

09.11.2006

RGD: 65844/EN/1

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА
ПРОДУКТА**

Milligest coated tablets

Милигест обвити таблетки

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MILLIGEST coated tablets
МИЛИГЕСТ обвити таблетки

2. КАЧЕСТЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Светло оранжеви, Фаза I, обвити таблетки:

Всяка таблетка съдържа 0.03 mg ethinylestradiol и 0.05 mg gestodene.

Бели, Фаза II, обвити таблетки:

Всяка таблетка съдържа 0.04 mg ethinylestradiol и 0.07 mg gestodene.

Светло зелени, Фаза III, обвити таблетки:

Всяка таблетка съдържа 0.03 mg ethinylestradiol и 0.10 mg gestodene.

За помощните вещества, виж раздел 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.

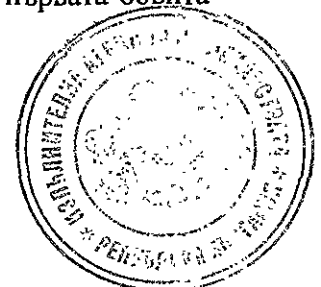
4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1. Терапевтични показания**

Перорална контрацепция.

4.2. Дозировка и начин на приложение

По лекарско предписание.

4.2.1 Приема се по една таблетка дневно (за предпочитане по едно и също време на деня) в продължение на 21 последователни дни. Приемът на следващите 21 таблетки трябва да започне след 7-дневна пауза, през която таблетки не се приемат (напр. 4 седмици след приемане на първата обвита



таблетка), на същия ден от седмицата. По време на 7-дневната пауза, през която не се приемат таблетки настъпва отпадно кървене.

4.2.2 Първи терапевтичен цикъл

Приемът на първата обвита таблетка Милигест трябва да започне на първия ден от менструалния цикъл.

Преминаване от друг комбиниран перорален контрацептив

Първата обвита таблетка Милигест трябва да бъде приета на първия ден от отпадното кървене, което настъпва след приемане на последната таблетка от блистера на предишния приет перорален контрацептив.

Замяна на контрацептив, съдържащ само гестаген (мини-таблетки, инжекционен, импланти)

От мини-таблетки може да се премине към Милигест на който и да е ден от менструалния цикъл (от импланти - на следващия ден след отстраняването, от инжекционен - в деня, когато трябва да се постави следващата инжекция). В тези случаи през първите 7 дни от приема на таблетките е необходимо да се приложат допълнителни контрацептивни мерки.

Приложение след аборт в първия триместър

След аборт в първото тримесечие на бременността оралната контрацепция може да започне веднага. Не е необходимо прилагането на допълнителен метод на контрацепция.

Приложение след раждане или след аборт във втория триместър

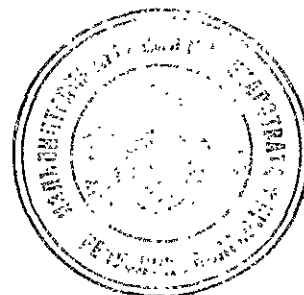
За употребата по време на кърмене - виж раздел. 4.6.

Приемът на Милигест обвити таблетки може да започне 28 дни след раждане или след прекаран аборт във второто тримесечие. През първите 7 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.

Пропусната таблетка

В случай, че е пропусната таблетка, тя трябва да се приеме възможно най-скоро и ако това стане до 12 часа след обичайното време на приема, контрацептивният ефект не намалява и не се налага да се прилага допълнителен контрацептивен метод. Следващите таблетки трябва да се приемат в обичайното време.

Ако закъснението **превишава 12 часа**, контрацептивният ефект може да намалее. В този случай пропуснатата таблетка(и) се оставя в опаковката и



употребата на Милигест трябва да продължи както е предписано. През следващите 7 дни трябва да се прилага допълнителен контрацептивен метод. При пропусната таблетка(и) през последните седем дни от приема на Милигест, последващият интервал, в който не се приемат таблетки трябва да бъде игнориран и приемът на следващата опаковка трябва да започне в деня след приемане на последната таблетка от предишната опаковка. В този случай не трябва да се очаква поява на отпадно кървене до края на втората опаковка, но е възможна появата на зацапване и пробивно кървене.

