

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЦИЛЕСТ 0,250 mg/0,035 mg таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20010663

Разрешение № 9540, 03.05.2010

Одобрение №

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка "цветна" активна таблетка съдържа 0,250 mg норгестимейт (*norgestimate*) и 0,035 mg етинилестрадиол (*ethinyl estradiol*).

Използвани съкращения: "НГМ" за норгестимейт и "ЕЕ" – за етинилестрадиол.

ЦИЛЕСТ таблетки:

Перорална таблетка	Количества на активната съставка		Таблетки, съдържащи крайния лекарствен продукт
	НГМ (mg)	ЕЕ (mg)	
Синя – активна	0,250	0,035	21-дневен режим 21

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Сини активни таблетки – кръгли таблетки с надпис "С 250" от двете страни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Контрацепция за жени.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Перорално приложение

Ефективност на пероралните контрацептиви

Когато се прилагат правилно, без да се пропуска хапче, вероятността от забременяване е под 1% (т.е. <1 бременност на 100 жени за година употреба). Обичайната степен на неуспех всъщност е 5% за първата година. Вероятността от забременяване се увеличава с всяко пропуснато хапче по време на менструалния цикъл.

Възрастни

За да се достигне максимална контрацептивна ефективност, таблетките ЦИЛЕСТ трябва да се приемат в правилна последователност по едно и също време всеки ден (напр. при лягане).

Таблетките се приемат без прекъсване както следва:

Една синя активна таблетка се приема с вода веднъж дневно в продължение на 21 дни. След като се вземе последната таблетка, следва период от 7 дни, по време на който не трябва да се вземат таблетки. През този период без лекарство може да се очаква кръвотечение, започващо обикновено 2 до 4 дни след последната активна таблетка. След прекъсването от 7 дни трябва да

се започне следващия блистер ЦИЛЕСТ, дори ако не се е появило кървене или кървенето още не е спряло.

Лечението трябва да започне на първия ден от менструалния цикъл: една таблетка дневно с малко течност по едно и също време на деня в продължение на 21 дни. Ако тази процедура се спазва стриктно, ЦИЛЕСТ осигурява сигурно предпазване от забременяване, което започва от първия ден на приема, включващ и периода от 7 дни, през който не се вземат таблетки.

[Започване в събота: първата активна таблетка се приема в събота след започване на периода, дори все още да има кървене. Ако периодът започва в събота, опаковката се започва през същия ден. В случай, че събота не е първият ден на цикъла, се използва друг резервен метод за контрол на раждаемостта, ако имате полови контакти през времето от съботата, когато е започната опаковката, до следващата събота (7 дни)].

Ако менструацията вече е започнала (т.е. 2, 3 или 4 дни преди това), приемът на таблетките трябва да започне от 5-ия ден на менструалния цикъл. В този случай трябва да се вземат допълнителни мерки против забременяване за първите 7 дни от приема на таблетките.

Ако менструацията е започнала преди повече от 5 дена, пациентката трябва да бъде посъветвана да изчака до следващия си менструален цикъл преди да започне да взема ЦИЛЕСТ.

Деца

Ефективността и безопасността на ЦИЛЕСТ е проучена и установена при жени в репродуктивна възраст. Същата безопасност и ефективност се очаква и в adolescentна възраст в постпуберталния период до 16-годишна възраст, както и на възраст над 16 години. Прилагането на този продукт преди менархе не е показано.

Старческа възраст

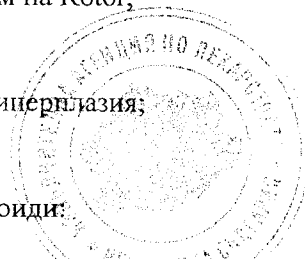
Прилагането на този продукт не е показано при жени в пост-менопауза.

4.3 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Абсолютни противопоказания

- Бременност или предполагаема бременност (която не може да бъде още изключена).
- Нарушения на кръвообращението (сърдечно-съдови или мозъчно-съдови) като тромбоза и тромбоемболични процеси, или анамнеза за такива състояния (включително анамнеза за потвърден венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), фамилна анамнеза за идиопатичен ВТЕ, и други известни рискови фактори за ВТЕ), умерена до тежка хипертония, хиперлипотеинемия. В допълнение наличието на повече от един от рисковите фактори за болест на артериите.
- Тежки заболявания на черния дроб, холестатична жълтеница или хепатит (вирусен или не-вирусен) или анамнеза за такива състояния, ако резултатите от чернодробните проби не са се нормализирали, и 3 месеца след като чернодробните проби са били в норма; анамнеза за жълтеница на бременността или жълтеница поради употреба на стероиди, синдром на Rotor, синдром на Dubin-Johnson, хепато-целуларни тумори и порфирия.
- Холелитиаза
- Известни или предполагаеми естроген - зависими тумори; ендометриална хиперплазия; недиагностицирано вагинално кръвотечение.
- Системен лупус еритематозес или анамнеза за това състояние.
- Анамнеза по време на бременност или по време на предишен прием на стероиди.



- тежък сърбеж
- херпес гестационис
- проява или влошаване на отосклероза

Относителни противопоказания:

Ако пациентката има някое от относителните противопоказания изброени по-долу, ползата от препаратите, съдържащи естроген/прогестоген, трябва да се прецени по отношение на евентуалния риск за всеки индивидуален случай и пациентката трябва да бъде под непрекъснато наблюдение. В случай, че някои от тези състояния се появят или се влошат, докато пациентката взема хапчетата, приемът им трябва да се преустанови.

- Състояния, които могат да доведат до повишен риск от развитие на тромбо-емболични усложнения, напр. тежки варикозни вени или обездвижване след голяма операция. Нарушения на кръвосъсирването.
- Наличие на някой рисков фактор за заболяване на артериите, напр. тютюнопушене, хиперлипидемия или хипертония.
- Други състояния, свързани с повишен риск от развитие на циркулаторни заболявания като латентна или изявена сърдечна недостатъчност, нарушена бъбречна функция или анамнеза за такива състояния.
- Епилепсия или анамнеза за такова състояние.
- Мигрена или анамнеза за такова състояние.
- Анамнеза за холелитиаза.
- Наличие на някой рисков фактор за развитие на естроген-зависими тумори, естроген-чувствителни гинекологични нарушения като фибромиоматоза или ендометриоза.
- Захарен диабет.
- Тежка депресия или анамнеза за такова състояние. Ако това е придружено от нарушения в метаболизма на триптофан, даването на витамин В6 може да има терапевтичен ефект.
- Сърповидноклетъчна хемоглобинопатия, тъй като при известни обстоятелства, напр. инфекции или аноксия, съдържащите естроген препарати могат да предизвикат тромбоемболичен процес при пациенти с това състояние.
- Ако резултатите от чернодробните проби са извън нормата, приемът трябва да се преустанови.

