

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cilest 0,250 mg / 0,035 mg tablets  
Цилест 0,250 mg / 0,035 mg таблетки

### ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20010663

Разрешение № 20685 / 07.01.2013

Добрение № .....

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 0,250 mg норгестимат (*norgestimate*) и 0,035 mg етинилестрадиол (*ethinyl-estradiol*).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.  
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

#### Описание на продукта

Кръгла, синя таблетка с гравирен надпис „C250” от двете страни.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Контрацепция за жени.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

**Първи цикъл на лечение:** Една таблетка дневно от 1-вия до 21-вия ден от цикъла. Таблетките трябва да се приемат приблизително по едно и също време всеки ден, например вечер.

**Продължително лечение:** След приемането на първите 21 таблетки, се прави пауза от 7 дни. От 2 до 4 дни след последната таблетка обикновено се появява кръвотечение, подобно на менструалния цикъл. Дори и при липсата на кървене, след 7-дневния период без прием на таблетки трябва да започне ново 21-дневно лечение.

**Закъснение на менструалния цикъл:** След приема на всички таблетки от опаковката се започва нова опаковка за необходимия брой дни. След това се прави 7-дневна пауза, последвана от нова опаковка с 21 таблетки с нов начален ден.

**Пропусната таблетка:** Ако пациентката е закъсняла да приеме която и да е таблетка с по-малко от 12 часа, контрацептивната защита не е намалена. Жената трябва да приеме пропуснатата таблетка, възможно най-скоро, след като се сети и да продължи приема на следващите таблетки в обичайното време.

Ако тя е закъсняла с повече от 12 часа, контрацептивната защита може да е намалена. В случаите на пропусната таблетка пациентките трябва да се водят от следните две основни варианта:

1. Приемът на таблетките не трябва да се прекъсва за повече от 7 дни.
2. Необходим е 7-дневен непрекъснат прием за адекватно потискане на хипоталамус-хипофизо-овариалната ос.



Следователно в ежедневноната практика може да се спазват следните съвети:

• *Първа седмица*

Пациентката трябва да приеме последната пропусната таблетка възможно най-скоро, след като се сети, дори ако това означава, че трябва да приеме 2 таблетки едновременно. Следващите таблетки се приемат в обичайното време. Освен това през следващите 7 дни трябва да се използва и бариерен контрацептивен метод, например кондом. В случай на полов контакт през тези 7 дни, не се изключва възможността за евентуална бременност. Рискът от бременност е толкова по-голям, колкото повече таблетки са пропуснати и особено ако това се случи непосредствено преди или след редовния период без прием на таблетки.

• *Втора седмица*

Пациентката трябва да приеме последната пропусната таблетка възможно най-скоро, след като се сети, дори ако това означава, че трябва да приеме 2 таблетки едновременно. Следващите таблетки се приемат в обичайното време. При условие че пациентката е приемала таблетките по схемата през 7-те дни до първата пропусната таблетка, не е необходимо да се прилагат допълнителни контрацептивни мерки. Но в противен случай, или ако е пропуснала повече от 1 таблетка, пациентката трябва да бъде посъветвана да използва допълнителни предпазни мерки през следващите 7 дни.

• *Трета седмица*

Съществува риск от намалена ефективност, дължаща се на предстоящия период без прием на таблетки. Чрез коригиране на схемата на прием все още може да се предотврати отслабването на контрацептивната защита. Следвайки една от посочените по-долу възможности, не се налага прилагането на допълнителни контрацептивни мерки, ако през 7-те дни до първата пропусната таблетка пациентката е приела всички таблетки по схемата. В противен случай обаче, пациентката трябва да бъде посъветвана да следва една от двете възможности по-долу и същевременно да прилага допълнителни контрацептивни мерки през следващите 7 дни.

1. Пациентката трябва да приеме последната пропусната таблетка възможно най-скоро, след като се сети, дори ако това означава, че трябва да приеме 2 таблетки едновременно. Следващите таблетки се приемат в обичайното време. Не правете пауза между двете опаковки и веднага започнете приема на таблетките от следващата опаковка. Малко вероятно е пациентката да получи междинно кървене преди края на втората опаковка, но по време на приема може да получи зацапване или интерменструално кървене.
2. Пациентката може да бъде посъветвана да прекрати приема на таблетките от настоящата опаковка. След това тя трябва да направи не повече от 7-дневна пауза без прием на таблетки, включително и дните, в които е пропуснала таблетка, след което трябва да започне нова опаковка.

Ако пациентката е пропуснала да приеме таблетки, след което не е получила междинно кървене през първия нормален интервал без прием на таблетки, не се изключва възможността за евентуална бременност.

*Интерменструално кървене*

В случай на интерменструално кървене или зацапване лечението трябва да продължи. Това кръвотечение често изчезва след третия цикъл. Ако интерменструалното кървене персистира, трябва да се потърси съвет от здравен специалист.

