

05.04

| | | |
|--|----------|-----------------|
| МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО | | |
| Приложение към разрешение за употреба № 9604/20.08.04 | | |
| 660 | 13.07.04 | <i>M. D. J.</i> |

RGD: 56350/E/1
20.05.2004

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА
НА ПРОДУКТА**

**PAUSOGEST
film-coated tablets**

**ПАУЗОГЕСТ
филмирани таблетки**



1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PAUSOGEST film-coated tablets
ПАУЗОГЕСТ филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

| | |
|--------------------------------------|------------------------|
| Estradiol hemihydrate (Estradiol) | 2.070 mg (2.000) mg |
| Norethisterone acetate | 1.000 mg |

За помощните вещества, виж 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Паузогест е показан за лечение на симптомите на естрогенен дефицит.

Второ средство на избор за профилактика на остеопороза при жени в менопауза, изложени на висок риск от фрактури. Хормонозаместителната терапия (ХЗТ) остава средство на избор при жени, които имат непоносимост или противопоказания за други лекарства, утвърдени за профилактика на остеопороза, както и при медицински доказана липса на ефект от друго лечение.

Паузогест се прилага при постменопаузални жени с интактна матка. При перименопаузални жени, лекувани с Паузогест, честотата на вагиналните кръвотечения е неприемливо висока, ето защо терапията трябва да започне не по-рано от една година след последната редовна менструация.

4.2. Дозировка и начин на приложение

4.2.1 Дозировка

Възрастни: Менопаузални симптоми и профилактика на остеопороза.

Паузогест е комбиниран продукт за непрекъсната хормонозаместителна терапия. Паузогест се приема перорално, без да се сдъвква, по една филмирана таблетка дневно без прекъсване, за предпочитане по едно и също време на деня.

Профилактика на остеопороза: Установено е, че хормоналната заместителна терапия (ХЗТ) е ефективна за профилактика на остеопороза, особено ако е започната скоро след менопаузата и се прилага в продължение на 5 години, а вероятно до 10 или повече години. В най-добрия случай лечението трябва



да започне възможно най-скоро след настъпване на менопаузата и непременно до 2 - 3 години след нея, но благоприятен ефект е възможно да се наблюдава дори ако лечението е започнато по-късно. Протекцията е толкова по-ефективна, колкото по-продължително е лечението. Засега данните за употреба над 10 години са ограничени. Преди да се продължи лечението за период над 5 до 10 години, е необходимо да се направи внимателна преценка на съотношението между риск и полза. За продължителна употреба - виж също "Предпазни мерки и предупреждения".

За лечение на симптомите на постменопаузата трябва да се прилага най-ниската ефективна доза. ХЗТ трябва да продължи само до тогава, докато ползата от облекчаване на тежките симптоми надвишава риска.

Ако е пропуснат приемът на една таблетка, тя трябва да бъде взета в рамките на 12 часа след обичайното време на прием. В противен случай таблетката трябва да се изхвърли и на другия ден да се вземе следващата таблетка. Ако се пропусне таблетка, се увеличава вероятността от поява на пробивно кръвотечение или зацапване.

Приложение в педиатрията: Не се прилага при деца.

Приложение при пациентки в старческа възраст: Няма специални изисквания за дозата.

4.2.2 Начин на приложение

При жени, които преди това не са приемали ХЗТ, лечението може да започне на който и да е подходящ ден. Пациентките, които преминават от друг цикличен или секвентен продукт за непрекъснато приложение, трябва да завършат целия цикъл на опаковката и да започнат лечението в края на очакваното кървене. Пациентките, които преминават от непрекъснатата комбинирана терапия, могат да започнат терапията по всяко време, ако е установена аменорея или в противен случай, да започнат на първия ден от кървенето.

Тъй като прогестагените се прилагат само за протектиране срещу хиперпластични промени на ендометриума, пациентки след хистеректомия трябва да се лекуват само с естрогенсъдържащи продукти.

4.3. Противопоказания

- Доказана или подозирана бременност или кърмене.
- Доказан, прекаран в миналото или подозиран рак на гърдата.
- Доказана или подозирана естроген-зависима неоплазия, напр. карцином на ендометриума.
- Вагинално кървене с неизяснен произход.
- Нелекувана ендометриална хиперплазия.
- Предшестващ идиопатичен или настоящ венозен тромбоемболизъм (напр. дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм).