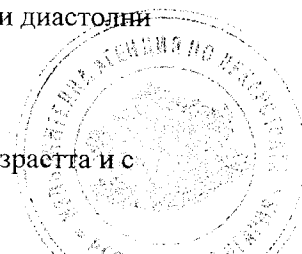
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пероралните контрацептиви НЕ предпазват срещу HIV инфекции (СПИН), както и от други предавани по полов път заболявания.

Препоръчително е преди започване и периодично по време на пероралната контрацептивна терапия, на пациентката да бъде извършен цялостен физически преглед. Трябва да бъде снета цялостна медицинска и фамилна анамнеза. Повтарящо се междинно кръвотечение или неочаквано вагинално кървене изисква по-нататъшна оценка.

Когато преценява съотношението риск/полза при употребата на перорални контрацептиви, лекарят трябва да знае следните състояния, които могат да увеличат риска от усложнения, свързани с употребата на перорални контрацептиви:

- Състояния, които могат да увеличат риска от развитие на венозни тромбоемболични усложнения, напр. продължително обездвижване или голяма операция;
- Рискови фактори за артериално заболяване, напр. тютюнопушене, хиперлипидемия, хипертензия или затлъстяване;
- Хипертензия (поддържани систолни стойности от 140-159 или поддържани диастолни стойности от 90-99 mm/Hg);
- Захарен диабет;
- Тежка депресия или анамнеза за такова състояние;
- Тютюнопушене. Рискът от сърдечно-съдови усложнения се повишава с възрастта и с броя на изпушените цигари.



Тромбоемболични и други съдови заболявания

Увеличеният риск от тромбоемболично и тромботично заболяване, свързан с употребата на перорални контрацептиви, е добре известен. При контролирани проучвания е намерено, че относителният риск при употребяващи в сравнение с неупотребяващи перорални контрацептиви е 3 с първи епизод на тромбоза на повърхностните вени, 4 до 11 с тромбоза на дълбоките вени или белодробен емболизъм и 1,5 до 6 със състояния, предразполагащи към венозно тромбоемболично заболяване. Изследванията са показали, че относителният риск е малко по-нисък, около 3 за новите случаи и около 4,5 за новите случаи, налагащи хоспитализиране. Рискът от тромбоемболично заболяване, свързан с употребата на перорални контрацептиви, не зависи от продължителността на употреба и изчезва след преустановяване на употребата.

Има съобщения за нарастване от два до четири пъти на относителния риск от постоперативни тромбоемболични усложнения след употреба на перорални контрацептиви. Относителният риск от венозна тромбоза при жени с предразполагащи състояния е два пъти по-голям от този при жени без такива медицински състояния. По възможност, приемът на перорални контрацептиви трябва да се преустанови най-малко четири седмици преди и за две седмици след планова операция от тип, свързан с повишаване на риска от тромбоемболизъм и по време и след продължително обездвижване. Тъй като периодът непосредствено след раждане също е свързан с повишен риск от тромбоемболизъм, приемът на перорални контрацептиви трябва да започне не по-рано от 3 седмици след раждането при жени, които са решили да не кърмят. След предизвикан или спонтанен аборт по време на или след 20^{та} гестационна седмица хормоналните контрацептиви могат да започнат да се приемат на 21^{вия} ден след аборта или на първия ден след първата спонтанна менструация, в зависимост кое се случи по-рано.

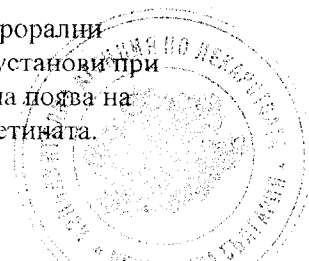
Относителният риск от артериални тромбози (напр. инсулт, миокарден инфаркт) се повишава от наличието на други предразполагащи фактори като тютюнопушене, хипертензия, хиперхолестеролия, затлъстяване, диабет, анамнеза за преекламптична токсемия и напреднала възраст. Употребата на перорални контрацептиви, съдържащи 50 µg или повече естроген е свързана с тези сериозни съдови усложнения. Рискът от съдово заболяване може да бъде по-малък при продукти на перорални контрацептиви, съдържащи по-ниска доза естроген и гестаген, въпреки че това не е категорично установено.

Рискът от сериозни сърдечно-съдови нежелани ефекти се увеличава с възрастта и при усилено тютюнопушене и е доста изразен при жени над 35-годишна възраст. Жени, които употребяват перорални контрацептиви трябва настойчиво да бъдат съветвани да не пушат.

Има съобщения за повишаване на артериалното налягане при жени, вземащи перорални контрацептиви. Изпитвания, проведени с перорални контрацептиви, съдържащи 50 микрограма или повече естроген показват, че е по-вероятно това повишение да се наблюдава при по-възрастни жени, използващи контрацептиви и при по-продължителна употреба. При много жени повишеното кръвно налягане ще се върне към нормата след преустановяване на приема на пероралните контрацептиви. Няма разлика в появата на хипертензия между жени, които са използвали перорални контрацептиви в миналото и такива, които никога не са ги употребявали.

При жени с хипертензия (поддържани систолни стойности от 140-159 или поддържани диастолни стойности от 90-99 mm/Hg) това състояние трябва да е добре контролирано преди да се започне употреба на контрацептиви. Приложението на пероралните контрацептиви трябва да се преустанови при поява на значително повишение на кръвното налягане.

Има клинични съобщения за тромбоза на ретината, свързана с употребата на перорални контрацептиви. Приложението на пероралните контрацептиви трябва да се преустанови при поява на необяснима преходна частична или пълна загуба на зрението, начало на поява на петна в зрителното поле или диплопия, едем на папилата или съдова лезия на ретината. Незабавно трябва да се предприемат диагностични и терапевтични мерки.



Допълнителният риск от ВТЕ е най-висок по време на първата година, когато жената започне да употребява комбинирани перорални контрацептиви. Този риск е по-малък от риска от ВТЕ, свързан с бременността, за който се преценява, че е 60 на 100,000 бременности. ВТЕ води до смърт в 1-2% от случаите.

Не е известно как ЦИЛЕСТ се отразява на риска от ВТЕ в сравнение с другите комбинирани перорални контрацептиви.

Обаче епидемиологичните изследвания са показали, че развитието на ВТЕ при жените, които приемат перорални контрацептиви с ниско съдържание на естроген (<50 микрограма етинилестрадиол) е в границите на около 20-40 случая на 100,000 женски години, но тази преценка за риска варира според прогестогена. За сравнение при жените, които не употребяват перорални контрацептиви, случаите са 5-10 на 100,000 женски години.

Епидемиологичните изследвания също са свързали употребата на комбинирани перорални контрацептиви с повишен риск от артериален тромбемболизъм (напр. Миокарден инфаркт, преходна исхемична атака).

Чернодробно заболяване

Трябва да са изминали най-малко три месеца след като изследванията за оценка на чернодробната функция след който и да е тип хепатит са се нормализирали, преди приложението на пероралните контрацептивни хапчета.

