дискомфорт, разпространяващ се към гърба, челостта, 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.

#### *Карцином на репродуктивните органи*

##### *а. Рак на маточната шийка*

Най-важният рисков фактор за рак на маточната шийка е инфекция с персистиращ човешки папилома вирус.

Някои проучвания сочат, че употребата на перорална контрацепция е свързана с повишен риск от цервикална интраепителна неоплазия или инвазивен цервикален рак при някои популации жени. Въпреки това, все още има неясноти относно степента, до която тези находки може да се дължат на различия в сексуалното поведение и други фактори. Вижте точка 4.4 (*Нередовни кръвотечения*).

##### *б. Рак на гърдата*

Мета-анализ на 54 епидемиологични проучвания показва, че има слабо повишен относителен риск ( $RR=1,24$ ) за развитие на рак на гърдата при жени, които използват КХК. Повишеният риск постепенно изчезва през последващите 10 години след спиране на употребата на КХК. Тъй като ракът на гърдата се среща рядко при жени на възраст под 40 години, повишеният брой диагностицирани случаи на рак на гърдата при жени, които използват текущо или са използвали КХК е малък в сравнение с общия риск от развитие на карцином на гърдата. Тези проучвания не дават данни за наличие на причинно-следствена връзка. Наблюдаваният модел на повишен риск най-вероятно се дължи на по-ранната диагноза на рак на гърдата при използващите КХК, биологичния ефект на КХК или комбинация от двете. Има тенденция диагностицираните случаи на рак на гърдата при жени, употребяващи КХК, да са по-слабо изразени от клинична гледна точка в сравнение с диагностицираните случаи на карцином на гърдата при жени, които никога не са използвали такава.

Рядко, могат да се наблюдават доброкачествени чернодробни тумори при жени приемачи перорални контрацептиви. Разкъсване на тези лезии може да доведе до заплашващо живота състояние или понякога до фатални интра абдоминални кръвоизливи. Макар и рядко, срещат се съобщения за чернодробна малигнизация при продължителна употреба на перорална контрацепция.

Доброкачествените чернодробни тумори също се свързват с пероралните контрацептиви. За чернодробен тумор трябва да се мисли при болка в горния коремен квадрант, уголемен черен дроб или абдоминална хеморагия.



Проучванията показват повишен риск от развитие на хепатоцелуларен карцином при дългосрочна употреба на контрацептиви; въпреки това тези видове рак се срещат изключително рядко.

Жени с анамнеза за холестаза, свързана с КХК, и жени, които развият холестаза по време на бременност е по-вероятно да развият холестаза при употреба на КХК. Тези пациентки трябва да бъдат мониторираны при употреба на КХК и в случай на холестаза, трябва да бъде преустановена употребата на КХК.

При употребата на КХК се съобщава за хепатоцелуларно нарушение. При ранно идентифициране на хепатоцелуларно нарушение, свързано с лекарството, тежестта на хепатотоксичност може да се намали с прекратяване приема на лекарството. Ако се диагностицира хепатоцелуларно нарушение, пациентките трябва да спрат приема на КХК, да използват нехормонално средство за контрацепция и да се консултират със своя лекар.

Остри или хронични нарушения на чернодробната функция може да наложат спирането на употребата на КХК, до нормализирането на чернодробната функция.

#### *Психични нарушения*

Добре известни нежелани реакции при употребата на хормонални контрацептиви са депресивно настроение и депресия (вж. точка 4.8). Депресията може да бъде сериозна и е добре известен рисков фактор за суицидно поведение и самоубийство. Жените трябва да бъдат съветвани да се свържат с лекаря си в случай на промени в настроението и депресивни симптоми, включително и скоро след започване на лечението.

В случай на значителна депресия по време на прием на перорална контрацепция е необходимо преустановяване на лекарството и употреба на друг контрацептивен метод, за да се установи дали този симптом е свързан с лекарството. При данни за депресия в анамнезата е необходимо внимателно наблюдение на пациентката, като лекарството трябва да бъде спряно в случай на сериозно възобновяване на депресията.

#### *Очни лезии*

Съобщавани са случаи на ретинална тромбоза при употребата на перорални контрацептиви. Приемът на перорални контрацептиви трябва да бъде преустановен, ако настъпи необяснима частична или пълна загуба на зрение, поява на проптоза или диплопия, папилоедем или ретинални съдови лезии.