- Активно или прекарано наскоро артериално тромбоемболично заболяване (напр. ангина пекторис, инфаркт на миокарда, както и анамнестични данни за миокарден инфаркт и мозъчен инсулт).
- Остро или хронично заболяване на черния дроб, или данни в анамнезата за чернодробно заболяване, при което резултатите от чернодробните проби не са се възвърнали към нормалните стойности.
- Свъръхчувствителност към някои от съставките.
- Порфирия.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Медицински преглед/проследяване

Преди започване на терапия с Паузогест трябва да се снесе пълна лична и фамилна анамнеза. Необходимо е да се проведе медицински преглед (включително на таза и гърдите), като при това водещи трябва да бъдат противопоказанията и предупрежденията при употреба. По време на лечението се препоръчват периодични прегледи с честота и параметри, адаптирани към индивидуалните пациентки. На жените се препоръчва да съобщават на лекаря или сестрата всяка промяна в статуса на гърдите. Изследвания, включително мамография, трябва да се провеждат съобразно приетите скринингови клинични практики, в съответствие с индивидуалните клинични показания. През цялото време на лечение на жените с ХЗТ е необходимо да се извършва внимателна преценка за рисковете и ползите от терапията.

Условия, които изискват наблюдение:

Ако някои от по-долу изброените условия са налице, настъпили са в миналото и/или са се усложнили по време на бременност или предшествашо хормонално лечение, пациентката трябва да бъде внимателно наблюдавана. Трябва да се има предвид, че е възможно при лечение с Паузогест да настъпи повторна поява или усложняване, особено на следните състояния: лейомиома (маточни фиброми), ендометриоза, анамнестични данни за ендометриална хиперплазия (виж по-долу), анамнестични данни или рискови фактори за тромбоемболични заболявания (виж по-долу), хипертония, рискови фактори за естроген-зависими тумори, напр. наследственост по пряка линия за рак на гърдата, чернодробни заболявания (напр. аденом), захарен диабет с или без съдови изменения, холелитиаза, мигрена, тежко главоболие, системен лупус еритематодес, епилепсия, астма и отосклероза.

Ендометриална хиперплазия

Рискът от ендометриална хиперплазия и карцином се увеличава, когато естрогените се прилагат като самостоятелна терапия за продължителен период. Поради това, за намаляване на риска при нехистеректомирани жени е съществено естрогеновата терапия да се комбинира с прогестаген. През



първите месеци на лечението е възможна появата на пробивно кървене и зацапване. Ако в хода на терапията се появят пробивно кървене или зацапване, или продължават след спиране на терапията, трябва да се установи причината, като за целта може да се направи ендометриална биопсия за изключване на малигнен процес на ендометриума.

Рак на гърдата

Рандомизирани контролирани изпитвания и епидемиологични проучвания съобщават за повишен риск от рак на гърдата при жени, приемащи естрогени или естроген-гестагенни комбинации за ХЗТ в продължение на няколко години (виж раздел 4.8). Върховият риск нараства с продължителността на приемане на ХЗТ и изглежда се връща към изходно ниво в рамките на период от около пет години след спиране на терапията. Жените, приемащи естроген-гестагенна комбинирана ХЗТ, са имали подобен или възможно по-висок риск в сравнение с приемалите само естрогени. Епидемиологични проучвания показват, че рак на гърдата, диагностициран при жени, прилагащи понастоящем или прилагали доскоро ХЗТ, е по-малко вероятно да се разпространи извън гърдата, отколкото при жени, които не използват ХЗТ. При жените с рак на гърдата, развил се след ХЗТ, съществува тенденция за по-малко агресивни туморни характеристики в сравнение с жените с рак на гърдата, които не са получавали ХЗТ. Повишеният риск е установен предимно при жени с крехко или нормално телосложение. Въпреки че жените със затлъстяване имат повишен риск за развитие на рак на гърдата, ХЗТ не увеличава допълнително този риск.