Честотата както на доброкачествените, така и на злокачествените чернодробни тумори (чернодробни аденоми и хепатоцелуларни карциноми) е рядка. Контролирани клинични проучвания показват, че рискът от тези тумори може да се повиши и да зависи от употребата и от продължителността на приложение на перорални контрацептиви. Руптурата на доброкачествените чернодробни аденоми може да доведе до смърт поради интраабдоминален кръвоизлив.

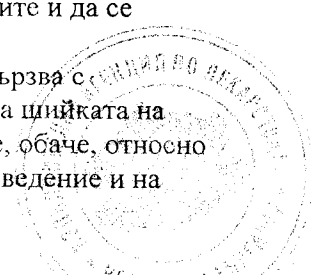
Карциноми на репродуктивните органи и гърдите

В случай на недиагностицирано, постоянно или повтарящо се необичайно вагинално кървене трябва да се проведат подходящи изследвания за изключване на злокачествено заболяване. Проведени са многобройни епидемиологични изследвания върху честотата на рак на гърдата, ендометриума, яйчниците и шийката на матката при жени, употребяващи перорални контрацептиви. Въпреки че има противоречиви съобщения, повечето изследвания показват, че употребата на перорални контрацептиви не е свързана с общо увеличение на риска от развитие на рак на гърдата. Някои проучвания съобщават за увеличение на относителния риск от развитие на рак на гърдата, особено в по-млада възраст. Съобщава се, че този повишен относителен риск е свързан с продължителността на употреба.

При мета-анализ на 54 епидемиологични проучвания е установено, че при жени, които понастоящем употребяват комбинирани перорални контрацептиви или са ги използвали през последните 10 години, рискът да се диагностицира рак на гърдата е леко увеличен. Не е възможно да се заключи от тези данни дали наблюдаваният риск се дължи на ранна диагноза на рака на гърдата при жени, употребявали някога перорални контрацептиви, на биологичните ефекти на хормоналните контрацептиви или на комбинацията от двата фактора. Този мета-анализ е показал също, че възрастта, на която жените прекратяват употребата на комбинирани перорални контрацептиви е важен рисков фактор за рак на гърдата. Колкото по-голяма е възрастта при спирането, толкова по-често се диагностицира рак на гърдата. Счита се, че продължителността на употреба е от по-малко значение.

Възможното повишаване на риска от рак на гърдата трябва да се обсъди с жените и да се съпостави с ползата от комбинирани перорални контрацептиви.

Някои изследвания показват, че употребата на перорални контрацептиви се свързва с увеличаване на риска от неоплазми на шийката на матката, включително рак на шийката на матката, при някои популации жени. Продължава да съществува противоречие, обаче, относно степента, в която тези находки може да се дължат на разлики в сексуалното поведение и на други фактори.



Метаболитни ефекти

Пероралните контрацептиви могат да предизвикат намаление на глюкозния толеранс. Доказано е, че този ефект е директно свързан с дозата на естрогена. Освен това, гестагените може да увеличават секрецията на инсулина и да създават инсулинова резистентност. Този ефект варира при различните гестагенни препарати. При недиабетични жени обаче, пероралните контрацептиви изглежда нямат ефект върху глюкозата в кръвта на гладно. Поради тези проявени ефекти жените с пре-диабет и диабет трябва да бъдат проследявани особено внимателно по време на приема на перорални контрацептиви.

Малък процент жени имат персистираща хиперглицидемия, когато употребяват хапчета. Има съобщения за промени в серумните триглицериди и нивата на липопротеините при употребяващите перорални контрацептиви.

Главоболие

Началото или обострянето на мигрена или появата на различно по вид главоболие, което е рецидивиращо, персистиращо или силно, налага преустановяване на употребата на пероралните контрацептиви и преценка на причината.

Неправилни кръвотечения

При пациентки на перорални контрацептиви може да се наблюдава интерменструално кървене, зацапване и/или отсъствие на псевдоменструация, особено през първите три месеца от употребата. Трябва да се имат предвид нехормонални причини и ако е необходимо, да се предприемат подходящи диагностични мерки, за да се изключи злокачествено заболяване или бременност.

Някои жени може да получат аменорея или олигоменорея, особено когато такова състояние е съществувало и преди употребата на пероралните контрацептиви.

Приложение след раждане

След нормално раждане даването на перорални контрацептиви на майки, които не кърмят, може да започне на 21-ия ден след раждането при условие, че пациентката е напълно подвижна и няма послеродови усложнения. Не се изискват допълнителни средства против забременяване. Ако приложението започне по-късно от 21-ия ден след раждането, изискват се допълнителни средства против забременяване за първите 7 дни от приема на хапчето.

Ако е имало полов контакт след раждането, оралната контрацепция трябва да се отложи до първия ден на първия менструален цикъл.

След спонтанен аборт или аборт по желание приемът трябва да започне незабавно, като в този случай не се изискват допълнителни контрацептивни мерки.

Преминаване на ЦИЛЕСТ от хапчета, които се вземат 21 дена или от други хапчета, които се вземат 22 дена:

Всички таблетки в старата опаковка трябва да са взети. Първата таблетка ЦИЛЕСТ се взема на следващия ден, т.е. няма никакъв интервал между вземането на таблетките, нито пък пациентката трябва да чака до началото на менструацията си. Таблетките трябва да се приемат както е посочено в точка „Дозировка и начин на приложение” (вж.точка 4.2). Не се изискват допълнителни контрацептивни мерки. Пациентката няма да има менструация докато не бъдат взети всички таблетки ЦИЛЕСТ от първата опаковка, но това не е вредно, нито пък има някакво значение, ако тя получи някакво кръвотечение в дните, когато взема таблетките.

Преминаване от комбинирано ежедневен хапче (таблетки за 28 дена) на ЦИЛЕСТ:

ЦИЛЕСТ трябва да се започне след вземането на последната активна таблетка от опаковката “Ежедневно хапче” (т.е. след вземането на 21 или 22 таблетки). Първата таблетка ЦИЛЕСТ се взема на следващия ден, т.е. няма интервал между приема на таблетките, нито пък пациентката трябва да чака до началото на менструацията си. Таблетките трябва да се приемат както е обяснено в точка „Дозировка и начин на приложение” (вж.точка 4.2). Не се изискват допълнителни контрацептивни мерки. Останалите таблетки от опаковката с ежедневни хапчета (ЕХ) трябва да се изхвърлят.

Пациентката няма да има менструация докато не свърши приема на първата опаковка ЦИЛЕСТ, но това не е вредно, нито пък има значение, ако тя получи някакво кръвотечение по време на дните, когато взема таблетките.