*Замяна на друг хормонален контрацептив (например трансдермална контрацептивна система, вагинален контрацептивен пръстен, контрацептивни инжекции и др.)*

При преминаване от друг комбиниран перорален контрацептив, лечението с Цилест е най-добре да започне в деня след приема на последната активна таблетка по предходното лечение, но не по-късно от деня след редовния 7-дневен период без прием на таблетки или такъв, през който е приемано плацебо.

Когато се преминава от таблетки, съдържащи само прогестоген, лечението с Цилест трябва да започне в деня след приема на последната активна таблетка по предходното лечение.



Препоръчва се лекарите да правят справка с информацията за предписване относно препоръките за преминаване от друга форма на хормонална контрацепция (например трансдермална контрацептивна система, контрацептивни инжекции и др.) към Цилест.

#### *Употреба след раждане*

Жени, които не желаят да кърмят, може да започнат ново лечение с Цилест в деня на първата спонтанна менструация или 3 седмици след раждането, в зависимост от това кое настъпи по-рано.

След индуциран или спонтанен аборт до 20-та гестационна седмица приемът на перорални контрацептиви може да започне веднага. Не е необходим допълнителен метод на контрацепция. Овулацията може да настъпи до 10 дни след индуциран или спонтанен аборт.

В случай на индуциран или спонтанен аборт през 20-та гестационна седмица или след това приемът на хормонални контрацептиви може да започне в ден 21 след аборта или в първия ден от първата спонтанна менструация, в зависимост от това кое настъпи по-рано. През първите 7 дни от първия цикъл на лечението с Цилест едновременно трябва да се приема и нехормонален контрацептив.

#### *Терапевтичен контрол*

Преди да се предпише лечение се препоръчва да се снесе подробна анамнеза и да се проведе гинекологичен преглед, при който да се изключи бременност и да се измерят стойностите на артериалното налягане. Смущенията в менструалния цикъл като олигоменорея и аменорея трябва да се изследват преди да се предпише лекарствения продукт. Интервалите между прегледите зависят от индивидуални фактори. Ако се счита, че предписаният лекарствен продукт влияе върху дадено латентно или изразено заболяване, това трябва да се съобрази при избора на време за преглед.

Ако менструацията липсва в два последователни цикъла, трябва да се провери възможността за бременност. След края на лечението може да се появи аменорея с променлива продължителност.

Ако до 3 часа след приема на лекарствения продукт се появят повръщане или тежка диария, продължаващи повече от 24 часа, това може да компрометира ефективността на контрацептива и трябва да се приложи и допълнителен нехормонален метод на контрацепция заедно със 7-те таблетки, които трябва да се приемат през следващите 7 дни без прекъсване. Ако повръщането и/или диарията персистират, това може да компрометира ефективността на контрацепцията.

#### *Пациенти в старческа възраст*

Употребата на този лекарствен продукт не е показана при жени след менопауза.

### **4.3 Противопоказания**

Комбинираните перорални контрацептиви (КПК) не трябва да се прилагат при наличието на посочените по-долу състояния. Ако някое от тези състояния се появи по време на употребата на КПК, приемът на съответния продукт трябва да бъде преустановен незабавно:

- тромбофлебит или тромбоемболични нарушения
- наличие или анамнеза за венозна тромбоза (дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия)
- наличие или анамнеза за артериална тромбоза (миокарден инфаркт, мозъчносъдови нарушения) или продромални състояния (напр. преходен исхемичен пристъп, ангина пекторис)
- анамнеза за мигрена с огнищни неврологични симптоми
- известни наследствени или придобити тромбофилни състояния (вж. точка 4.2)
- клапанно сърдечно заболяване с усложнения



- постоянни стойности на кръвното налягане  $\geq 160$  mm Hg систолно или  $\geq 100$  mm Hg диастолно
- захарен диабет със съдово засягане.
- наличието на сериозни или множество рискови фактори за развитие на венозна или артериална тромбоза може също да се счита за противопоказание (вижте по-долу „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“)
- наличие или анамнеза за тежко чернодробно заболяване, в следствие на което функциите на черния дроб не са се нормализирали
- наличие или анамнеза за чернодробни тумори (доброкачествени или злокачествени)
- установени или подозирани злокачествени състояния на гениталните органи или гърдите, ако са зависими от полови стероидни хормони
- ендометриална хиперплазия
- вагинално кървене с неясен произход
- холестатична жълтеница на бременността или жълтеница с предшестваща употреба на контрацептиви
- установена или подозирана бременност
- свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Предупреждения

При наличие на някое от изброените по-долу състояния/рискови фактори, ползата от употребата на КПК трябва да се прецени по отношение на възможните рискове за всяка отделна жена и да се обсъди с нея преди тя да реши да започне терапията. В случай на влошаване, обостряне или първа поява на някое от тези състояния или рискови фактори, жената трябва да се свърже с лекуващия си лекар, който да прецени дали употребата на продукта трябва да се преустанови.

##### *Тютюнопушене и възраст*

Пушеното на цигари повишава риска от сериозни сърдечно-съдови събития при употреба на комбинирани перорални контрацептиви. Рискът се повишава с възрастта, особено при жени над 35 години и с броя на изпушените цигари. Поради това, комбинирания перорални контрацептиви, включително Цилест, не трябва да се използват от жени пушачки над 35 години.