Съобщенията за връзка между дълготрайното прилагане на ХЗТ и повишения риск от рак на гърдата може да се дължат на по-ранната диагноза, на действителния ефект от ХЗТ или на комбинацията от двете.

Венозен тромбоемболизъм

ХЗТ се свързва с по-висок относителен риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), а именно дълбока венозна тромбоза или белодробен емболизъм. Едно рандомизирано контролирано проучване и епидемиологични проучвания са установили два- до три пъти по-висок риск при приемащите ХЗТ в сравнение с неизползващите. За жени, които не прилагат ХЗТ, се предполага, че броят на случаите с ВТЕ за 5-годишен период ще бъде около 3 на 1000 жени на възраст 50–59 г. и 8 на 1000 жени на възраст между 60–69 години. Счита се, че при здрави жени, които приемат ХЗТ в продължение на 5 години, броят на допълнителните случаи на ВТЕ за 5-годишен период ще бъде между 2 и 6 (най-вероятно 4) на 1000 жени на възраст 50–59 години и между 5 и 15 (най-вероятно 9) на 1000 жени на възраст 60–69 години. Появата на такъв случай е по-вероятна през първата година от прилагането на ХЗТ, отколкото по-късно.

Общоприетите рискови фактори за ВТЕ включват лична или фамилна анамнеза, тежка форма на затлъстяване ($BM I > 30 \text{ kg/m}^2$) и системен лупус



еритематодес (СЛЕ). Няма консенсус по отношение на възможната роля на варикозните вени за ВТЕ.

Пациентки с анамнестични данни за ВТЕ или доказани тромботични състояния са с повишен риск от ВТЕ. ХЗТ може да увеличи този риск. Лична или фамилна анамнеза за тромбоемболизъм или скорошен спонтанен аборт трябва да се проучат за изключване на тромботично предразположение. Докато не се направи преценка на тромботичните фактори или не се започне антикоагулантна терапия, прилагането на ХЗТ при такива пациентки трябва да се счита противопоказано. При жени, които вече се лекуват с антикоагуланти, се изисква да се направи внимателна преценка на риска и ползата от прилагането на ХЗТ.

Рискът от ВТЕ може временно да нарасне при продължителна имобилизация, тежък травматизъм или голяма хирургична операция. Както при всички пациенти в постоперативен период, след оперативна интервенция трябва да се обърне особено внимание на профилактичните мерки за предотвратяване на ВТЕ. Когато се налага продължителна имобилизация след елективна хирургична намеса, особено при абдоминална или ортопедична хирургия на долните крайници, трябва да се обсъди по възможност временно спиране на ХЗТ 4 до 6 седмици преди операцията. Лечението не трябва да се възобновява, докато жената не е напълно раздвижена.

В случай, че ВТЕ възникне след започване на терапията, приемът на лекарството трябва да се преустанови. Пациентките трябва да бъдат предупредени да се обаждат незабавно на своя лекар, когато почувстват потенциален тромбоемболичен симптом (напр. болезнено подуване на крак, внезапна болка в гърдите, диспнея).

Коронарна болест

Няма доказателства от рандомизирани контролирани проучвания за кардиоваскуларна полза при непрекъснатата комбинирана терапия с конюгирани естрогени и МРА. Големи клинични проучвания показват възможен повишен риск от кардиоваскуларна смъртност през първата година от употребата и никаква полза след това. За други продукти за ХЗТ все още няма рандомизирани контролирани проучвания, изследващи благоприятния ефект по отношение на кардиоваскуларната заболяемост или смъртност. Поради това не може да се твърди със сигурност дали тези данни се отнасят и за другите продукти за хормонална заместителна терапия.

Инсулт

Едно голямо рандомизирано клинично проучване (WHI) установява, като вторичен резултат, повишен риск от инсулт при здрави жени по време на лечение с непрекъснатата комбинирана терапия с конюгирани естрогени и МРА. За жени, които не използват ХЗТ, се преценява, че броят на случаите от инсулт за 5-годишен период ще бъде около 3 на 1000 жени на възраст 50-59



години и 11 на 1000 жени на възраст 60–69 години. Счита се, че при жени, които използват конюгирани естрогени и МРА в продължение на 5 години, броят на допълнителните случаи ще бъде между 0 и 3 (най-вероятно 1) на 1000 при жени на възраст 50–59 години и между 1 и 9 (най-вероятно 4) на 1000 при жени на възраст 60–69 години. Не е известно дали нарастването на риска се отнася също и за други продукти за хормонална заместителна терапия.