#### *Други нарушения*

Тромбоза на ретинални съдове може рядко да настъпи по време на употреба на перорална контрацепция. Приемът на Милигест трябва да бъде преустановен, ако настъпи частична или пълна загуба на зрение, екзофталм или диплопия, папилоедем или нарушение на съдовете на ретината.

#### *Нарушение на жлъчния мехур*

Според предишни проучвания, лечението с естроген-съдържащи лекарства и перорална контрацепция е свързано с повишение на относителния риск от развитие на жлъчна дилатация през целия живот. Въпреки това, данни от последни проучвания показват едва



незначителен риск при пациентките, използващи перорални контрацептиви с ниско съдържание на хормони.

В някои проучвания се съобщава за повишен относителен риск от нарушение на жлъчния мехур при използващите перорални контрацептиви и естрогени.

#### *Въглехидрати и ефекти върху липидния метаболизъм*

Случаи на глюкозен интолеранс са съобщавани при жени, използващи перорални контрацептиви. За някои прогестини е известно, че повишават инсулиновата секреция и предизвикват инсулинова резистентност, докато естрогените ( $> 0,075$  mg) могат да доведат до състояние на хиперинсулинизм. Необходимо е стриктно наблюдение на жените с нарушен глюкозен толеранс или захарен диабет, приемащи перорални контрацептиви.

Поради нарушение на глюкозния толеранс са възможни промени в необходимата доза инсулин или други антидиабетни средства.

Малка част от жените, приемащи таблетката, развиват персистираща хипертриглицеридемия. Понижение в серумните нива на липопротеините с висока плътност (HDL) е съобщавано при множество прогестационни средства.

#### *Хипертония*

Наблюдава се повишаване на артериалното налягане при употреба на перорални контрацептиви, като такова повишение е по-вероятно при пациентки от по-високата възрастова група и при продължително приложение на КХК. Данни от Кралския колеж на общопрактикуващите лекари и последващи рандомизирани изпитвания сочат, че честотата на възникване на хипертония се увеличава при повишаване на приеманата доза прогестини.

На жените с анамнеза за хипертония, заболявания, свързани с хипертония, или бъбречни заболявания трябва да бъде препоръчана употреба на друг контрацептивен метод. Ако въпреки това, КХК бъде предпочетена, необходимо е внимателно мониториране и, ако се установи значимо покачване стойностите на кръвното налягане, пероралната контрацепция трябва да бъде преустановена.

Употребата на КХК е противопоказана при жени с неконтролирана хипертония (вж. т.4.3).

#### *Мигрена/Главоболие*

Поява или влошаване на мигрена, или настъпване на силно, периодично или постоянно главоболие налага незабавно спиране употребата на пероралните контрацептиви и проучване на причината.

#### *Нарушения на кръвенето*

Пробивно кървене и зацапване се наблюдават понякога при пациентки, приемащи перорална контрацепция, особено през първите три месеца. Може да е са от значение видът и дозата на прогестина. Следва да се имат предвид нехормонални причини и да се предприемат съответни мерки за отхвърляне на злокачествено образуване или бременност в случай на пробивно кървене, както и в случай на нарушено вагинално кървене. Ако е изключено патологично нарушение, решение може да бъде продължаване на приема на пероралния контрацептив или промяна на лекарствената форма. При някои жени може да



не настъпи отпадно кървене през обичайния период без прием на таблетки. Ако КХК е приеман според указанията, вероятността жената да е бременна е малка. Ако обаче КХК не е приеман според указанията преди първото пропуснато отпадно кървене или в случай на липса на отпадно кървене в два последователни цикъла, приемът на таблетки трябва да спре и да се използва резервен нехормонален метод на контрацепция до отхвърляне на възможността за бременност. При някои жени може да възникне аменорея след спиране на таблетките (вероятно съпроводена с ановулация) или олигоменорея, особено при анамнеза за такова състояние.

#### *Ангиоедем*

Екзогенните естрогени могат да предизвикат или обострят симптомите на ангиоедем, особено при жени с наследствен ангиоедем.

#### *Предпазни мерки*

##### **Медицински преглед/консултация**

Преди започване или подновяване на приема на Милигест трябва да се снесе 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 Милигест, 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, и по преценка на лекаря, трябва да включват преглед на гърдите, корема и таза, в т.ч. цитологично изследване на маточната шийка.

Жените трябва да се информират, че хормоналните контрацептиви не предпазват от HIV инфекции (СПИН) и други болести, предавани по полов път.