##### *Циркулаторни нарушения*

Употребата на който и да е КПК е свързана с повишен риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ), в сравнение с неупотребата. Повишеният риск от ВТЕ е най-голям през първата година от употребата на КПК. Този риск е по-малък, в сравнение с риска от ВТЕ, свързан с бременността, който е изчислен на 60 случая на 100 000 бременности. ВТЕ е фатален в 1-2% от случаите.

Приблизителната честота на ВТЕ при жени, употребяващи перорални контрацептиви с ниско съдържание на естроген (<50 микрограма етинилестрадиол), е около 20 на 100 000 жени-години в сравнение с 5-10 на 100 000 жени-години при неупотребяващи.

Влиянието на Цилест върху риска от ВТЕ, в сравнение с останалите КПК, не е известно.

Епидемиологичните проучвания също показват връзка между употребата на КПК и повишения риск от артериална тромбоемболия.

Рискът от ВТЕ се увеличава с:

- увеличаване на възрастта
- обременена фамилна анамнеза (т.е. ВТЕ при брат, сестра или родител в относително ранна възраст). Ако се предполага наследствено предразположение, пациентката трябва



да бъде насочена към специалист за консултация преди да реши дали да използва какъвто и да е хормонален контрацептив

- затлъстяване (индекс на телесна маса [ИТМ] над  $30 \text{ kg/m}^2$ )
- продължително обездвижване, сериозна хирургична намеса, хирургична намеса върху краката или сериозна травма. В тези ситуации се препоръчва употребата на КПК да се прекрати (в случай на планова операция поне 4 седмици предварително) и да се възобнови най-рано две седмици след пълно раздвижване.
- Рискът се увеличава и при повърхностен тромбофлебит и варикозни вени. Няма единно мнение относно възможната роля на тези състояния в етиологията на венозната тромбоемболия.

Рискът от артериални тромбоемболични усложнения се увеличава с:

- увеличаване на възрастта
- тютюнопушене (при по-интензивно пушене и с увеличаване на възрастта рискът нараства допълнително, особено при жени над 35 години)
- дислипипотеинемия
- затлъстяване (индекс на телесна маса над  $30 \text{ kg/m}^2$ )
- хипертония
- клапен сърдечен порок
- предсърдно мъждене
- обременена фамилна анамнеза (т.е. артериална тромбоза при брат, сестра или родител в относително ранна възраст). Ако се предполага наследствено предразположение, пациентката трябва да бъде насочена към специалист за консултация преди да реши дали да използва какъвто и да е хормонален контрацептив.

В случай на установени тромбоемболични усложнения или съмнения за такива, лечението трябва да се преустанови. Наличието на един сериозен или няколко рискови фактора за венозно или артериално заболяване също може да са фактор за противопоказание.

Симптомите на венозна или артериална тромбоза може да включват: едностранна болка и/или подуване на крака, внезапна силна болка в гръдния кош с възможно ирадиране към лявата ръка; внезапен задух; кашлица с внезапно начало; всяко необичайно, силно, продължително главоболие; внезапна частична или пълна загуба на зрението; диплопия; неясен говор или афазия; вертиго; колапс с или без фокални припадъци; слабост или силно изразено изтръпване, внезапно засягащо едната страна или част от тялото; моторни нарушения; остра коремна болка.

Трябва да се прецени повишеният риск от тромбоемболия в послеродовия период (за информация вижте точка 4.6 „Бременност и кърмене“).

Нарастването на честотата или степента на мигренозните пристъпи по време на употреба на КПК (което може да е признак за мозъчносъдов инцидент) може да стане причина за незабавно прекратяване на приема.

Биохимичните фактори, които може да са показателни за вродено или придобито предразположение към венозна или артериална тромбоза, включват резистентност към активиран С протеин (APC), хиперхомоцистеинемия, недостиг на антитромбин-III, недостиг на протеин С, недостиг на протеин S, антифосфолипидни антитела (антикардиолипинови антитела, лупусен антикоагулант), фактор V Leiden.

### *Тумори*

В някои епидемиологични проучвания се съобщава за повишен риск от рак на маточната шийка при продължителна употреба на КПК, но все още има противоречия относно степента, до която това може да се дължи на ефектите от сексуалното поведение и други фактори, като човешки папилома вирус (HPV).



Мета-анализ на 54 епидемиологични проучвания показва, че съществува леко повишен относителен риск (RR=1,24) от диагностициране на рак на гърдата при жени, употребяващи КПК. Рискът постепенно изчезва през 10-те години след преустановяване на употребата на КПК. Тъй като рак на гърдата се среща рядко при жени под 40 години, завишеният брой на диагнозите рак на гърдата при жени, които в момента употребяват или наскоро са употребявали КПК, е малък в сравнение с общия риск от рак на гърдата. Тези проучвания не дават доказателства за причинна връзка. Наблюдаваният модел на увеличение на риска може да се дължи на по-ранна диагноза рак на гърдата при жени, употребяващи КПК, на биологичните ефекти на КПК или на комбинация от двете. Ракът на гърдата, диагностициран при употребяващите КПК, е в по-ранен стадий, отколкото този, диагностициран при жени, които никога не са употребявали КПК.