Рак на яйчника

В някои епидемиологични проучвания продължителната употреба (най-малко 5–10 години) на хормонално заместване като самостоятелна терапия с естрогенсъдържащи продукти при хистеректомирани жени се свързва с повишен риск от рак на яйчника. Не е установено дали дълготрайното прилагане на комбинирана ХЗТ оказва различен риск, отколкото продукти, съдържащи само естрогени.

Други условия

Естрогените могат да предизвикат задръжка на течности и поради това пациентки със сърдечна или бъбречна дисфункция трябва да бъдат наблюдавани внимателно. Пациентки с терминална бъбречна недостатъчност трябва да бъдат строго наблюдавани, тъй като се очаква, че нивото на активните съставки на Паузогест в циркулацията се повишава.

Жените с установена преди началото на терапията хипертриглицеридемия трябва да бъдат проследявани с повишено внимание по време на естрогеново заместване или ХЗТ, тъй като са докладвани редки случаи на значително повишаване на плазмените триглицериди, водещо до панкреатит при естрогенова терапия на фона на това състояние.

С особено внимание трябва да се наблюдават симптомите на чернодробни заболявания (доброкачествен аденом на черния дроб), тъй като прилагането на ХЗТ може да увеличи риска или да влоши съществуващо заболяване.

Приемането на естрогени може да повлияе лабораторните резултати на някои ендокринни изследвания и чернодробните ензими. Естрогените повишават тиреосвързващия глобулин (ТСГ), което води до повишаване на общото ниво на тиреоидния хормон в циркулацията, измерено чрез белтъчносвързания йод (БСИ), нивата на Т4 (посредством колонен или радиоимунологичен метод) или нивата на Т3 (радиоимунологично). Т3 намалява, отразявайки повишения ТСГ. Концентрациите на свободните Т4 и Т3 остават непроменени. Възможно е да се повишат нивата в серума и на други свързващи глобулини - кортикоидсвързващ глобулин (КСГ), сексхормонсвързващ глобулин (СХСГ), което води съответно до повишаване на циркулиращите кортикостероиди и полови стероиди. Концентрациите на свободните или биологично активните хормони остават непроменени. Възможно е повишаването на други плазмени протеини (ангиотензин/ренин субстрат, алфа-1-антитрипсин, церулоплазмин).



Има съобщения за повишаване на риска от заболяване на жлъчния мехур (потвърдено хирургично) при жени, приемащи естрогени в постменопаузата.

Паузогест не е контрацептив и не осъществява ефект за възстановяване на фертилитета.

Причини за незабавно преустановяване на терапията

- поява на жълтеница или влошаване на чернодробната функция
- поява на нов пристъп на мигреноподобно главоболие
- значително повишаване на кръвното налягане
- бременност.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Възможно е ускоряване на метаболизма на естрогените и прогестагените при едновременно прилагане със субстанции, за които е известно, че индуцират ензимите, метаболизиращи лекарствата и особено ензимите цитохром P450, като антиконвулсанти (напр. фенобарбитал, фенитоин, карбамезапин) и антиинфекциозни лекарства (напр. рифампицин, рифабутин, невирапин, ефавиренц).

Ритонавир и нелфинавир, въпреки че са известни като силни инхибитори, напротив, показват индуциращи свойства, когато се прилагат едновременно със стероидни хормони. Растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (St John's wort, *Hypericum perforatum*), могат да индуцират метаболизма на естрогените и прогестагените.

Ускореният метаболизъм на естрогените и прогестагените клинично може да доведе до намаляване на ефекта и промени в профила на маточното кръвотечение. Като резултат от ефекта върху глюкозния толеранс може да се наложи промяна в необходимостта от орални антидиабетни лекарства или инсулин. Резултатите на някои лабораторни изследвания могат да се повлияят от естрогените, като тестовете на тиреоидната функция (виж раздел 4.4.) или на глюкозния толеранс.