#### *Липидни нарушения*

Има съобщения за глюкозен интолеранс при употреба на КХК. Жени с нарушен глюкозен толеранс или захарен диабет, приемащи КХК, трябва да бъдат внимателно наблюдавани. Вижте точка 4.5

При малка част от жените настъпват неблагоприятни промени в липидите, докато приемат перорална контрацепция. Възможно е възникването на продължителна хипертриглицеридемия при малка част от жените, използващи КХК. Повишение в плазмените триглицериди може да доведе до панкреатит и други усложнения. Жените, приемащи лечение срещу хиперлипидемия, трябва да бъдат наблюдавани внимателно, ако предпочетат да използват перорални контрацептиви. Възможно е някои прогестини да повишат нивата на липопротеините с ниска плътност (LDL) и да затруднят контрола на хиперлипидемията. При жени с неконтролирани дислипидемии следва да се има предвид употреба на нехормонална контрацепция (вж. „Предупреждения“).

#### *Чернодробна функция*



При остра или хронична чернодробна недостатъчност, може да е необходимо преустановяване употребата на КХК до нормализирането на чернодробната функция. С влошаването на чернодробната функция може да се наруши метаболизмът на стероидните хормони.

#### Фолиевы нива

Възможно е фолиевите нива в серума да бъдат намалени при употребата на перорална контрацепция. Тези промени могат да имат клинично значение, ако прекратяването на пероралната контрацепция е последвана незабавно от бременност.

#### Жълт кантарион

При едновременна употреба на комбинирани хормонални контрацептиви (КХК) и жълт кантарион се препоръчва използване на резервен метод за предпазване от забременяване (вж. точка 4.5).

#### Други

В случай на диария и/или повръщане резорбцията на хормоните може да се понижи, което да доведе до намаляване на концентрацията им в серума (вж. точка 4.5).

Съобщавано е възникване или влошаване на следните състояния при бременност и употреба на КХК, въпреки че няма категорични доказателства за връзка с употребата на КХК: жълтеница и/или сърбеж, свързан с холестаза, порфирия, системен лупус еритематодес, хемолитичен уремичен синдром, хорея на Сиденхам, гестационен херпес, загуба на слуха във връзка с отосклероза.

#### **Повишаване на АЛТ**

В клинични изпитвания при пациенти, приемащи лечение срещу инфекция с хепатит С (HCV) с лекарствени продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритоновир и дазабувир, с или без рибавирин, нивата на трансаминаза (АЛТ) са били повече от 5 пъти над горната граница на нормата (ГН) значително по-често при жени, използващи лекарства с етинилестрадиол, като комбинирани хормонални контрацептиви (КХК) (вж. точки 4.3 и 4.5).

#### Помощни вещества

Милигест съдържа лактоза и захароза. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, или фруктозна непоносимост не трябва да приемат това лекарство.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

#### **4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други взаимодействия**

Забележка: Трябва да се направи справка с продуктовата информация на съпътстващите лекарства, за да се установят потенциалните взаимодействия.



#### Фармакодинамични взаимодействия

При едновременната употреба с лекарствени продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритоновир и дазабувир, с или без рибавирин, може да се повиши рискът от увеличаване на АЛТ (вж. точки 4.3 и 4.4). Поради това жените, използващи Милигест, трябва да преминават към алтернативен метод на контрацепция (напр. само с прогестерон или нехормонални методи) преди да започнат лечение с тази комбинация лекарства. Може да се започне отново прием на Милигест 2 седмици след завършването на лечението с тази комбинация от лекарства.

#### Фармакокинетични взаимодействия

##### Влияние на други лекарствени продукти върху Милигест

Взаимодействията могат да възникнат с лекарства, индуциращи микрозомални ензими, което може да доведе до повишаване на клирънса на половите хормони и до пробивно кървене и/или неуспешна контрацепция.

##### *Лечение*

След няколко дни на лечение вече може да се наблюдава ензимна индукция. Максималната ензимна индукция обикновено се наблюдава в рамките на няколко седмици. След спиране на лекарствената терапия, ензимната индукция може да се задържи приблизително 4 седмици.

##### *Краткосрочно лечение*

Жените, които са на лечение с лекарства, индуциращи ензимите, трябва временно да използват бариерен метод или друг метод на контрацепция в допълнение към КОК. Бариерният метод трябва да се използва по време на целия период на съпътстваща лекарствена терапия и в рамките на 28 дни след нейното преустановяване.