В редки случаи при употреба на КПК се наблюдават доброкачествени тумори на черния дроб, а в още по-редки случаи – злокачествени. В изолирани случаи тези тумори са причинили животозастрашаващи интраабдоминални кръвоизливи. Чернодробните тумори трябва да се имат предвид при диференциалното диагностициране в случай на поява на силни болки в горните отдели на корема, увеличение на черния дроб или признаци на интраабдоминален кръвоизлив при жени, употребяващи КПК.

#### *Други състояния*

- Жени със заболяване или фамилна анамнеза за хипертриглицеридемия може да бъдат изложени на повишен риск от панкреатит при употреба на КПК.
- Въпреки че при много жени, употребяващи КПК, се съобщава за слабо повишение на артериалното налягане, случаите на клинично значимо повишение са редки. Не е установена връзка между употребата на КПК и клинична хипертония. Ако обаче по време на прилагане на КПК се развие продължителна клинично значима хипертония, тогава би било уместно лекарят да преустанови употребата на КПК и да приложи лечение на хипертонията. В подходящ момент употребата на комбинирания хормонален контрацептив може да се възобнови, ако се достигнат нормотензивни стойности с антихипертензивна терапия.
- Има съобщения за възникване или влошаване на следните състояния както при бременност, така и при употреба на КПК, но доказателствата за връзка с КПК не са убедителни: жълтеница и/или сърбеж, свързани с холестаза; образуване на камъни в жлъчния мехур; порфирия; системен еритематоден лупус; хемолитичен уремичен синдром; хорея на Sydenham; гестационен херпес; загуба на слуха, свързана с отосклероза.
- Остро или хронично нарушение на чернодробната функция може да наложи преустановяване на КПК, докато чернодробните показатели не се върнат към нормата. Преди да се възобнови приложението на КПК след хепатит трябва да са изминали минимум три месеца от нормализиране на резултатите на чернодробната функция. Повторната поява на холестатична жълтеница, която се е появила при предишна бременност или предишна употреба на полови стероиди, налага прекратяване на приложението на КПК. Болестите на жлъчния мехур, включително холецистит и холелитиаза се свързват с употребата на КПК.
- Въпреки че КПК може да имат ефект върху периферната инсулинова резистентност и глюкозния толеранс, няма данни за необходимост от промяна на схемата на лечение на диабет по време на употреба на КПК. Жените с диабет обаче, трябва да се наблюдават внимателно по време на употребата на КПК.
- Болестта на Crohn и улцерозният колит се свързват с употребата на КПК.
- Понякога може да се появи хлоазма, особено при жени с анамнеза за хлоазма при бременност. Жените със склонност към хлоазма трябва да избягват излагането на слънце и ултравиолетови лъчи, докато употребяват КПК.
- Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.



Цялата информация по-горе трябва да се има предвид, когато се предписва този КПК, както и когато се дават препоръки за избор на метод/методи на контрацепция.

#### Лекарски преглед/консултация

Преди началото или възобновяването на употребата на Цилест трябва да се снесе пълна анамнеза (включително и фамилна анамнеза) и да се изключи бременност. Трябва да се измери кръвното налягане и да се направи физикален преглед според противопоказанията (вж. точка 4.3) и предупрежденията (вж. точка 4.4). Жената трябва да се инструктира да прочете внимателно листовката и да спазва дадените съвети. Честотата и вида на последващите периодични прегледи трябва да се основават на установените указания и да се адаптират към всяка жена.

Жените трябва да се уведомят, че пероралните контрацептиви не предпазват от HIV инфекция (СПИН) и други болести, предавани по полов път.

#### Намалена ефикасност

Ефикасността на КПК може да намалее в случай на пропуснати дози (вж. точка 4.2), повръщане (вж. точка 4.2) или при съпътстващо лечение (вж. точка 4.5).

Билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), не трябва да се прилагат по време на употреба на Цилест поради риска от намалени плазмени концентрации и отслабен клиничен ефект на Цилест (вж. точка 4.5).

#### Нередовно кървене

При всички КПК може да се получи нередовно кървене (зацапване или интерменструално кървене), особено през началните месеци на употреба. Затова консултацията относно нередовното кървене ще има смисъл едва след период на приспособяване от приблизително три цикъла.

Ако нередовното кървене персистира или се появи след редовни преди това цикли, трябва да се потърсят други нехормонални причини и да се предприемат адекватни диагностични мерки за изключване на злокачествено заболяване или бременност. Това може да включва и кюретаж.

При някои жени може да не се появи псевдоменструално кървене през периода без прием на таблетки. Ако КПК се приема съгласно указанията, описани в точка 4.2, малко вероятно е жената да забременее. Ако обаче КПК не е прилаган съгласно тези указания преди първото липсващо псевдоменструално кървене или ако липсва два пъти псевдоменструално кървене, трябва да се изключи възможността за бременност преди да се продължи с употребата на КПК.