4.6. Бременност и кърмене

Паузогест е противопоказан при доказана или подозирана бременност. Ако по време на терапията с Паузогест настъпи бременност, лечението трябва да се преустанови незабавно.

Естрогените могат да причинят увреждане на плода, когато се прилагат на бременна жена. Данни от ограничен брой бременности с прилагане на норетистерон показват неблагоприятни ефекти върху плода. При дози, повисоки от обичайно използваните в продуктите за ХЗТ, е наблюдавана маскулинизация на плодовете от женски пол. Резултатите от повечето съвременни епидемиологични проучвания на неумишлено излагане на плода на естроген-гестагенни комбинации не показват тератогенен фетотоксичен ефект.



Паузогест не е показан по време на лактация.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма съобщения за неблагоприятни ефекти върху способността за шофиране или работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

През първите няколко месеца на лечението може да се появи краткотрайно пробивно кръвотечение или зацапващо кървене. Възможна е преходна поява на напрежение в гърдите, рядко - подуване, главоболие, гадене и отоци.

Изброените по-долу нежелани лекарствени реакции може да се появят по време на лечение с комбинация от естрогени-гестагени. Данните за честотата на поява са получени от клинични изпитвания, проведени с подобен на Паузогест продукт за хормонозаместителна терапия.

| Органи и системи | Чести (>1/100) | Не чести (>1/1,000, <1/100) | Редки (>1/10,000, <1/1,000) |
|--|--|---|---|
| Инфекции и инвазии | | Вагинална кандидоза | |
| Пикочо-полова система | Маточно кървене Нарастване размера на маточна миома | | |
| Нарушения на нервната система | Главоболие | Замайване Безсъние Ментална депресия | Мигрена Смуцения в либидото (без специфично определение) |
| Съдови нарушения | | Повишено кръвно налягане Влошаване на хипертония | Венозен тромбоемболизъм* (виж по-долу) Тромбофлебит |
| Гастроинтестинални разстройства | Гадене Бояка в корема | Диспепсия Флатуленция | Повръщане |
| Хепатобилиарни нарушения | | | Заболяване на жлъчния мехур Жлъчно-каменна болест |
| Поражения на кожата и подкожните тъкани | | Обрив Пруритус | Алопеция Хирзутизъм |
| Нарушения на мускуло-скелетната система и свързващите тъкани | | | Мускулни крампи |
| Гърди | Напрежение в гърдите | | Рак на гърдата ** (виж по-долу) |
| Общи реакции и състояние | | Отоци | |
| Разни | | Покачване на теглото | |



- * Виж раздел 4.3. Противопоказания и 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба
- ** Рискът от рак на гърдата нараства с увеличаване продължителността (броя на годините) на употребата на ХЗТ. Според данните от епидемиологични проучвания - 51 епидемиологични проучвания, осъществени през периода на 1970-те до началото на 1990-те години и докладвани в ре-анализ, както и от по-скорошни проучвания, най-вероятният риск за жените, които не прилагат ХЗТ е, че при общо около 45 на всеки 1000 жени се очаква развитие на рак на гърдата, диагностициран през периода на възрастовите граници между 50 и 70 години. Счита се, че сред жените, които доскоро са приемали или понастоящем използват ХЗТ, общият брой на допълнително възникналите случаи през същия възрастов период ще бъде между 1 и 3 (най-вероятно 2) случая на 1000 жени от приемащите ХЗТ повече от 5 години, между 3 и 9 (най-вероятно 6) допълнителни случая на 1000 жени от приемащите ХЗТ за период от 10 години и между 5 и 20 (най-вероятно 12) на 1000 жени от употребяващите ХЗТ за период от 15 години (виж раздел 4.4). Броят на допълнителните случаи с рак на гърдата общо казано е подобен при всички жени, започващи ХЗТ независимо от възрастта, на която започват приема на ХЗТ (само за възрастта между 45 и 65 години).

Освен това са съобщени следните нежелани ефекти при естроген-гестагенна терапия:

1. Пикочо-полова система - зацапващо кървене, промяна на менструалното кървене, дисменорея, симптоми подобни на пременструален синдром, промяна в ерозиото на маточната шийка и степента на цервикалната секреция, синдром наподобяващ цистит
2. Гърди - уголемяване, поява на секреция
3. Други - понижен въглехидратен толеранс, влошаване на порфирия.