Ако лекарствената терапия продължи след края на таблетките от опаковката на КОК, приемът от следващата опаковка на КОК трябва да започне веднага след предишната, без обичайния интервал, през който не се приемат таблетки.

##### *Дългосрочно лечение*

При жени, които са на дългосрочно лечение с лекарствени вещества, индуциращи чернодробните ензими, се препоръчва друг надежден метод на контрацепция.

Следните взаимодействия са съобщавани в литературата.

##### Вещества, които повишават клирънса на КОК (намалена ефективност на КОК от ензимна индукция), например:

Барбитурати, бозентан, карбамазепин, фенитоин, примидон, рифампицин и лекарства при HIV - ритонавир, невирапин и ефавиренц и възможно също фелбамат, гризеофулвин, окскарбазепин, топирамат и продукти, съдържащи билковото лекарство жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

##### Вещества с променливи ефекти върху клирънса на КОК

Когато се прилагат едновременно с КОК, много комбинации от HIV протеазни инхибитори и нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, включително комбинации с НС



инхибитори, могат да повишат или понижат плазмените концентрации на естроген или прогестини. Нетният ефект от тези промени може да има клинично значение в някои случаи.

Следователно, трябва да се направи справка с продуктовата информация на съпътстващите лекарства при HIV/HCV, за установяване на потенциалните взаимодействия и всички свързани с това препоръки. В случай на съмнение, трябва да се използва допълнителен бариерен контрацептивен метод при жени, които се лекуват с протеазен инхибитор или нуклеозиден инхибитор на обратна транскриптаза.

#### Взаимодействия водещи до повишаване нивото на етинилестрадиол

- Аторвастатин.
- Конкурентни инхибитори на сулфатирането, настъпващо в стените на чревния тракт – напр. аскорбинова киселина (витамин С) и парацетамол.
- Инхибитори на CYP3A4 изоензим в системата цитохром P450, напр. флуконазол и итраконазол.

#### Влияние на Милигест върху други лекарствени продукти

Пероралните контрацептиви могат да повлияят метаболизма на някои други активни вещества. Съответно, плазмените и тъканните концентрации могат да се повишат (напр. циклоспорин, теофилин) или понижат (напр. ламотрижин).

#### Промяна в лабораторните показатели

Употребата на контрацептивни стероиди може да повлияе върху резултатите от някои лабораторни изследвания, включително биохимичните параметри на чернодробната, тиреоидна, надбъбречна и бъбречна функции, плазмената концентрация на (транспортните) протеини, напр. кортикостероид-свързващия глобулин и липидните/липопротеиновите фракции, параметри на обмяната на въглехидрати и параметри на кръвосъсирване и фибринолиза. Промените обикновено остават в нормалните лабораторни граници.

### **4.6. Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

При настъпване на бременност по време на лечение с КХК, приемът на Милигест трябва да се преустанови. Няма убедителни доказателства, че съдържаните в КХК естроген и прогестин увреждат развитието на плода, ако случайно възникне бременност по време на прием на КХК (вж. точка 4.3).

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

#### Кърмене

Малки количества контрацептивни стероиди и/или метаболити са установени в млякото на кърмачки и има данни за малко на брой нежелани реакции, наблюдавани при кърмачета, включително жълтеница и уголемяване на гърдите.



По принцип не се препоръчва употреба на КХК, докато майката не отбие напълно кърмачето.

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

Не са известни.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

##### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

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

За повече информация за сериозните нежелани лекарствени реакции при употреба на КХК вж. точка 4.4. В точка 4.4 също ще намерите информация за липидни нарушения, заболявания на жлъчния мехур, рак на гърдата. Най-често съобщаваните (>1/10) нежелани събития в изпитвания във фаза III и при наблюдения на приема на Милигест след разрешаване за употреба са главоболие, включително мигрена и пробивно кървене/зацапване.

Употребата на КХК е свързана с повишен риск от:

- цервикална интраепителна неоплазия и рак на шийката на матката
- диагностициране на рак на гърдата