Преминаване от хапчета само с прогестерон (ХСП или мини-хапчета) на ЦИЛЕСТ:

Първата таблетка ЦИЛЕСТ трябва да се вземе първия ден на менструацията, дори ако пациентката вече е взела едно мини-хапче този ден. Таблетките трябва да бъдат приемани според точка „Дозировка и начин на приложение“ (вж. точка 4.2). Не са необходими допълнителни контрацептивни мерки. Всички останали съдържащи само прогестерон хапчета в опаковката с мини-хапчета трябва да се изхвърлят.

Ако пациентката взема мини-хапчета, тя може да няма менструация, особено ако кърми. Първата таблетка ЦИЛЕСТ трябва да се вземе в деня след спиране на мини-хапчетата. Всички останали хапчета в миниопаковката трябва да бъдат изхвърлени. През първите 7 дни трябва да се прилагат допълнителни контрацептивни мерки.

Прескачане на една менструация

За да се прескочи една менструация, новата опаковка ЦИЛЕСТ трябва да се започне в деня след свършване на настоящата опаковка (пациентката прескача дните без таблетки). Приемът на таблетките продължава по обичайния начин.

По време на втората опаковка може да се появи леко зацапване или истинско кървене, но контрацептивната защита не е намалена, при условие, че няма пропуснат прием на таблетка. Следващата опаковка ЦИЛЕСТ се започва след обичайните 7 дни без таблетки, без оглед на това дали менструацията е напълно завършила или не.

Намалена ефективност

Когато ЦИЛЕСТ се приема според инструкциите за употреба, много малко вероятно е да се получи забременяване. Обаче ефективността на пероралните противозачатъчни средства може да бъде намалена при следните състояния:

Пропуснати таблетки

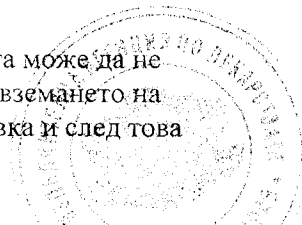
Ако пациентката забрави да си вземе таблетката, тя трябва да я вземе веднага щом си спомни за това, и да вземе следващата таблетка по обичайното време. Това може да означава, че в един ден ще бъдат взети две таблетки. При условие, че тя се е забавила с вземането на таблетката по-малко от 12 часа, ЦИЛЕСТ все още осигурява контрацептивна защита по време на този менструален цикъл, и останалите таблетки от опаковката трябва да се вземат както обикновено.

Ако тя е закъсняла с приема на една или повече таблетки с повече от 12 часа, тя трябва да вземе последната пропусната таблетка веднага щом си спомни, но трябва да остави останалите пропуснати таблетки в опаковката. Тя трябва да продължи да взема останалите таблетки в опаковката както обикновено, но трябва да използва допълнителни мерки против забременяване (напр. диафрагма плюс спермициден крем) и да спазва “правилото на 7-те дни” (виж По-нататъшна информация за правилото на 7-те дни).

Ако са останали 7 или повече хапчета в опаковката след пропускането или забавянето на хапчетата, тогава обичайното 7-дневно прекъсване може да бъде оставено преди започването на следващата опаковка. Ако са останали по-малко от 7 хапчета в опаковката след пропускането и забавянето на таблетките, тогава при свършване на опаковката следващата опаковка трябва да се започне на следващия ден. Ако при свършването на втората опаковка не се получи кръвотечение след спирането на хапчетата, трябва да се направи тест за бременност.

Повръщане или диария

Ако след приемането на таблетката се получи повръщане или диария, таблетката може да не бъде усвоена правилно от организма. Ако симптомите изчезнат до 12 часа след вземането на таблетката, пациентката трябва да вземе допълнителна таблетка от друга опаковка и след това да продължи с останалата част от опаковката както обикновено.



Обаче, ако симптомите продължат и след тези 12 часа, необходими са допълнителни мерки против забременяване за всеки полов контакт по време на стомашното или чревно неразположение, а също и за следващите 7 дни (пациентката трябва да бъде посъветвана да спазва "правилото на 7-те дни").

Промени в начина на кървене

Ако след вземането на ЦИЛЕСТ в продължение на няколко месеца внезапно се появи зацапване или междинно кървотечение (каквото не е наблюдавано в предишните цикли) или не се получи кървотечение при спиране на хапчетата, ефективността на контрацепцията може да е намалена. Ако не се получи кървотечение при спиране на хапчетата и нито едно от изброените неща не се е случило, много малко вероятно е да се е получило забременяване, и употребата на перорални контрацептиви може да продължи до края на следващата опаковка. (Ако не се получи кървотечение при спиране на хапчетата в края на втория цикъл, приемът на таблетки трябва да се преустанови и трябва да се изключи бременност преди да бъде подновено ползването на перорални контрацептиви.) Обаче, ако няма кървотечение при спиране на таблетките, а се е получило някое от гореизброените неща, приемът на таблетки трябва да се преустанови и трябва да се изключи бременност преди да бъде подновен приемът на перорални контрацептиви.

Медицински преглед/консултация

Преценяването на жените преди да започне приемът на пероралните контрацептиви (и през редовни интервали след това) трябва да включва лична и фамилна медицинска анамнеза на всяка една жена. Физикалният преглед трябва да бъде насочен от това и от противопоказанията (вж. точка 4.3) и предупрежденията (вж. точка 4.4) за този продукт. Честотата и естеството на тези преценки трябва да се основава на съответните насоки и трябва да се прилага за отделната жена, но трябва да включва измерване на кръвното налягане, и ако клиницистът сметне за подходящо, трябва да се направи преглед на гърдите, на корема и на таза, включително вземане на цитонамазка.

Трябва да се внимава, когато се предписват перорални контрацептиви на млади жени, чиито менструален цикъл още не се е стабилизирал.

Хлоазма

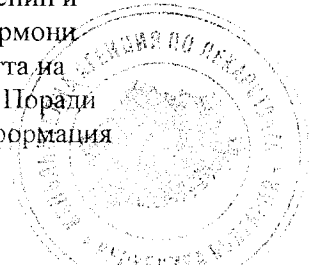
Понякога може да се появи хлоазма, особено при жени с анамнеза за *chloasma gravidarum*. Жени с предразположеност към хлоазма трябва да избягват да се излагат на слънце или ултравиолетово лъчение, докато вземат този препарат. Често хлоазмата е напълно обратима.

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

Взаимодействия

Метаболизмът на хормоналните контрацептиви може да се повлияе от различни лекарства. Важно клинично значение имат лекарствата, които са причина за индуцирането на ензимите, отговорни за разграждането на естрогените и прогестините, както и лекарствата, които прекъсват ентеро-хепаталната рециркулация на естрогена (напр. някои антибиотици).