Ако не се появи отпадно кървене след привършване на втората опаковка, трябва да се изключи евентуално настъпила бременност, преди да се продължи контрацепцията с Милигест.

4.2.3 Повръщане/диария

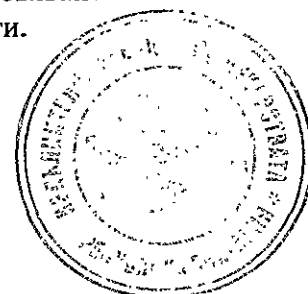
Ако се появи повръщане до 3-4 часа след прилагане на таблетката е възможно активните съставки да не се резорбират напълно. Диарията има същия ефект, тъй като повишава чревния мотилитет. В тези случаи трябва да се приложат мерките, както при пропусната таблетка.

Ако жената не желае да променя обичайния прием на таблетките, трябва да вземе необходимата допълнителна таблетка(и) от друга нова опаковка.

4.3. Противопоказания

Комбинираните перорални контрацептивни средства не трябва да се приемат при наличие на някое от изброените по-долу състояния:

- Наличие или анамнеза за венозна тромбоза (напр. тромбоза на дълбоките вени, белодробен емболизъм).
- Наличие или анамнеза за артериална тромбоза (напр. цереброваскуларни епизоди) или нейните продромални състояния (напр. ангина пекторис, транзиторни исхемични атаки).
- Наличие на няколко или сериозни рискови фактори за артериална тромбоза, включително
 - захарен диабет със съдови усложнения;
 - тежка или неконтролирана хипертония;
 - тежка дислипотеинемия
- Наследствени или придобити биохимични нарушения потенциално свързани с повишена податливост към венозна или артериална тромбоза – напр. APC-резистентност, антитромбин III недостиг, протеин С и S дефицит, хиперхомоцистеинемия, антифосфолипидни антитела (антикардиолипин антитела, лупусни антикоагуланти).
- При съмнение за бременност
- Наличие или анамнеза за чернодробно увреждане – до възстановяване на чернодробните функционални показатели до нормалните стойности.



- Наличие или анамнеза за чернодробни тумори (доброкачествени или злокачествени).
- Известна или подозирана, както и анамнеза за малигнизация на гърдата.
- Известни или подозирани, както и анамнеза за полово хормонално зависими малигнизации.
- Вагинални кръвотечения с неизяснен произход.
- Анамнестични данни за мигрена с локален неврологичен дефицит.
- Анамнестични данни за гестационен херпес.
- Свърхчувствителност към активните съставки или към някои от помощните вещества.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Медицински преглед

Преди започване или при подновяване, а така също и по време на приемане на Милигест, е необходимо извършването на редовен медицински преглед. Това включва - получаване на подробни данни (също данни за роднини по пряка линия), извършване на пълен гинекологичен преглед с оценка на гърдите и коремните органи, измерване на кръвното налягане, взимане на цитонамазка и провеждане на съответните лабораторни изследвания. Наличието на евентуална бременност също трябва да бъде отхвърлена.

На пациентките трябва да се обърне внимание, че контрацептивните таблетки Милигест не осигуряват защита срещу заразяване с HIV инфекция (СПИН) и други сексуално-трансмисивни заболявания.

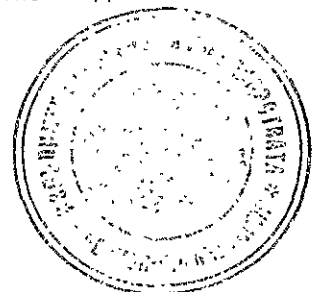
1. Циркулаторни смущения

Венозна и артериална тромбоза и тромбоемболизъм

В няколко епидемиологични проучвания е установена предполагаема връзка между употребата на комбинирани перорални контрацептиви и повишения риск от артериални и венозни тромбоемболични заболявания като миокарден инфаркт, цереброваскуларни заболявания (исхемичен и хеморагичен инсулт), дълбоки венозни тромбози и белодробен емболизъм.

Прилагането на който и да е комбиниран перорален контрацептив, носи повишен риск от венозна и артериална тромбоза, както и тромбоемболизъм, в сравнение с неприлагането.