Доброкачествени чернодробни тумори (например фокална нодуларна хиперплазия, аденом на черния дроб) и други нежелани събития, наблюдавани при жени, които приемат Милигест:

| Системо-органен клас          | Честота на нежеланите събития |                                      |                               |   |
|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|---|
|                               | Много чести<br>>1/10          | Чести<br>>1/100 до<br><1/10          | Нечести<br>≥1/1 000 до <1/100 | Редки<br>>1/10 000 до<br><1/1 000   |
| Инфекции и инфестации         |                               | Вагинит,<br>включително<br>кандидоза |                               |   |
| Нарушения на имунната система |                               |                                      |                               | Анафилактични/<br>анафилктоидни<br>реакции,<br>включително<br>много редки<br>случаи на<br>уртикария и<br>ангиоедем и<br>редки реакции |



|  |                                 |   |   |   |
|--|---------------------------------|---|---|---|
|  |                                 |   |   | със симптоми, свързани с дихателната система и кръвообращението |
| Нарушения на метаболизма и храненето               |                                 |   | Промяна в апетита (повишаване или намаляване)                               | Глюкозна непоносимост   |
| Психични нарушения                                 |                                 | Промени в настроението, включително депресия, промяна в либидото    |   |   |
| Нарушения на нервната система                      | Главоболие, включително мигрена | Нервност; Замайност   |   | Удар, преходна исхемична атака                                  |
| Нарушения на очите                                 |                                 |   |   | Непоносимост към контактни лещи                                 |
| Сърдечни нарушения                                 |                                 |   |   | Инфаркт на миокарда   |
| Съдови нарушения                                   |                                 |   |   | Артериална тромбоемболия, венозна тромбоемболия                 |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения     |                                 |   |   | Белодробна емболия  |
| Стомашно-чревни нарушения                          |                                 | Гадене, повръщане, коремни болки                                    | Коремни спазми, подуване на корема  |   |
| Хепатобилиарни нарушения                           |                                 |   |   | Холестатична жълтерница   |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан             |                                 | Акне  | Обрив, хлоазма (мелазма), която може да остане трайна, хирзутизъм, алопеция | Еритема нодозум   |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | Пробивно кървене/зацапване      | Болки или напрежение в гърдите, уголемяване на гърдите, секречия от |   |   |



|  |  |   |   |  |
|--|--|---|---|--|
|  |  | гърдите, дисменорея, промяна в менструалното течение, промяна в секретията или ектропия на шийката на матката, аменорея |   |  |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение |  | Задържане на течности/оток  |   |  |
| Изследвания                                      |  | Промяна в телесното тегло (повишаване или понижаване)   | Повишаване на артериалното налягане, промяна в серумните нива на липидите, включително хипертриглицеридемия | Понижаване на фолиевите нива в серума (фолиевите нива в серума може да бъдат потиснати от лечението с КХК. |

Следните нежелани събития са класифицирани като много редки нежелани събития (<1/10 000):

- обостряне на системен лупус еритематодес
- обостряне на порфирия
- обостряне на хорей
- неврит на зрителния нерв (невритът на зрителния нерв може да доведе до частична или пълна загуба на зрение)
- влошаване на варикозни вени
- ретинална тромбоза
- панкреатит
- исхемичен колит
- чернодробен аденом
- хепатоцелуларен карцином
- доброкачествен чернодробен тумор, фокална нодуларна хиперплазия
- заболяване на жлъчния мехур, включително жлъчни камъни (КХК могат да влошат съществуващо заболяване на жлъчния мехур и могат да ускорят развитието на това заболяване при жени без предходна симптоматика)
- еритема мултиформе
- хемолитичен уремичен синдром

Честотата на следните нежелани лекарствени реакции не е известна: хепатоцелуларно нарушение (например хепатит, нарушена чернодробна функция). Възпалителна болест на червата (болест на Crohn или улцерозен колит).



### Взаимодействия

Пробивно кървене/зацапване и/или неуспешна контрацепция могат да възникнат в резултат на взаимодействия на пероралните контрацептиви с други лекарствени продукти (ензимни индуктори) (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 Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## **4.9. Предозиране**

Симптомите на предозиране на перорални контрацептиви при възрастни и деца включват гадене, повръщане, напрежение в гърдите, замаяност, коремни болки, сънливост/умора; при жените може да се наблюдава отпадно кървене. Няма конкретен антидот, и ако се наложи допълнителното лечение вследствие на предозирането, то трябва бъде въз основа на симптомите.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Хормонални контрацептиви за системна употреба, Прогестогени и естрогени, секвентни препарати, АТС код: G03AB06

Тази комбинация от естроген и прогестерон осъществява действието си посредством инхибиране на овулацията чрез потискане на рязкото повишаване на нивото на лутеинизиращия хормон в средата на цикъла, съгъстяване на цервикалната слуз, за да служи като бариера за сперматозоидите и правейки ендометриума неподатлив за имплантация.