Главна цел на ензимните индуктори е чернодробната микрозомална естроген-2-хидроксилаза (цитохром P450 3A4). Документирана е понижена контрацептивна ефикасност при едновременна употреба на хормонални контрацептиви и рифампицин. Има литературни данни, че хормоналните контрацептиви взаимодействат с някои антиретровирусни агенти, модафинил, топирамат, барбитурати, гризеофулвин, фенилбутазон, натриев фенитоин, карбамазепин и бозентан. Взаимодействията с лекарства, които повишават клирънс на половите хормони може да доведат до междинно кървене или бременност. Не е установена ефикасността на ЦИЛЕСТ при жени на дългосрочно лечение с чернодробен ензим-индуциращ агент. Поради това, при пациентки, приемащи чернодробни ензим-индуциращи лекарства тази информация трябва да се вземе под внимание при избора на контрацептивен метод.



Възможно взаимодействие на хормоналните контрацептиви с жълт кантарион е предположено въз основа на някои съобщения на жени, употребяващи перорални контрацептиви, които са получили междинно кървене скоро след започване на употреба на жълт кантарион. Съобщава се за настъпване на бременност при жени, употребяващи комбинирани хормонални контрацептиви, които използват също жълт кантарион.

Установено е, че някои протеазни инхибитори и някои антиретровирусни агенти повишават (напр. индинавир) или понижават (напр. ритонавир) нивата на комбинираните хормонални контрацептиви в кръвообращението.

Друг тип взаимодействие е нарушаването на ентеро-хепаталната рециркулация на естрогените, което може да доведе до ускорено елиминиране и влошена ефективност. Това може да се дължи на абсорбция на жлъчни естрогенни конюгати (напр. холестирамин) или на недостатъчно разделяне на съединението от чревните бактерии, като последното се наблюдава след приложението на някои антибиотици (напр. ампицилин, тетрациклин).

Едновременната употреба на бозентан и етинил естрадиол съдържащи продукти, може да доведе до понижаване на концентрациите на хормоналните контрацептиви и по този начин да увеличи риска от нежелана бременност и нередовно кървене.

Съвет към лекарите е да обръщат внимание на препоръките в информацията за предписване относно съпътстващата терапия.

Лабораторни изследвания

Някои ендокринни и чернодробни функционални проби и изследване на кръвните компоненти може да се повлияят от пероралните контрацептиви:

- Увеличен протромбин и фактори II, VII, VIII, IX, X и XIII; намален антитромбин 3; увеличение на индуцираната от норадреналин агрегация на тромбоцитите;
- Увеличение на тироид-свързващия глобулин (TBG), водещо до увеличение на циркулиращия общ тироиден хормон, измерен чрез протеин-свързания йод (PBI), T4 с колона или радиоимуниен метод. Поемането на свободен T3 е намалено, което отразява повишението на TBG, концентрацията на свободен T4 остава непроменена;
- Други свързващи протеини в серума може да бъдат увеличени;
- Глобулините, свързващи половите хормони, са повишени и това води до повишени нива на общите циркулиращи полови стероиди: обаче нивата на свободните или биологично активните стероиди намаляват или остават непроменени;
- Липопротеините с висока плътност (HDL-C) и общият холестерол (Total-C) може да бъдат увеличени, липопротеинът с ниска плътност (LDL-C) може да бъде увеличен или намален, докато съотношението LDL-C/HDL-C може да бъде намалено, а триглицеридите може да останат непроменени;
- Глюкозният толеранс може да бъде намален;
- Нивата на серумните фолати може да бъдат намалени при употребата на перорални контрацептиви. Това може да има клинично значение, ако жената забременее малко след прекратяване на употребата на пероралните контрацептиви.

4.6 БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

ЦИЛЕСТ е противопоказан за употреба по време на бременност.

Епидемиологичните изследвания показват, че няма повишен риск от вродени малформации при деца, родени от жени, които са употребявали перорални контрацептиви преди забременяването. Повечето от съвременните изследвания не показват тератогенен ефект и при случайна употреба през ранната бременност, особено ако се касае за сърдечни аномалии и дефекти на крайниците.

Контрацептивните стероиди и/или техните метаболити може да се екскретират с кърмата. В допълнение трябва да се каже, че комбинираните хормонални контрацептиви, давани през следродилния период могат да попречат на лактацията чрез понижаване на количеството или

качеството на кърмата. Кърмещата майка трябва да бъде съветвана, ако е възможно, да не използва ЦИЛЕСТ или други комбинирани хормонални контрацептиви, а други форми на контрацепция, докато детето на бъде напълно отбито.

4.7 ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

Не е приложимо.

4.8 НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Разнообразни нежелани реакции са свързани с употребата на перорални контрацептиви. Първата поява на симптомите на която и да е от тези реакции налага незабавното спиране на пероралните контрацептиви докато не се предприемат съответните диагностични и терапевтични мерки.

Сериозни нежелани реакции

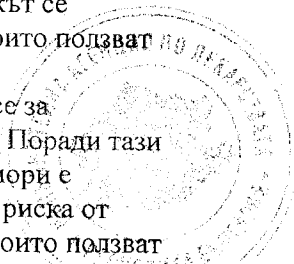
Съществува всеобщо мнение, което се основава на статистически данни, че пациентките, които вземат комбинирани перорални контрацептиви, получават по-често от жените, които не вземат такива контрацептиви, различни нарушения на кръвосъсирването. Не се знае колко често са тези нарушения при пациентките, които вземат перорални контрацептиви с ниско съдържание на естроген, но има причини да се предполага, че те може да се получават по-рядко, отколкото със старите видове хапчета, които съдържат повече естроген.

В различни доклади се прави връзка между пероралните контрацептиви и получаването на тромбоза на дълбоките вени, на белодробна емболия и други емболии. В други изследвания на тези перорални контрацептиви се предполага, че при тях има повишен риск от коронарен и мозъчно-съдов инцидент, които зависят от дозата на естрогена и/или прогестогена, особено при хора, които пушат много. Много рядко се е съобщавало за тромбози, които се получават в други вени или артерии, напр. чернодробни, мезентериални, бъбречни или на ретината.

Трябва да се отбележи, че няма консенсус относно често противоречивите находки, получени при по-ранните изследвания. Лекарят трябва да има предвид възможността да се получи съдов инцидент, като може да няма пълно възстановяване от такива нарушения и че те може да доведат до смърт. Лекарят трябва да има предвид наличието на рискови фактори за болести на артериите и за тромбоза на дълбоките вени, когато предписва перорални контрацептиви. Рисковите фактори за болести на артериите включват тютюнопушене, хиперлипидемия, хипертония или диабет.

Симптомите на тромботичното състояние могат да включват: внезапна силна болка в гърдите, която достига или не до лявата ръка; внезапен задух; и обикновено тежко, продължително главоболие, особено ако се получава за пръв път или прогресивно се влошава, или е свързано с някой от следните симптоми: внезапна частична или пълна загуба на зрението, или двойно виждане, афазия, световъртеж, тежък припадък или колапс със или без огнищна епилепсия, слабост или много изявена скованост, която изведнъж засяга едната страна или една част от тялото, двигателни нарушения; силна болка в прасеца на единия крак; остър корем.