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

Лекарствените взаимодействия, които водят до повишен клирънс на половите хормони, може да предизвикат пробивно кървене и провал на пероралните контрацептиви. Това е установено при хидантоините, барбитуратите, примидон, карбамазепин и рифампицин. Има такива съмнения и за окскарбазепин, топирамат, фелбамат, ритонавир, гризеофулвин и бозентан. Механизмът на това взаимодействие изглежда е базиран на свойството на тези лекарства да индуцират чернодробните ензими. През първите 2-3 седмици не се наблюдава максимална ензимна индукция, но после може да се задържи за минимум 4 седмици след края на лекарствената терапия.

Случаи на провал на контрацептивните средства се съобщават и с антибиотици като ампицилини и тетрациклини.

Механизмът на този ефект не е изяснен.

***Промени в контрацептивната ефикасност, свързани с едновременен прием на лекарствени продукти***



### *Индуктори на чернодробни ензими*

Лекарства или билкови продукти, които индуцират ензими, особено CYP3A4, може да намалят плазмените концентрации на контрацептивните хормони и може да намалят тяхната ефективност и/или да увеличат пробивното кървене. През първите 2-3 седмици не се наблюдава максимална ензимна индукция, но после може да се задържи за минимум 4 седмици след края на лекарствената терапия.

Примерите включват:

- някои антиепилептици (напр. карбамазепин, есикарбазепин ацетат, фелбамат, окскарбазепин, фенитоин, руфинамид, топирамат)
- (фос)апрепитант
- барбитурати
- бозентан
- колесевелам (вж. по-долу)
- гризеофулвин
- някои (комбинации на) протеазни инхибитори за лечение на HIV (напр. нелфинавир, ритонавир, протеазни инхибитори, подсилени с ритонавир)
- модафинил
- някои нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (напр. невирапин)
- рифампицин и рифабутин
- жълт кантарион.

Установено е, че колесевелам, приложен заедно с комбиниран перорален хормонален контрацептив, значително намалява AUC на етинилестрадиол. Не се наблюдава взаимодействие, когато контрацептивът е приложен 4 часа преди колесевелам.

Билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), не трябва да се приемат едновременно с пероралните контрацептиви, тъй като има вероятност това да доведе до загуба на контрацептивния ефект.

Съобщават се случаи на пробивно кървене и непланирани бременности. Това се дължи на индуциране на 24 лекарство-метаболизиращи ензими от жълтия кантарион. Ефектът на индукцията може да персистира минимум 2 седмици след спиране на лечението с жълт кантарион.

### *Лекарства, влияещи върху абсорбцията*

Не се очаква лечението с активен въглен да възпрепятства абсорбцията на стероидни хормони, ако се прилага минимум 12 часа преди или 3 часа след Цилест.

Лекарства, които стимулират стомашно-чревния мотилитет, напр. метоклопрамид, може да понижат абсорбцията на хормони.

### *Контрол на лечението*

Контрацептивната ефективност може да намалее при жени, получаващи краткосрочно лечение с лекарства и билкови продукти, които си взаимодействат с хормоналните контрацептиви и може да понижат плазмените нива на контрацептивните хормони. Затова те трябва временно да използват бариерен метод на контрацепция (напр. презерватив, диафрагма) в допълнение към Цилест през периода на едновременното приложение на лекарствения продукт и 7 дни след спирането му. Ако едновременно прилаганото лекарство бъде спряно през седмица 3 или се очертава след изчерпване на таблетките в блистера, следващият блистер трябва да се започне на следващия ден без прекъсване. В случай на рифампицин употребата на бариерен метод на контрацепция трябва да продължи 28 дни след спирането му, а при модафинил – 56 дни.

При жени, получаващи дългосрочно лечение с лекарства и билкови продукти, които си взаимодействат с хормоналните контрацептиви, се препоръчва друг надежден нехормонален метод на контрацепция.





### ***Повишаване на плазмените нива на хормоните, свързано с едновременен прием на други лекарствени продукти***

Някои лекарствени продукти и сокът от грейпфрут може да повишат плазмените нива на етинилестрадиол, ако се приемат едновременно.

Примерите включват:

- аскорбинова киселина
- инхибитори на CYP3A4 (включително и итраконазол, кетоназол, вориконазол, флуконазол и сок от грейпфрут)
- еторикоксиб
- някои протеазни инхибитори за лечение на HIV (напр. атазинавир, индинавир)
- инхибитори на HMG-CoA редуктазата (включително и атростатин и розувастатин)
- някои нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (напр. етравирин)
- парацетамол.

### ***Промени в плазмените нива на едновременно прилагани лекарства***

Комбинираните хормонални контрацептиви също може да окажат влияние върху фармакокинетиката, ако едновременно се приемат и други лекарствени продукти.