При използване на ХЗТ са публикувани съобщения за много редки случаи на инфаркт на миокарда, инсулт, хлоазма, еритема мултиформе, еритема нодозум, васкуларна пурпура и хеморагични ерупции.

4.9. Предозиране

При предозиране е възможна появата на гадене и повръщане. Няма специфичен антидот и терапията трябва да бъде симптоматична.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

АТС код: G03F A01

Паузогест филмирани таблетки е продукт за непрекъсната терапия, съдържащ комбинация от естроген и прогестаген, за заместване на естрогенния дефицит в постменопаузалния период.

Паузогест намалява или спира ранните симптоми на естрогенен дефицит, предотвратява или забавя намаляването на костноминералното съдържание



докато малкото количество на прогестагенната съставка предизвиква и поддържа атрофия на ендометриума чрез потискане на месечния цикъл.

5.1. Фармакодинамични свойства

Естрадиол

Активната съставка, синтетичен 17 β -естрадиол, е химически и биологически идентичен на ендогенния човешки естрадиол. Той замества липсващата естрогенова продукция при жени в менопауза и облекчава менопаузалните симптоми. Естрогените предотвратяват костната загуба през менопаузата или след овариектомия.

Норетистерон ацетат

Тъй като естрогените предизвикват разрастване на ендометриума, неопозираната естрогенова терапия увеличава риска от хиперплазия и рак на ендометриума. Прибавянето на прогестаген намалява, но не премахва индуцирания от естрогените риск от ендометриална хиперплазия при нехистеректомирани жени.

Клинични изпитвания, базирани на измерване на костноминералното съдържание, са показали, че подобен на Паузогест продукт за ХЗТ е ефективен за предотвратяване на прогресивната костна загуба през менопаузата.

5.2. Фармакокинетични свойства

След орално приложение 17 β -естрадиол се абсорбира веднага и се метаболизира активно от чревната лигавица, а след това в черния дроб по време на първоначалния чернодробен пасаж. Хормонът претърпява бърза чернодробна биотрансформация: първоначално под въздействието на 17 β -хидроксистероид дехидрогеназата се превръща в естрон, който посредством 16 α -хидроксилация и 17-кето редуция се трансформира в естриол, който е основен метаболитен продукт в урината. С урината също така се отделят и различни конюгирани сулфати и глюкурониди. По-малко количество от естрона се превръща в катехол-естроген, 2-хидроксиестрон, който впоследствие се метилира до 2-метоксиестрон. Естрогените претърпяват също така ентерохепатална рециркулация посредством сулфатна и глюкуронидна конюгация в черния дроб, жлъчна секреция на конюгатите в червата и хидролиза в червата с последваща реабсорбция. Естрадиол и други съединения се съдържат в кръвната плазма активно свързани с плазмените протеини, главно със сексхормон-свързващия глобулин и в по-малка степен - със серумния албумин. След орално приложение на 2 mg 17 β -естрадиол пиковата концентрация от 90-100 pg/ml 17 β -естрадиол се достига за 6 часа, а концентрация от 50 pg/ml - за 24 часа. При отделните индивиди съществува голяма разлика във фармакокинетичните параметри.

След орално приложение **норетистерон ацетат** вероятно се хидролизира бързо и напълно до норетистерон, въпреки че не са извършвани директни



фармакокинетични проучвания, които да доказват това твърдение. Естеразите, способни да хидролизират естерите, се откриват в много тъкани, особено в черния дроб и червата. Най-вероятно хидролизата се извършва главно в гастроинтестиналния тракт, като всеки естер, който се разгражда в черния дроб, се метаболизира. В плазмата норетистерон е свързан с албумин и сексхормон-свързващия глобулин, но не е свързан в значителна степен с кортикостероид-свързващия глобулин. След орално приложение на 1 mg норетистерон се достига пикова концентрация от 6.5 ng/ml на 2-ия час и концентрация от 0.2 ng/ml - на 24-ия час. Стойностите за разпределение и време на полуелиминиране са съответно 0.4 - 2.6 часа и 7.7 ± 1 час. Хормонът се метаболизира главно в черния дроб до хидроксилирани метаболити и техните конюгирани сулфати и глюкурониди, които се отделят с урината.