Тютюнопушенето сериозно повишава риска от поява на сериозни нежелани реакции от страна на сърдечно-съдовата система при употребата на перорални контрацептиви. Рискът се увеличава с възрастта и е по-изразен при жени над 35-годишна възраст. Жени, които ползват перорални контрацептиви, трябва да бъдат строго посъветвани да не пушат. Употребата на естроген-съдържащи перорални контрацептиви може да допринесе за нарастването на съществуващи отпреди тумори, зависими от половите стероиди. Поради тази причина употребата на тези перорални контрацептиви при пациенти с такива тумори е противопоказано. Съобщава се за многобройни епидемиологични проучвания за риска от овариален, ендометриален, цервикален карцином или рак на гърдата при жени, които ползват



комбинираните перорални контрацептиви. Има ясни данни, че комбинираните перорални контрацептиви дават значителна защита и срещу рака на яйчника, и срещу рака на ендометриума. В някои изследвания се съобщава за повишен риск от развитие на рак на шийката при пациентки с дълготрайна употреба на комбинираните перорални контрацептиви, но продължават противоречията относно степента, до която това може да се отдаде на ужасните последици от сексуалното поведение и други фактори.

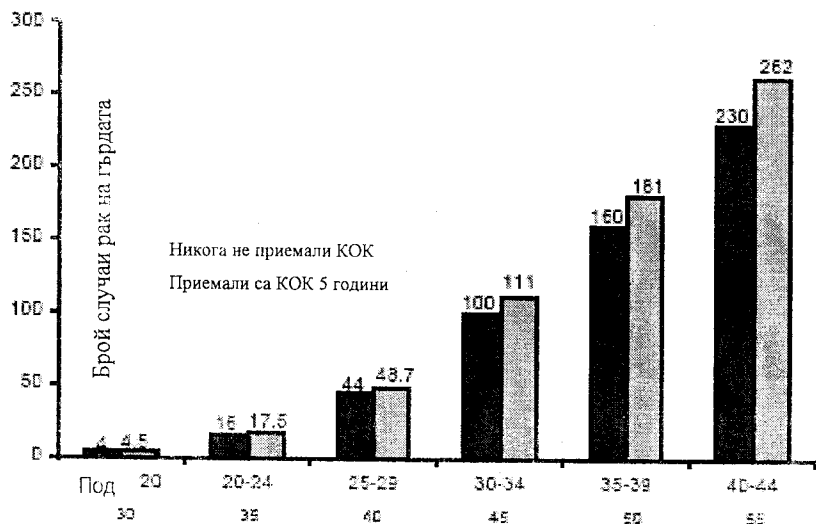
В един мета-анализ на 54 епидемиологични проучвания се съобщава, че има леко повишен относителен риск ($OR = 1,24$) от развитие на рак на гърдата, диагностициран при жени, които понастоящем вземат комбинираните перорални контрацептиви (КОК). Наблюдаваният модел на повишен риск може да се дължи на по-ранното диагностициране на рака на гърдата при тези жени, които вземат КОК, на биологичните ефекти на КОК, или на комбинацията от двете. Допълнителните карциноми на гърдата, които са диагностицирани при жените, които понастоящем приемат КОК или при жените, които са приемали КОК през последните 10 години, е по-вероятно да са локализирани в гърдата, отколкото тези при жените, които никога не са приемали КОК.

Ракът на гърдата се среща рядко при жените под 40 години, независимо дали вземат или не вземат КОК. Докато този фонов риск се увеличава с възрастта, големият брой случаи на диагноза "рак на гърдата" при жени, които понастоящем или напоследък са вземали КОК, е малък по отношение на цялостния риск от развитие на рак на гърдата (виж диаграмата).

Най-важният рисков фактор за развитие на рак на гърдата при жени, които вземат КОК, е възрастта, при която те преустановяват вземането им - колкото в по-късна възраст ги спират, толкова повече случаи на рак на гърдата се диагностицират. Продължителността на вземането не е толкова важна и допълнителният риск постепенно изчезва в продължение на 10-те години след спирането на КОК, така че на 10-тата година изглежда няма допълнителен риск.

Възможното увеличаване на риска от развитие на рак на гърдата трябва да се обсъди с пациентката и да се прецени относно ползите от КОК, като се вземат пред вид данните, че те осигуряват съществена защита срещу риска от развитие на други карциноми (напр. овариален и ендометриален карцином).

Преценен кумулативен брой случаи на рак на гърдата на 10,000 диагностицирани жени за 5 години употреба и до 10 години след спиране на КОК, сравнени с броя на рак на гърдата, диагностициран при 10,000 жени, които никога не са приемали КОК



Приемали са хапчето на тази възраст
Брой случаи на рак, открит до



- Никога не приемали КОК
- Приемали са КОК 5 години

В редки случаи се съобщава за развитието на злокачествени чернодробни тумори при жени, които дълги години са приемали перорални контрацептиви. Правена е също връзка между доброкачествени чернодробни тумори и приемането на перорални контрацептиви. В диференциално-диагностично отношение трябва да се има предвид чернодробен тумор, когато се получи болка в горната част на корема, увеличение на черния дроб и интраабдоминален кръвоизлив.

Приемането на перорални контрацептиви може понякога да доведе до развитието на холестатична жълтеница или холелитиаза.

В редки случаи приемането на перорални контрацептиви може да отключи или да реактивира системен лупус еритематодес.

Друго рядко усложнение при приемането на перорални контрацептиви е хореа минор, която може да премине при спиране на хапчетата. Болшинството от случаите, когато се получава хореа, предизвикана от перорални контрацептиви, показват съществуващо отпреди предразположение, което често е свързано с остър ревматизъм.

Следните нежелани реакции са били свързани с употребата на норгестимейт/ етинилестрадиол (вж. точка 4.4. "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

Оценката на клиничната безопасност на ЦИЛЕСТ се основава на три проведени проучвания фаза III: контролирано 2-cell сравнително проучване за безопасност и ефикасност (A-3437), контролирано 2-cell сравнително проучване за ефектите на коагулация (D83-001) и открито проучване за ефикасността и безопасността (C82-083). И трите проучвания са били с продължителност две години (24 цикъла) и кумулативно оценяване на общо 1 647 жени и 22 237 цикъла. Информация за нежеланите реакции от тези комбинирани проучвания е предствена по-долу.

Главоболието е било най-често съобщавано и е единствена много често съобщавана нежелана реакция (30%).