Комбинираната орална контрацепция (КОК) е свързана с повишен риск за венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) в сравнение с неприлагането на такава. Най-значително повишаване на риска се наблюдава по време на първата година след прилагането на комбинирана орална контрацепция (КОК).



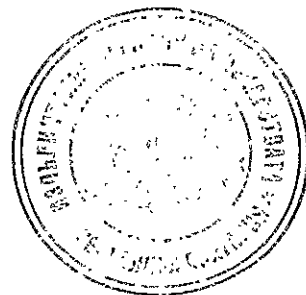
По-долу изброените фактори повишават риска от развитие на артериални и венозни усложнения:

- По-голямата възраст;
- тютюнопушене (интензивното тютюнопушене и напредналата възраст са свързани с повишен риск – особено при жени над 35-годишна възраст; в тези случаи се препоръчва спиране на тютюнопушенето);
- наличие на фамилно предразположение (напр. тромбоемболизъм при братя и сестри, или родители в млада възраст); в случай, че има подозрение за наследствена обремененост, трябва да се извърши консултация от специалист преди предписването на контрацептиви;
- диабет;
- системен лупус еритематозус;
- затлъстяване ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$);
- дислиппротеинемия;
- хипертония;
- клапна болест на сърцето;
- предсърдно трептене;
- Продължителна имобилизация, големи хирургични операции, операции на краката или тежка травма. (Тъй като рискът от развитие на тромбоемболизъм е особено висок в следоперативния период, препоръчително е употребата на комбинирани перорални контрацептиви да бъде прекратена 4 седмици преди определената дата за планова операция. Приемът на перорални контрацептиви може да се възобнови 2 седмици след пълното раздвижване).

Контрацепцията с Милигест трябва да се спре незабавно при появата на някои от следните симптоми (подсказващи тромбоза): болка в гръдния кош (ирадираща към лявата ръка), необичайна болка в краката, отоци на долните крайници, пронизваща болка при вдишване или кашляне, поява на кървави храчки.

По-долу изброените наследствени или придобити биохимични нарушения показват повишено предразположение към венозна или артериална тромбоза: устойчивост към активиран С-протеин (APC), хиперхомоцистеинемия, дефицит на антитромбин-III, на протеин С и S, наличие на антифосфолипидни антитела (антикардиолипидни антитела, лупус антикоагулант).

Артериално налягане



Наблюдава се повишаване на артериалното налягане при употреба на перорални контрацептиви; с по-висока честота при пациентки от по-високата възрастова група и при продължително приложение на КОК.

Хипертонията е по-често срещана при жени приемащи перорални контрацептиви с по-високо хормонално съдържание.

Оралната контрацепция не се препоръчва при жени с анамнестични данни за хипертония или свързаните с нея усложнения, както и при бъбречни заболявания. Ако въпреки това, КОК бъде предпочетена, необходимо е внимателно мониториране и, ако се установи покачване стойностите на кръвното налягане, оралната контрацепция трябва да бъде преустановена.

При по-голямата част от жените, кръвното налягане се възвръща до нормалните стойности след спиране на оралната контрацепция. Предшестващата употреба на КОК не повлиява риска за придобита хипертония впоследствие.

2. Тумори

Многобройни проучвания дават данни за риск от рак на яйчниците, ендометриума, цервикса и гърдата при жени използващи комбинирани перорални контрацептиви.

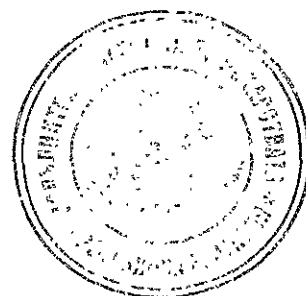
При някои проучвания е установен повишен риск от развитие на рак на цервикса при продължителна употреба на перорални контрацептиви, но резултатите са противоречиви. Патогенезата на рака на цервикса се свързва също и с други фактори (напр. човешкия папилома вирус).

Мета-анализ на 54 епидемиологични проучвания показва повишен относителен риск ($RR=1.24$) за развитие на рак на гърдата при жени използващи орална контрацепция продължително време. Повишеният риск постепенно намалява през последващите 10 години след преустановяване на употребата. Причинна взаимовръзка не може да се установи. При жените, които употребяват ОК, ракът на гърдата се диагностицира в по-ранен стадий в сравнение с неприлагащите.