### **5.2. Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция

Гестоден се абсорбира напълно и максималната концентрация на активното вещество се достига след около един час. Той има пълна бионаличност след перорално приложение.

#### Разпределение

В крайната фаза времето на плазмен полуживот на активното вещество е 10-15 часа след еднократно прилагане и около 18 часа след многократно прилагане.

#### Биотрансформация

Гестоден се метаболизира чрез процес на редукция, хидроксилиране и D-хомоанириране. Елиминирането (50% посредством бъбреците) се осъществява за около 24 часа полуживот.



Ако изобщо се екскретира някакво количество чрез бъбреците, то е по-малко от 1% от приложената доза под формата на невидоизменено активно вещество.

#### Елиминиране

Фармакокинетиката на етинилестрадиол е описана в множество публикувани изпитвания. След перорално приложение около 10-20% от дозата се екскретира чрез урината под формата на свободен или конюгиран етинилестрадиол. Идентифицирани като метаболити на етинилестрадиол са: D-хомоестрадиол-17, 2-метоксиетинилестрадиол, 2-хидрокси-3 метилетер на етинилестрадиол и 3 бета-D-глюкуронид.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Проведени са изпитвания на токсичността при животни по отделно на двете съставки на лекарствения продукт - етинилестрадиол и гестоден - и на тяхната комбинация, с цел оценка на риска при хората.

Изпитвания за остра токсичност не показват риск от остри нежелани лекарствени реакции в случай на неволно приемане на доза, надвишаваща многократно дневната доза.

В изпитвания на общата поносимост при многократно прилагане не са наблюдавани нежелани реакции, които да показват неочакван риск за хората.

Продължителни изпитвания на токсичността при многократно прилагане за оценка на евентуално канцерогенно действие не показват канцерогенни свойства при терапевтична употреба на лекарствения продукт при хора. Въпреки това трябва да се има предвид, че половите стероиди могат да стимулират растежа на някои хормонозависими тъкани и тумори.

Изпитвания на ембриотоксичността и тератогенността на етинилестрадиол и оценка на влиянието на комбинирания лекарствен продукт върху фертилността при животни, развитието на плода, лактацията и репродуктивната функция на поколението, не показват риск от нежелани лекарствени реакции при прилагане на препоръчителната доза на лекарствения продукт при хора. В случай на неволна употреба в началото на бременността, приемът трябва да се преустанови незабавно.

Изпитвания *in vitro* и *in vivo* с етинилестрадиол и гестоден не са показали мутагенни ефекти.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

#### Светло оранжеви, Фаза I, обвити таблетки:

Натриево-калциев едетат, магнезиев стеарат, силициев диоксид, колоиден безводен, повидон, царевично нишесте, лактоза монохидрат (37,18 mg), жълт железен оксид (E172), титанов диоксид (E171), макрогол 6000, талк, калциев карбонат, захароза.



Бели, Фаза II. обвити таблетки:

Натриево-калциев едетат, магнезиев стеарат, силициев диоксид, колоиден безводен повидон, царевично нишесте, лактоза-монохидрат (37,15 mg), титанов диоксид (E171), макрогол 6000, талк, калциев карбонат, захароза.

Светло зелени, Фаза III. обвити таблетки:

Натриево-калциев едетат, магнезиев стеарат, силициев диоксид, колоиден безводен, повидон, царевично нишесте, лактоза монохидрат (37,13 mg), Сеписперс АС 3199 зелен (оцветяващи компоненти: индигокармин Е 132, жълт квинолин Е 104, титанов диоксид Е 171), титанов диоксид Е171, макрогол 6000, талк, калциев карбонат, захароза.

**6.2. Несъвместимости**

Неприложимо.

**6.3. Срок на годност**

24 месеца

**6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

**6.5. Вид и съдържание на опаковката**

21 обвити таблетки (6 Фаза I. + 5 Фаза II. + 10 Фаза III.) са опаковани в безцветен, прозрачен PVC/PVDC//Al блистер, PET/Al/LDPE торбичка и картонена кутия.

3 x 21 обвити таблетки (6 Фаза I. + 5 Фаза II. + 10 Фаза III.) са опаковани в безцветни, прозрачни PVC/PVDC//Al блистери, PET/Al/LDPE торбички и картонена кутия.

**6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gedeon Richter Plc.  
1103 Budapest, Gyömrői út 19-21., Унгария

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20060831



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

Дата на първо разрешаване: 29 декември 2006

**10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) ОБРАБОТКА НА ТЕКСТА**