Други нежелани реакции, съобщени при клинични проучвания с честота под 10% са изброени в таблицата:

Нежелани реакции, съобщени при клинични проучвания с ЦИЛЕСТ			
MedDRA-база данни на системно-органични класове	Чести нежелани реакции (>1/100 до < 1/10)	Нечести нежелани реакции (>1/1 000 до < 1/100)	Редки нежелани реакции (>1/10 000 до < 1/1 000)
Сърдечни нарушения		Незначително повишаване на кръвното налягане, хипертензия	Миокарден инфаркт, тромбоза на дълбоките вени, белодробен емболизъм и други видове емболизъм
Неоплазми-доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			Рак на шийката на матката, рак на гърдата
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Интерменструално кървене, зацапване, аменорея, вагинална кандидоза Чувствителност	Галакторея, болка, уголемяване	

Стомашно-чревни нарушения	Коремни спазми, подуване	Гадене, повръщане, колит	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Акне, обрив	Алоpecia, hirsutism, хлоазма	Еритема (нодозум мултиформе)
Нарушения на нервната система	Мигрена, промени в настроението, депресия	Раздразнителност, промени в либидото	
Нарушения на метаболизма и храненето	Задържане на течности, промени в телесното тегло (повишаване или понижаване)	Промени в апетита	

Изброените по-долу нежелани реакции са свързани с употребата на хормонални контрацептиви:

Сърдечни нарушения: цереброваскуларни инциденти, артериален тромбоемболизъм, миокарден инфаркт, хипертония. Ако се развие хипертония, лечението трябва да се преустанови.

Неоплазми-доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи): доброкачествени чернодробни тумори, злокачествени чернодробни тумори.

Хепато-билиарни нарушения: чернодробна холестаза, холелитиаза, холестатична жълтеница, синдром на Бъд-Киари.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата: отсъствие на псевдоменструация, промени в менструалното течение, увеличаване размера на маточната фибромиома, увеличаване на ерозиото на шийката на матката и секретията, временна инфертилност след прекратяване на лечението, предменструален синдром, влошаване на ендометриоза, някои вагинални инфекции, например кандидоза.

Намаляване на лактацията, когато се дава непосредствено след раждане.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: себорея, хипертрихоза, пемфигус (херпес гестационис), мелазма, която може да персистира, хеморагично изриване, уртикария, ангиоедема.

Нарушения на очите: промени в корнеалната извивка (по-стръмна), непоносимост към контактни лещи, катаркта, невро-окуларни лезии.

Нарушения на нервната система: хорей, тежко главоболие.

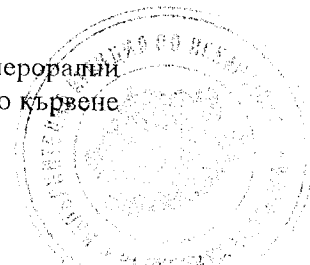
Нарушения на метаболизма и храненето: понижаване на глюкозния толеранс.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища: увреждане на бъбречната функция, хемолитичен уремичен синдром.

4.9 Предозиране

Не се съобщава за сериозни вредни ефекти след остро поглъщане на големи дози перорални контрацептиви. Предозирането може да предизвика гадене, повръщане и вагинално кървене при млади момичета. Няма антидоти и лечението трябва да бъде симптоматично.

Неконтрацептивни ползи за здравето



Следните неконтрацептивни ползи за здравето, свързани с употребата на комбинирани перорални контрацептиви се подкрепят от епидемиологични проучвания, при които широко са прилагани перорални контрацептивни форми, съдържащи естроген в доза, надвишаваща 0.035 мг етинил естрадиол или 0.05 мг местранол.

Ефекти върху менструацията:

- ♦ подобряване редовността на менструалния цикъл;
- ♦ намаляване загубата на кръв и намаляване честотата на желязонеодоимъчната анемия;
- ♦ намаляване честотата на дисменорея.

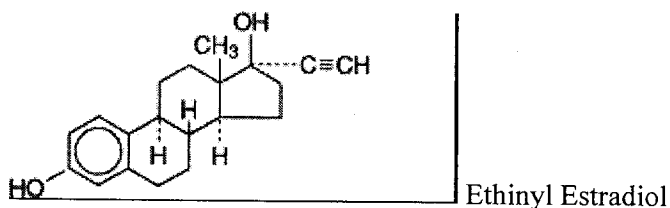
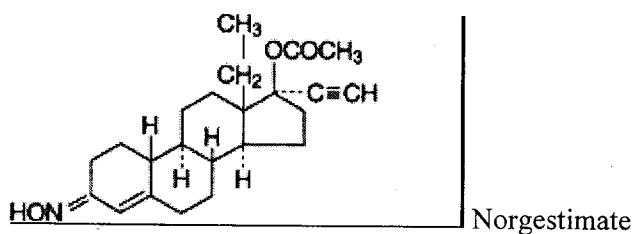
Ефекти, свързани с потискане на овулацията

- ♦ намаляване честотата на функционални овариални кисти;
- ♦ намаляване честотата на ектопични бременности.

Други ефекти:

- ♦ намаляване честотата на фиброаденоми и фиброцистични заболявания на гърдите;
- ♦ намаляване честотата на остри възпалителни процеси в областта на таза;
- ♦ намаляване честотата на рак на ендометриума;
- ♦ намаляване честотата на рак на яйчниците.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА



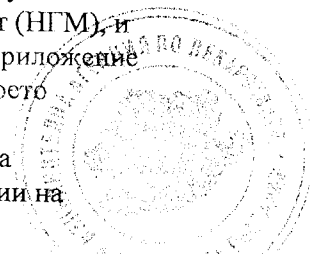
5.1 Фармакодинамични свойства

АТС код: G03AA11

Въпреки че фармакологичните ефекти на естрогените и гестагените, присъстващи във всички комбинирани перорални контрацептиви са напълно ясни, точният им механизъм на действие, освен потискането на овулацията, си остава противоречив.

ЦИЛЕСТ действа чрез механизма на гонадотропното потискане от естрогенните и прогестационните действия на етинилестрадиола и норелгестромина. Първоначалният механизъм на действие е инхибирането на овулацията, но промяната на лигавицата на шийката на матката, мотилитета на фалопиевите тръби и ендометриума също могат да спомогнат за ефикасността на продукта.

Изследванията на рецепторното свързване и на свързващия половите хормони глобулин (СПХГ), както и изследванията при животни и хора са показали, че и норгестимейт (НГМ), и норелгестромин, основният серумен метаболит на норгестимейт, след перорално приложение показват висока прогестационна активност с минимална присъща андрогенност, което илюстрира избиращото действие на ЦИЛЕСТ. Норгестимейт в комбинация с етинилестрадиол не противодейства на индуцираното от естрогените повишение на свързващия половите хормони глобулин (СПХГ), което води до ниски концентрации на свободния тестостерон в серума, в сравнение с изходните нива.



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция: норгестимейт и етинилестрадиол бързо се резорбират след перорално приложение. След еднократно или многократно (три цикъла) приложение на ЦИЛЕСТ серумните концентрации на норгестимейт остават под количествената граница на метода (0,1 ng/ml), което се дължи на бързото метаболизиране (вж по-долу "Метаболизъм"). Неговите метаболити норелгестромин и норгестрел са открити в измерими концентрации в кръвообращението, достигащи максимални серумни нива приблизително час и половина след дозата. Излагането на норелгестромин е пропорционално на дозата, следваща дозите норгестимейт от 0,180 до 0,250 mg. Серумните концентрации на етинилестрадиол са измерими половин час след приема, достигащи пикови равнища приблизително 1,2 часа след дозата.