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

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

3. Други нарушения



Тромбоза на съдовете на ретината може да се появи в редки случаи при употреба на орална контрацепция. Приемът на Милигест трябва да се прекрати, ако настъпи частична или пълна загуба на зрението, екзофталм или диплопия, едем на папилата, или съдови увреждания на ретината.

Според по-стари проучвания, терапията с естроген-съдържащи продукти и перорални контрацептиви, е свързана с доживотен повишен относителен риск от развитие на билиарна литиаза. Въпреки това, данните от най-новите проучвания показват само минимален риск за употребяващите перорални контрацептиви с ниско хормонално съдържание.

Поява или влошаване на мигрена, или настъпване на необичайно силно, периодично или постоянно главоболие, налага незабавно спиране на контрацепцията с Милигест.

Приемът на Милигест трябва да се преустанови незабавно при поява на генерализирани обриви, конвулсии, тромбози, инфаркт на миокарда, мозъчен инсулт, белодробен емболизъм, хипертония, жълтеница, бременност. В тези случаи трябва да се използват други контрацептивни средства.

Ефект върху въглехидратния и мастния метаболизъм

При употребата на орална контрацепция може да настъпи нарушен въглехидратен толеранс. Поради това жените, страдащи от диабет, които прилагат орална контрацепция, трябва да се наблюдават много внимателно.

Има съобщения за редки случаи на хипертриглицеридемия. Голям брой прогестини понижават нивото на HDL-холестерола, докато естрогена го повишава. Поради това нетният ефект на пероралните контрацептиви върху мастния метаболизъм зависи от съотношението между дозите на естрогена и прогестина, а така също и от вида и количеството прогестин.

При жени с хиперлипидемия, които използват орална контрацепция, е необходим внимателен контрол.

При пациентки с фамилна хиперлипидемия, употребата на естрогенсъдържащи контрацептиви е потенциално свързана със значително повишаване серумното ниво на триглицеридите, което може да доведе до панкреатит.

Нарушения на кръвенето

Оралната контрацепция може да бъде свързана с неправилни кръвотечения (зацапване или пробивно кървене), особено през първите три месеца.

Въпреки това, ако неправилното кръвотечение персистира или се появи след приключване на редовен месечен цикъл, трябва да се прецени наличието на не-хормонална етиология и е необходимо да се направи обстоен гинекологичен преглед за изключване на злокачествен процес или



бременност. След изключване на евентуална не-хормонална причина може да се препоръча смяна с друг контрацептивен медикамент.

В редки случаи е възможно отпадно кървене изобщо да не се появи през паузата. Ако преди това, продуктът не е бил приет в съответствие с инструкциите за правилно използване и отпадно кървене не настъпи след края на следващата опаковка, евентуална бременност трябва да бъде изключена преди оралната контрацепция да продължи.

Състояния изискващи повишено внимание

1. Чернодробна функция

При остра или хронична чернодробна недостатъчност, употребата на Милигест трябва да се преустанови до нормализирането на чернодробната функция. С влошаването на чернодробната функция може да се наруши хормоналният метаболизъм.

2. Афективни нарушения

При поява на депресия по време на употреба на перорални контрацептиви препоръчва се преустановяване приема на Милигест и преминаване към друг метод на контрацепция; необходимо е да се определи дали промените в настроението са свързани с употребата на перорална контрацепция. Ако съществуват данни за прекарана депресия се налага точно мониториране и ако симптомите на депресията се възобновят, употребата на Милигест трябва да се преустанови.

3. Фолиевы нива

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

4. Други

В допълнение към по-горе изброените състояния, повишено внимание се изисква при наличие на отосклероза, мултипла склероза, епилепсия, хорей минор, интермитентна порфирия, тетания, бъбречна недостатъчност, затлъстяване, системен лупус еритематозус, маточна миома, жлъчни камъни, диабет, бъбречни заболявания, астма, носене на контактни лещи.

Понякога може да възникне кафеникава пигментация по кожата на лицето, която да се окаже необратима; рискът от влошаване може да бъде намален чрез избягване на прекомерното излагане на слънчева светлина.