Когато се приема в комбинация с естрадиол, последващите нива на норетистерон са по-високи и се покачват при многократно приложение, докато достигнат стабилно състояние. В голяма степен това се дължи на свързването със сексхормон-свързващия глобулин и вероятно на забавянето на метаболизма, предизвикано от естрадиол и норетистерон.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Токсичен профил

По принцип половите хормони, прилагани при животни в еднократни високи дози показват, че не са подчертано токсични. Токсичният им ефект може да се прояви главно при продължителна употреба, дори в малки дози поради промените в хормоналната регулация.

Остра токсичност

Етинилестрадиол предизвиква спадане на активността и хеморагия. При интраперитонеално приложение на етинилестрадиол са наблюдавани атаксия и конвулсии. При подкожно приложение на плъхове и мишки е наблюдавана поява на сомнолентност и хеморагия.

Комбинация от еднократни високи дози етинилестрадиол и норетистерон, приложени при мишки и плъхове, са предизвикали токсични симптоми като птоза, сомнолентност и потискане на дишането. При кучета са наблюдавани гадене и повръщане.

Стойности на остра LD₅₀ (mg/kg)

| Животински вид | Начин на приложение | Материал за изследване | LD ₅₀ (mg/kg) |
|----------------|---------------------|------------------------|--------------------------|
| | Интраперитонеално | Е | 250 |
| мишка | Орално | Е | 1737 |
| | | С | >5000 |
| плъх | Подкожно | Е | >3000 |
| | | С | >5000 |
| | Интраперитонеално | Е | 471 |
| | | С | >5000 |
| | Подкожно | Е | >2000 |
| | | С | >2000 |
| куче | Орално | С | >2000 |



E= етинилестрадиол

C= комбинация от етинилестрадиол и норетистерон ацетат

Токсичност при многократни дози

Етинилестрадиол

Най-ниската токсична доза при плъхове, третирани интермитентно с етинилестрадиол в продължение на 27 дни, е 270 mg/kg (промени в теглото на черния дроб, нормоцитна анемия, загуба на тегло).

При кучета 90-дневно непрекъснато орално третиране с доза 475 mg/kg етинилестрадиол е причинило хеморагии, нормоцитна анемия и левкопения.

Норетистерон ацетат

Норетистерон ацетат, даван на животни в различни периоди от техния репродуктивен цикъл, е предизвикал нарушения в хода на бременността и е предизвикал токсични ефекти върху фетуса.

Като цяло компонентите, поотделно или в комбинация, значително са повлияли репродуктивната система (промени във фертилния индекс, поява на пре- и постимплантационна смърт, фетотоксични ефекти, смърт на плода и мъртво раждане, аномалии в развитието) вследствие на явното хормонално въздействие.

Туморогенните и канцерогенни ефекти върху таргетните репродуктивни органи се определят като крайна изява на техните фармакологични свойства, докато появата на други тумори показва също така ролята на черния дроб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

В ядрото на таблетката:

Silica, colloidal anhydrous, Magnesium stearate, Potato starch, Povidone, Talc, Maize starch, Lactose monohydrate

Във филмовото покритие:

Silica, colloidal anhydrous, Titanium dioxide C.I.77891, Macrogol 6000, Sepifilm 003 (Hypromellose + Macrogol stearate)

6.2. Несъвместимости

Не са известни

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални препоръки за съхранение

Няма специални препоръки за съхранение.



6.5. Данни за опаковката

Лакирано, напечатано, твърдо алуминиево фолио и твърдо PVC фолио за блистер.

Блистерът съдържа 28 филмирани таблетки. Една или три блистерни ленти са опаковани в сгъваема картонена кутия.

6.6. Препоръки при употреба/манипулиране

Няма специални изисквания.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Ltd.
1103 Budapest, Gyomroi ut 19-21, Hungary

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010827/24.07.2001

9. ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

2001

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) ОБРАБОТКА НА ТЕКСТА

20 май 2004