*Някои от лекарствените продукти, чиито плазмени нива може да се повишат (поради инхибиране на CYP),*

Примерите включват:

- циклоспорин
- омепразол
- преднизолон
- селегилин
- теофилин
- тизанидин
- вориконазол.

*Някои от лекарствените продукти, чиито плазмени нива може да се понижат (поради индукция на глюкуронидацията)*

Примерите включват:

- ламотрижин
- парацетамол
- клофибринова киселина
- морфин
- темазепам.

### ***Контрол на лечението***

Лекарите се съветват да правят справка с кратката характеристика на едновременно прилаганите лекарствени продукти за допълнителна информация относно взаимодействията с хормонални контрацептиви и евентуалната нужда от промяна на дозите.

Лекарства, които се метаболизират основно чрез конюгиране с глюкуронова киселина (напр. ламотрижин), може да получат значително повишаване на плазменния клирънс и следователно намалена ефективност, ако се приемат едновременно с хормонални контрацептиви.

Прогестиновият компонент – норгестимат – бързо се хидролизира до норелгестромин, след което се биотрансформира до норгестрел. Конкретният ензим или ензими, катализиращи тези реакции, не са известни. Затова взаимодействията, влияещи върху тяхната трансформация, не може да бъдат предвидени.



### *Лабораторни изследвания*

Употребата на контрацептивни стероиди може да окаже влияние върху някои лабораторни тестове като биохимичните параметри на чернодробната, тироидната, надбъбречната и бъбречна функция, плазмените нива на (транспортните) протеини, например кортикостероид-свързващ глобулин и липид/липопротеиновите фракции, параметрите на въглехидратния метаболизъм и параметрите, касаещи коагулацията и фибринолизата. Като цяло промените остават в порядъка на нормалните граници.

Серумните нива на фолиева киселина може да бъдат понижени от перорална контрацептивна терапия. Това може да е от клинично значение, ако жената забременее скоро след спиране на пероралните контрацептиви.

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

### *Бременност*

Цилест е противопоказан по време на бременност.

Епидемиологичните изследвания не показват повишен риск от вродени малформации при деца, родени от жени, които са употребявали перорална контрацепция преди бременността. Повечето от съвременните изследвания също не показват тератогенен ефект, когато перорални контрацептиви се използват случайно по време на ранна бременност.

### *Кърмене*

Контрацептивните стероиди и/или техните метаболити може да се екскретират в кърмата. Освен това комбинираните хормонални контрацептиви, приемани в следродилния период, може да повлияят кърменето, като намалят качеството и количеството на кърмата. По възможност кърмещите майки трябва да се съветват да не употребяват Цилест или друг комбиниран хормонален контрацептив, а други форми на контрацепция, докато напълно отбият детето.

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

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

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Безопасността на Цилест е оценена при 1891 здрави жени в детородна възраст, взели участие в 5 клинични проучвания (2 рандомизирани, активно контролирани и 3 неконтролирани, открити проучвания) и приели най-малко 1 доза Цилест за контрацепция. В 3 от проучванията пациентите са проследявани в продължение на до 24 цикъла, а в останалите 2 – до 12 цикъла. Следните нежелани лекарствени реакции са съобщени или установени от периодите на кървене и характеристиките на циклите в тези проучвания, а честотата им може да се определи само за цикъл на лечение (поциклово), но не и като цяло: гадене, стомашно-чревно разстройство (съобщавано като гадене или повръщане), повръщане, дисменорея, метрорагия, необичайно псевдомenstrуално кървене, аменорея и диария (диарията е определена като нежелана лекарствена реакция при прегледа на постмаркетинговите данни). В проведено допълнително неконтролирано проучване (8331 пациенти) нежеланите лекарствени реакции са съобщени само за отделни цикли и затова са включени само при изчисляването на честотата на поцикловите нежелани лекарствени реакции. За тях са изчислени общите честоти на поява за цикли 1, 3, 6, 12 и 24, като е представена най-високата от тях (от цикъл 1 с изключение на повръщане и диария) и е използвана при разпределянето на нежеланите лекарствени реакции по категории честота.

На базата на обобщените данни за безопасност от тези клинични проучвания най-често съобщаваните (т.е. честота  $\geq 5\%$ ) нежелани лекарствени реакции (с % честота) са главоболие