Милигест съдържа лактоза и захароза. Пациентите с редки вродени заболявания като галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност на



Ларр, глюкозо-галактозна малабсорбция или фруктозна непоносимост не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Взаимодействието между етинилестрадиол и едновременно приети с него лекарствени средства може да се прояви с повишаване или понижаване плазменото ниво на етинилестрадиол.

Понижаването на плазменото ниво на етинилестрадиол може да доведе до засилване на пробивното кървене и менструалните разстройства, а понякога също и да намали контрацептивния ефект на Милигест. Поради това, в случаите когато се приема едновременно с лекарствени средства потенциално понижавачи плазменото ниво на етинилестрадиол, се препоръчва използването на не-хормонален метод на контрацепция (напр. кондоми, спермициди) – като допълнение към Милигест. Това е необходимо през времето на едновременното прилагане на лекарствата и по време на последващия 7-дневен период след спиране на приема. Жени лекувани с рифампицин трябва да използват допълнителен метод на контрацепция за 28-те дни след прекратяване на съвместната им употреба.

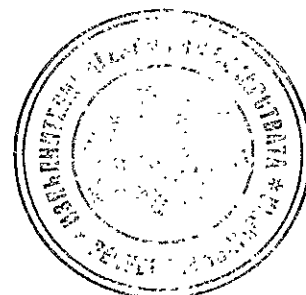
По-долу изброените взаимодействия водят до понижаване на серумното ниво (контрацептивния ефект):

- Рифампицин, барбитурати, фенилбутазон, фенитоин, гризеофулвин, топирамат, ампицилин, тетрациклини.
- Билковото лекарство жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) не трябва да се приема едновременно с Милигест, тъй като това би могло да намали контрацептивния ефект. Това взаимодействие се дължи на ензим-индуциращата способност на екстракта на *Hypericum*, който продължава 2 седмици след преустановяване на употребата му.
- Едновременното приложение на ритонавир намалява средната AUC на етинилестрадиол с 41 процента. В съответствие с това, прилагането на контрацептив с по-високо съдържание на ЕЕ или използването на не-хормонален контрацептивен метод се препоръчва по време на лечение с ритонавир.

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 СYP3A4 изоензим в системата цитохром P450, напр. флуконазол и итраконазол.

Ефект на етинилестрадиол върху метаболизма на други лекарства



Етинилестрадиол може да повлияе метаболизма на други лекарства посредством инхибиране на чернодробните ензими, или като довежда до чернодробна конюгация на лекарството, особено глюкуронизация. Това взаимодействие може да доведе до повишаване или понижаване серумните нива на циклоспорин и теофилин.

Промяна в лабораторните показатели

Пероралните контрацептиви могат да повлияят някои лабораторни показатели, включително тези на чернодробната, щитовидната, адреналната и бъбречната функция; серумните нива на протеините и липопротеините; параметрите на въгледридратната обмяна, кръвната коагулация и фибринолизата. Наблюдавани са повишение на серумните мед, желязо и алкална фосфотаза. Въпреки тези промени, лабораторните стойности обикновено остават в нормални граници.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност: Наличието на бременност трябва да бъде изключено преди да се започне контрацепция с Милигест. Ако в хода на употребата настъпи бременност, оралната контрацепция трябва да се преустанови незабавно. Милигест е противопоказан по време на бременност.

Големи епидемиологични проучвания не са показали нито повишен риск от вродени дефекти при новородени от жени, които преди забременяването са използвали орална контрацепция, нито наличие на тератогенен ефект (особено, малформации засягащи сърцето и крайниците), когато пероралните контрацептиви са били приети по невнимание през ранната бременност.