Разпределение: норелгестромин и норгестрел са свързани във висока степен (> 97%) със серумните протеини. Норелгестромин се свързва с албумина, а не със СПХГ, докато норгестрел се свързва предимно със СПХГ и в много по-малка степен с албумина. Етинилестрадиол се свързва в голяма степен със серумния албумин. Проучванията са показали, че липсата на свързване на норелгестромин със СПХГ е уникална в сравнение с другите прогестагени в пероралните контрацептиви и играе ключова роля в усилването на неговата биологична активност. За разлика от него, норгестрел, образуван от норгестимейт, се свързва в голяма степен със СПХГ, което ограничава биологичната му активност. Тези находки, заедно със селективността на норелгестромин по отношение на прогестероновите рецептори показват, че този метаболит може да обясни уникалния клиничен профил на норгестимейт.

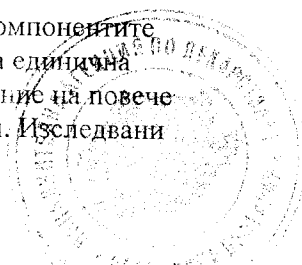
Метаболизъм: норгестимейт се метаболизира бързо чрез механизмите на първо преминаване (през червата и/или през черния дроб) до норелгестромин (пикови серумни концентрации се откриват след 2 часа) и норгестрел, които са фармакологично активни прогестагени. Етинилестрадиол се метаболизира до различни хидроксилирани метаболити и техните глюкуронидни и сулфатни конюгати.

Елиминирание: норелгестромин, норгестрел, както и етинилестрадиол се метаболизират последователно и техните метаболити се елиминират през бъбреците и с фекалиите. Стойностите на времето на полуживот в равновесно състояние са били 10 до 15 часа за етинилестрадиол; 24,9 часа за норелгестромин и 45 часа за норгестрел. След прилагане на ¹⁴C-норгестимейт 47% от радиоактивността се е елиминирала с урината и 37% – с фекалиите.

Фармакокинетика при равновесно състояние: след прилагане на 0,250 mg/0,035 mg етинилестрадиол дневното ниво (има се предвид AUC_{0-24 часа}) по време на равновесното плазмено ниво, изчислено за не-СПХГ свързаното серумно ниво е 18,1 часа нанограма/ml за норелгестромин и 3,64 часа нанограма/ml за норгестрел. След перорално приложение на 0,150 mg левоноргестрел/0,030 mg етинилестрадиол, средната дневна стойност на равновесното плазмено ниво, изчислено за не-SHBG свързаните серумни нива е 18,9 часа нанограма/ml за норгестрел. Нивото на норгестрел след прилагането на 0,250 mg/0,035 mg етинилестрадиол съответства на нивото след прилагане на левоноргестрел в доза приблизително равна на 30 микрограма в комбинация с етинилестрадиол.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проведени са обширни токсикологични изследвания по отношение на всеки от компонентите както поотделно, така и в комбинация. Тези проучвания включват изследвания на единична доза при различни животински видове, изследвания на повторна доза в продължение на повече от две години при плъхове, седем години при кучета и десет години при маймуни. Изследвания са също репродуктивната, свързаната с растежа, както и генната токсичност.



Резултатите показват, че острата перорална смъртна доза LD_{50} на норгестимейт (НГМ) + етинилестрадиол (ЕЕ) при плъхове е по-голяма от 5 g/kg, което показва много нисък порядък остра токсичност и широки граници на безопасност. Изследванията на повторната доза при обичайните лабораторни животни (плъхове, кучета, маймуни) на съотношение НГМ + ЕЕ, по-високо от 10:1 при субхронични (3-месечни изследвания, с дози приблизително 1000 пъти клиничната доза), както и съотношение 5:1 при хронични (2-годишни изследвания, с дози приблизително 100 пъти клиничната доза) са показали в известна степен подобни резултати: редуциране на еструсните цикли или менструацията, понижаване на теглото на матката и яйчниците, увеличаване теглото на черния дроб и хипофизата, понижаване серумните нива на холестерола и еритроцитните параметри – най-близките до първоначалното третиране ефекти, оценени като дължащи се на засиленото фармакологично действие на НГМ + ЕЕ или на общия феномен на стареене.

При продължителни проучвания повишената честота на поява на неоплазми на млечната жлеза и непрозрачност на лещата при плъхове (в 2-годишно проучване при доза, по-висока от 600 пъти клиничната доза) се счита за ефект на висока доза и вероятно не е свързана с оптималните фармакологични дозови равнища. В 7-годишно проучване с кучета, при дози 25 пъти по-високи от клиничната доза се наблюдава леко завишена честота на поява на лейомиоми (фиброиди) във високодозовата група. Тези тумори са най-често срещаните спонтанни неоплазми на репродуктивния тракт при женските кучета и се предполага, че се дължат на претоварването с естроген. При оптималните фармакологични дози те обикновено не се наблюдават. При 7-годишно проучване при кучета също се наблюдава непрозрачност на лещата, която не е свързана с дозата. Въпреки, че нормално се наблюдава при кучета, по принцип тя има по-дълъг латентен период. Съобщенията в научната литература за неоплазмите, наблюдавани при 10-годишно проучване при маймуни (при дози, превишаващи 50 пъти клиничната доза) са единични явления и принципно в различни органи, с подобна спонтанна поява.

При изследвания на репродуктивността се отбелязва, че дозо-зависимите ефекти върху фертилността, майчините и феталните параметри, както и върху лактацията са очаквани отговори на фармакологичното действие на този клас антифертилни компоненти и се наблюдават при дозови нива във фармакодинамичната област. Леталитетът при ембриона и скелетните отклонения при плъхове се наблюдават без повишаване на аномалиите на половите органи. Не е установено тератогенно действие на НГМ + ЕЕ. Комбинациите на НГМ + ЕЕ, както и НГМ + неговия първичен метаболит норегестромин (НГМН) не показват никакъв мутагенен потенциал.

В заключение трябва да се отбележи, че комбинирането на норгестимейт (НГМ) с етинилестрадиол (ЕЕ) при лабораторни животни показва някои предклинични ефекти, които се наблюдават при експозиции, достатъчно превишаващи тези при хора или са резултат от нормалния процес на стареене, или се дължат на засилените фармакологични ефекти при дози, по-високи от терапевтичните и показват малка практическа връзка с клиничната доза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Прежелатиново нишесте
Индигокармин (Е 132)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.



6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Данни за опаковката

Таблетките са опаковани в блистер от поливинилхлорид, подплатен с алуминиево фолио.
Всеки блистер съдържа 21 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални 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: 27 септември 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2008