(27,9%), вагинална инфекция (7,5%), генитално течение (6,0%) и болки в гърдата (5,7%). Всички поциклови нежелани реакции, с изключение на аменореята, са много чести ( $\geq 10\%$ ) в цикъл 1 (дисменорея: 40,4%; гадене: 29,1%; метрорагия: 26,3%; стомашно-чревно разстройство [съобщавано като гадене или повръщане]: 24,6%; необичайно псевдоменструално кървене: 16,9% и повръщане: 7,0%). С изключение на повръщането и дисменореята, честотата на поява на тези нежелани лекарствени реакции е най-висока в цикъл 1 и с времето намалява през следващите цикли на лечение (на базата на данните за честота на поява от цикли 1, 3, 6, 12 и 24). Повръщането се среща по-често в някои по-късни цикли, докато дисменореята остава относително стабилна с леко отслабване във времето. Най-често съобщаваните (честота  $\geq 5\%$ ) нежелани лекарствени реакции, наблюдавани по време на постмаркетинговия опит с норгестимат и етинил естрадиол таблетки (честота на базата на обобщени данни от клиничните проучвания), са диария (11,8%) и болки в гърба (5,4%<sup>1</sup>). Честотата на поява на диария в клиничните проучвания е съобщена по цикли, затова категорията и на честота е определена в зависимост от цикъла, в който се среща най-често (цикъл 12). В таблица А са изложени всички нежелани лекарствени реакции, за които е съобщено при употребата на Цилест в клинични проучвания или постмаркетингови опити с норгестимат и етинил естрадиол таблетки, в това число и споменатите по-горе реакции.

За посочените категории честота е използвана следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица А: Нежелани лекарствени реакции**

Системо-органен клас Категории честота	Нежелани лекарствени реакции
<b>Инфекции и инфестации</b>	
чести	инфекция на пикочните пътища, вагинална инфекция
<b>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b>	
редки  с неизвестна честота <sup>1</sup>	киста на гърдата  рак на гърдата <sup>1</sup> , чернодробен аденом <sup>1</sup> , доброкачествена неоплазма на гърдата <sup>1</sup> , фокална нодуларна хиперплазия <sup>1</sup> , фиброаденом на гърдата <sup>1</sup>
<b>Нарушения на имунната система</b>	
чести	свръхчувствителност
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
чести	задържане на течности
нечести	колебания в телото, намален апетит, повишен апетит
редки  с неизвестна честота <sup>1</sup>	нарушен апетит  дислипидемия
<b>Психични нарушения</b>	
чести	депресия, нервност, промяна на настроението, безсъние
нечести	тревожност, нарушено либидо
<b>Нарушения на нервната система</b>	
много чести	главоболие



чести	мигрена, световъртеж
нечести	синкоп, парестезия
с неизвестна честота <sup>1</sup>	мозъчносъдов инцидент <sup>1</sup> , конвулсии
<b>Нарушения на очите</b>	
нечести	увредено зрение, сухота на очите
с неизвестна честота <sup>1</sup>	васкуларна тромбоза на ретината <sup>1</sup> , непоносимост към контактни лещи
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
редки	вертиго
<b>Сърдечни нарушения</b>	
нечести	палпитации
редки	тахикардия
с неизвестна честота <sup>1</sup>	инфаркт на миокарда <sup>1</sup>
<b>Съдови нарушения</b>	
нечести	тромбоза <sup>1</sup> , хипертония, горещи вълни
с неизвестна честота <sup>1</sup>	артериален тромбоемболизъм <sup>1</sup> , дълбока венозна тромбоза <sup>1</sup>
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
нечести	диспнея
с неизвестна честота <sup>1</sup>	белодробен емболизъм <sup>1</sup>
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
много чести	стомашно-чревно разстройство <sup>2,3</sup> , повръщане <sup>4</sup> , диария <sup>4</sup> , гадене <sup>3</sup>
чести	стомашно-чревни болки, болки в корема, раздуване на корема, запек, образуване на газове в червата
редки	панкреатит
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>	
редки	хепатит <sup>1</sup>
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
чести	акне, обрив
нечести	алопеция, хирзутизъм, уртикария, сърбеж, еритема, промяна на цвета на кожата
редки	хиперхидроза, фоточувствителна реакция
с неизвестна честота <sup>1</sup>	ангиоедема, еритема нодозум, нощно потене
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
чести	мускулни спазми, болки в крайниците, болки в гърба <sup>5</sup>
нечести	миалгия
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	



много чести	дисменорея <sup>3</sup> , метрорагия <sup>3</sup> , необичайно псевдоменструално кървене <sup>3</sup>
чести	аменорея <sup>3</sup> , генитално течение, болки в гърдата
нечести	изтичане на секрет от гърдите, нарастване на гърдите, киста на яйчника, вулвовагинална сухота, дисплазия на маточната шийка <sup>1</sup>
редки	вагинално течение
с неизвестна честота <sup>1</sup>	потисната лактация
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
чести	болки в гръдния кош, едем, астенични състояния <sup>6</sup>
<b>Изследвания</b>	
чести	увеличаване на теглото
нечести	намаляване на теглото

<sup>1</sup> Вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и заглавието за съответното местно по-долно ниво.

<sup>2</sup> Съобщено като гадене или повръщане.

<sup>3</sup> Честота на нежеланите лекарствени реакции, съобщена по цикли; категория честота на базата на обобщената най-голяма честота в цикъл на лечение 1.

<sup>4</sup> Честота на нежеланите лекарствени реакции, съобщена по цикли; категория честота на базата на обобщената най-голяма честота в цикъл на лечение 12.

<sup>5</sup> Изчислената категория честота може да е малко по-висока от актуалната честота, тъй като повече от едно събитие, съобщено при едно и също проучване е кодирано като „болки в гърба”, съгласно предпочитаните MedDRA термини. Възможно е, един и същи пациент да е съобщил повече от едно събитие, които може да са калкулирани повече от един път с предпочитания термин „болки в гърба”.