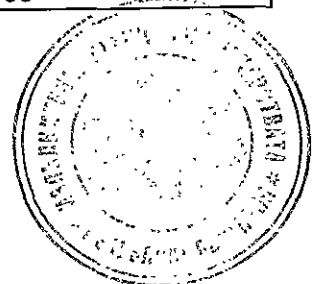
Кърмене: Пероралните контрацептиви не се препоръчват по време на кърмене, тъй като употребата им може да намали количеството и да промени състава на майчиното мляко. Малки количества от активните съставки се екскретират в кърмата.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Милигест няма неблагоприятно влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

<i>Инфекции и заразяване</i>	Вагинална кандидоза
<i>Доброкачествени, злокачествени и</i>	Аденом на черния дроб



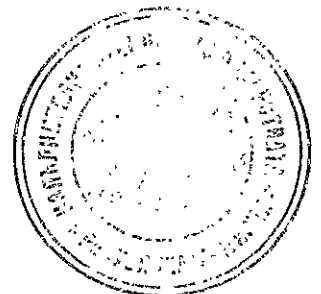
<i>неустановени неоплазми (включително кисти и полипи)</i>	
<i>Психични разстройства</i>	Депресивно настроение
<i>Смущения на нервната система</i>	Главоболие
<i>Зрителни смущения</i>	Неудобство при използване на контактни лещи
<i>Сърдечно-съдови заболявания</i>	Тромбоемболизъм
<i>Гастроинтестинални смущения</i>	Гадене Повръщане Диария
<i>Чернодробно-жлъчни смущения</i>	Заболяване на жлъчния мехур Хепатит Жълтеница
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Кожни обриви Хлоазма Алопеция
<i>Нарушения засягащи репродуктивната система и млечните жлези</i>	Напрежение в гърдите Понижено либидо Повишено либидо Влагалищен секрет Метрорагия Необичайно кървене
<i>Генерализирани разстройства и неразположения</i>	Неразположение Необичайна умора
<i>Изследвания</i>	Намален глюкозен толеранс Повишаване на теглото Понижаване на теглото Хипертриглицеридемия Хипергликемия Повишаване на кръвното налягане

4.9. Предозиране

Употребата на високи дози перорални контрацептиви не е свързана с тежки усложнения.

Потенциални прояви на предозирането включват гадене и повръщане, както и слабо изразено влагалищно кървене при по-млади момичета. Няма антидот; лечението трябва да бъде симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ



5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: G03A A10

Комбинираните перорални контрацептиви осъществяват действието си посредством инхибиране на гонадотропините. Първичният ефект е потискане на овулацията, но допълнителни фактори като промени в свойствата на цервикалната слуз (която представлява бариера за сперматозоидите) и ендометриума (който се оказва неподатлив за имплантация) също така допринасят за контрацептивния ефект.

5.2. Фармакокинетични свойства

Gestodene

Абсорбция: Орално приетият гестоден се абсорбира от гастроинтестиналния тракт бързо и почти напълно. Неговата бионаличност е висока (около 100%); максималната плазмена концентрация се достига след 30 минути и е 19 µg/l.

Разпределение: Гестоден се свързва със серумните албумини и със секс хормоносвързващия глобулин (СХСГ). Съотношението на свободните хормони е само 0.5 до 1 %; 75 до 87 процента от абсорбираното количество е специфично свързано със СХСГ. Повишаването на нивото на СХСГ (причинено от етинилестрадиол) повлиява серумните нива на гестоден, и това води до повишаване на СХСГ-свързаната фракция, заедно с намаляване на албумин-свързаната фракция. Доказаното количество на разпределение е 17 до 19 литра.

Метаболизъм: Гестоден се метаболизира напълно чрез известните пътища на стероидния метаболизъм.

Елиминиране: Клирънсът на гестоден е 0.01 l/час/kg.

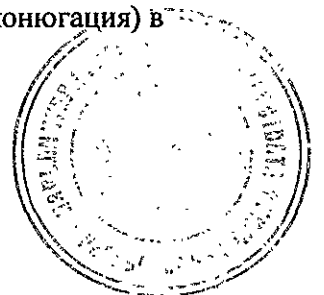
Понижаването на серумното ниво на гестоден следва хода на двуфазна крива; времето на полуживот на втората фаза е приблизително 20 до 22 часа. Единствено метаболитите се елиминират посредством урината и жлъчката (в съотношение 6 към 4). Времето на полуживот на метаболитите е приблизително 24 часа.

Ethinylestradiol (EE)

Абсорбция: Орално приетият ЕЕ се абсорбира бързо и почти напълно. Неговата бионаличност е само 38 до 48 %, поради предсистемна конюгация и first pass метаболизъм.

Разпределение: ЕЕ е здраво, но не селективно свързан със серумните албумини (приблизително 98.5%). ЕЕ предизвиква повишаване нивото на СХСГ. Доказаният обем на разпределение е средно 2 до 4 l/kg.

Метаболизъм: ЕЕ преминава през предсистемна конюгация във Фаза I метаболизъм в стените на чревния тракт и Фаза II метаболизъм (конюгация) в



черния дроб. Основните метаболити от Фаза I включват 2-ОН-ЕЕ и 2-methoxy-ЕЕ. Както нативният ЕЕ, така и метаболитите от Фаза I преминават през ентерохепаталната циркулация (като сулфати и конюгати с глюкурониди) и се екскретират чрез жлъчката.

Времето на полуживот е 26 ± 6.8 часа.

Елиминиране: Серумните нива на етинилестрадиол се понижават в две фази. Той се екскретира единствено във вид на метаболити посредством урината и жлъчката (в съотношение 2 към 3).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Проучвания оценяващи системната поносимост с повтарящи се дози не са показали наличие на ефекти, които да означават неочакван риск при терапевтична употреба при хора.

Продължителни проучвания на токсичността не са показали наличие на онкогенно действие. Въпреки това, известно е че половите стероиди могат да стимулират растежа на някои хормонозависими тумори.

Като доказателство, при експерименти с животни оценяващи ембриотоксичността и тератогенността на етинилестрадиол посредством оценка на фертилността, развитието на плода, лактацията и репродукцията, показват че при терапевтичната употреба на препоръчаните дози при хора не се очаква възникване на вредни ефекти.

Понякога Милигест може да бъде приложен по невнимание през ранния стадий на бременността. Ако това се случи, неговата употреба трябва да се прекрати незабавно.

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

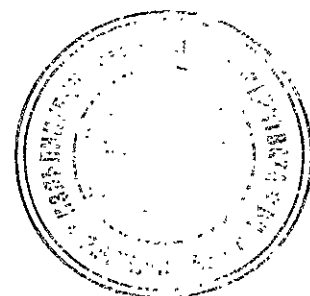
6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Светло оранжеви, Фаза I, обвити таблетки:

Sodium calcium edetate, magnesium stearate, silica colloidal anhydrous, povidone, maize starch, lactose monohydrate (37.18 mg), yellow iron oxide (E172), titan dioxide (E171), macrogol 6000, talc, calcium carbonate, sucrose.

Бели, Фаза II, обвити таблетки:



Sodium calcium edetate, magnesium stearate, silica colloidal anhydrous, povidone, maize starch, lactose monohydrate (37.15 mg), titan dioxide (E171), macrogol 6000, talc, calcium carbonate, sucrose.

Светло зелени, Фаза III. обвити таблетки:

Sodium calcium edetate, magnesium stearate, silica colloidal anhydrous, povidone, maize starch, lactose monohydrate (37.13 mg), Sepisperse AS 3199 green (dye components: indigocarmine E 132, quinoline yellow E 104, titan dioxide (E171) titan dioxide (E171), macrogol 6000, talc, calcium carbonate, sucrose

6.2. Несъвместимости

Няма налични

6.3. Срок на годност

24 месеца

6.4. Специални препоръки за съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5. Данни за 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.

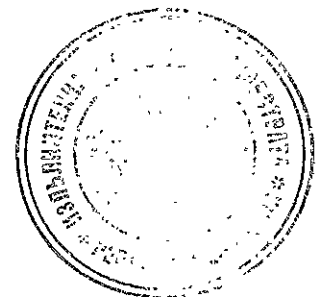
3 x 21 обвити таблетки (6 Фаза I. + 5 Фаза II. + 10 Фаза III.) са опаковани в безцветни, прозрачни PVC/PVDC//Al блистери, PET/Al/LDPE торбички и картонена кутия.

6.6. Препоръки при употреба/манипулиране

Няма специални изисквания.
По лекарско предписание.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Ltd.
1103 Budapest, Gyömrői út 19-21., Hungary



8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

-

9. ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

-

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) ОБРАБОТКА НА ТЕКСТА

9 ноември 2006