<sup>6</sup> Термин от по-високо ниво; категория честота на базата на честотата на най-използания предпочитан термин в рамките на термина от по-високо ниво за астенични състояния от обобщените данни от клиничните проучвания, а именно умора.

#### 4.9 Предозиране

Не се съобщава за сериозни нежелани ефекти след случайно поглъщане на големи дози перорални контрацептиви. Предозирането може да предизвика гадене или повръщане, а при по-млади жени може да се появи вагинално кървене. Няма антидоти и лечението трябва да бъде симптоматично.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Гестагени и естрогени, фиксирани комбинации  
АТС код: G03AA11

Цилест действа чрез механизъм на потискане на гонадотропина от естрогенното и прогестационно действие на етинилестрадиол и норгестимат. Основният механизъм на действие е инхибиране на овулацията. Промените в лигавицата на маточната шийка, двигателната способност на фалопиевите тръби и ендометриума също може да допринасят за ефикасността на продукта.



Проучванията на свързването между рецепторите и свързващия половите хормони глобулин (SHBG), както и проучванията при животни и хора показват, че и норгестимат, и норелгестромин, основният серумен метаболит на норгестимат, след перорално приложение показват висока прогестационна активност с минимална свойствена андрогенност.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорално приложение норгестимат и етинилестрадиол бързо се резорбират. След еднократно или многократно (три цикъла) приложение на Цилест серумните концентрации на норгестимат остават под количествената граница на метода (0,1 ng/ml), което се дължи на бързия метаболизъм (вж. „Биотрансформация“). Излагането на норелгестромин е пропорционално на дозата, следваща дозите на норгестимат от 0,180 mg до 0,250 mg. Серумните концентрации на етинилестрадиол може да бъдат измерени до половин час след прием и достигат пикови нива близо 1,2 часа след това.

### Разпределение

Норелгестромин и норгестрел са свързани до голяма степен (>97%) със серумните протеини. Норелгестромин образува връзка с албумин, но не и със SHBG, а норгестрел се свързва предимно със SHBG и в много по-малка степен с албумин. Етинилестрадиол се свързва предимно със серумен албумин.

Проучванията показват, че липсата на връзка между норелгестромин и SHBG играе основна роля в засилването на неговата биологична активност. За разлика от него, норгестрел, който е образуван от норгестимат, се свързва до голяма степен със SHBG, което ограничава биологичната му активност. Тези открития заедно със селективността на норелгестромин по отношение на прогестероновите рецептори сочат, че този метаболит може да обясни уникалния клиничен профил на норгестимат.

### Биотрансформация

Норгестимат се метаболизира бързо чрез механизмите на първо преминаване (през червата и/или през черния дроб) до норелгестромин (пикови серумни концентрации се откриват до 2 часа след това) и норгестрел, и двата от които са фармакологично активни прогестогени. Етинилестрадиол се метаболизира до различни хидроксилирани метаболити и техните глюкоронидни и сулфатни конюгати.

### Елиминиране

Норелгестромин и норгестрел, както и етинилестрадиол се метаболизират след това, а метаболитите им се елиминират чрез бъбреците и фекалиите. Стойностите на времето на полуживот в стационарно състояние са 10-15 часа за етинилестрадиол, 24,9 часа за норелгестромин и 45 часа за норгестрел. След приложение на <sup>14</sup>C-норгестимат 47% от радиоактивността се елиминира с урината, а 37% – с фекалиите.

### Фармакокинетика в стационарно състояние

След приложение на 0,250 mg/0,035 mg етинилестрадиол дневното излагане (средна AUC<sub>0-24h</sub>) в стационарно състояние, изчислено за нивата на серума, който не е свързан със SHBG, е 18,1 h ng/ml за норелгестромин и 3,64 h ng/ml за норгестрел. След перорално приложение на 0,150 mg левоноргестрел/0,030 mg етинилестрадиол средното дневно излагане в стационарно състояние, изчислено за нивата на серума, който не е свързан със SHBG, е 18,9 h ng/ml за норгестрел. Излагането на норгестрел след приложение на 0,250 mg норгестимат/0,035 mg етинилестрадиол съответства на излагането след доза левоноргестрел от близо 30 микрограма комбинация с етинилестрадиол.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност



Няма други клинични данни, приложими за предписващия лекар, освен представените в останалите точки на тази кратка характеристика на продукта.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Лактоза монохидрат  
Магнезиев стеарат  
Нишесте, прежелатинизирано  
Индигокармин (E132).

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

### **6.5 Данни за опаковката**

Всяка картонена опаковка съдържа 3 блистера от PVC/алуминиево фолио. Всеки блистер съдържа 21 таблетки.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
1000 Ljubljana  
Словения

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20010663

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

Дата на първо разрешение: 18 юни 2001 г.

Дата на последно подновяване: 11 ноември 2011 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

10/2012

