

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

CILEST tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadrži 0,25 mg norgestimata i 0,035 mg etinilestradiola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Hormonska kontracepcija.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Prvi ciklus primjene*

Jedna tableta dnevno, od 1. do 21. dana ciklusa. Tablete se moraju uzimati svaki dan u približno isto vrijeme, npr. uvečer.

##### *Kontinuirana primjena*

Nakon uzimanja 21 tablete, slijedi razdoblje od 7 dana kada se tablete ne uzimaju. Dva do četiri dana nakon uzimanja zadnje tablete obično nastupa krvarenje slično menstruaciji. Bez obzira je li menstruacijsko krvarenje nastupilo ili ne, nakon pauze od 7 dana počinje se s novom 21-dnevnom primjenom.

##### *Odgajanje menstruacije*

Nakon završetka uzimanja svih tableta iz blistera, započinje se koristiti novo pakiranje (blister) onoliko dana koliko je potrebno. Potom slijedi razdoblje od 7 kada se tablete ne uzimaju, a nakon toga se uzima novi blister s 21 tabletom i novim danom početka primjene.

### *Propuštene tablete*

Ukoliko je žena propustila uzeti tabletu uz zakašnjenje kraće od 12 sati, kontracepcijska zaštita nije umanjena. Žena treba uzeti tabletu čim se sjeti, a sljedeće tablete treba uzeti prema uobičajenom rasporedu.

Ukoliko je žena propustila uzeti tabletu uz zakašnjenje dulje od 12 sati, kontracepcijska zaštita može biti umanjena. Dva su osnovna pravila pri propuštanju tableta:

1. Uzimanje tableta nikad ne smije biti prekinuto dulje od 7 dana
2. Potrebno je 7 dana neprekinutog uzimanja tableta da bi se postigla odgovarajuća supresija osovine hipotalamus-hipofiza-jajnici

Sukladno tome, za dnevnu praksu se mogu dati sljedeće preporuke:

- 1. tjedan

Žena treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači uzimanje dvije tablete u isto vrijeme. Nakon toga nastavlja uzimati tablete u uobičajeno vrijeme. Osim toga, sljedećih 7 dana trebalo bi koristiti dodatnu mehaničku metodu kontracepcije kao što je prezervativ. Ako je došlo do spolnog odnosa u prethodnih 7 dana, treba uzeti u obzir mogućnost trudnoće. Što se više tableta zaboravi uzeti i što su zaboravljene tablete bliže redovitom razdoblju kada se tablete ne uzimaju, veći je rizik trudnoće.

- 2. tjedan

Žena treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači uzimanje dvije tablete u isto vrijeme. Nakon toga nastavlja uzimati tablete u uobičajeno vrijeme.

U slučaju da je žena pravilno uzimala tablete u razdoblju od 7 dana prije prve propuštene tablete, nema potrebe za dodatnom kontracepcijskom zaštitom. Međutim ako to nije slučaj, te ako je propustila više od jedne tablete, ženi treba savjetovati da upotrebljava dodatne mjere zaštite tijekom 7 dana.

- 3. tjedan

Izražen je rizik smanjene pouzdanosti zbog nadolazećeg razdoblja kada se tablete ne uzimaju.

Međutim, prilagodbom rasporeda uzimanja tableta, smanjena kontracepcijska zaštita se još može spriječiti. Ukoliko se slijedi jedna od dviju ponuđenih opcija nema potrebe za dodatnom kontracepcijskom zaštitom, uz uvjet da je žena pravilno uzimala tablete tijekom 7 dana koji su prethodili prvoj propuštenoj tableti. Ako to nije slučaj, ženi treba savjetovati da slijedi prvu od dvije ponuđene opcije, te da koristi dodatnu zaštitu tijekom sljedećih 7 dana.

1. Žena treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači uzimanje dvije tablete u isto vrijeme. Nakon toga nastavlja uzimati tablete u uobičajeno vrijeme. Uzimanje tableta iz sljedećeg pakiranja mora se započeti odmah nakon što se završi trenutno pakiranje, tj. ne smije biti pauze između pakiranja. Žena vjerojatno neće imati krvarenje sve dok ne završi s drugim pakiranjem, ali može imati točkasto ili probojno krvarenje na dane uzimanja tableta.
2. Ženi se može također savjetovati da prestane uzimati tablete iz pakiranja koje trenutno koristi. Nakon toga bi trebala imati razdoblje od 7 dana kada se tablete ne uzimaju, a potom nastaviti sa sljedećim pakiranjem.

Ako je žena propustila uzeti tablete i nakon toga nije došlo do krvarenja tijekom prve 7-dnevne pauze u uzimanju tableta, treba isključiti moguću trudnoću.

### *Probojno krvarenje*

U slučaju pojave probojnog ili točkastog krvarenja primjenu lijeka treba nastaviti. Ovaj tip krvarenja često nestaje nakon trećeg ciklusa. Ako probojno krvarenje potraje, treba se posavjetovati s liječnikom.

### *Prelazak s drugog hormonskog kontraceptiva (npr. transdermalnog kontracepcijskog sustava, vaginalnog kontracepcijskog prstena, injekcije itd.)*

Kod prelaska s drugog kombiniranog oralnog kontraceptiva, primjenu Cilesta treba započeti prvi dan nakon uzimanja zadnje aktivne tablete iz pakiranja prethodnog lijeka, a najkasnije prvi dan nakon redovite 7-dnevne pauze kada se ne uzimaju tablete ili intervala kada se uzimaju placebo tablete.

Pri prelasku s pilule koja sadrži samo progesteron, primjenu Cilesta treba započeti prvi dan nakon zadnje aktivne progesteronske tablete prethodne terapije.

Liječnicima se preporučuje da preporuke vezane uz prelazak s drugog oblika hormonske kontracepcije (npr. transdermalni kontracepcijski sustav, injekcije, itd.) potraže u odgovarajućim Sažecima opisa svojstava tih lijekova.

### *Primjena nakon poroda*

Žene koje odluče ne dojiti, mogu započeti novu primjenu Cilesta prvoga dana prve spontane menstruacije ili 3 tjedna nakon poroda, ovisno o tome što nastupi prije.

Nakon prekida trudnoće ili pobačaja prije 20. gestacijskog tjedna, oralni kontraceptivi mogu se odmah početi uzimati. Nije potrebna dodatna metoda kontracepcije. Potrebno je uzeti u obzir da se ovulacija može pojaviti unutar 10 dana nakon izazvanog ili spontanog pobačaja.

Ako je trudnoća prekinuta spontanim ili izazvanim pobačajem, u ili nakon 20. gestacijskog tjedna, žena može započeti uzimati hormonalnu kontracepciju 21. dan nakon pobačaja ili prvog dana spontanog menstruacijskog krvarenja, ovisno o tome što nastupi prije. Dodatnu nehormonsku metodu kontracepcije potrebno je koristiti tijekom prvih 7 dana prvog ciklusa primjene Cilesta.

### *Pretrage tijekom liječenja*

Prije početka primjene, uz ginekološki pregled kojim se isključuje trudnoća te mjerenje tlaka, preporučuje se uzimanje opsežne anamneze. Također, prije početka primjene potrebno je ispitati poremećaje menstruacije, kao što su oligomenoreja i amenoreja. Razdoblja između pojedinih pregleda ovise o individualnim čimbenicima. Ako se smatra da propisani lijek može imati utjecaja na latentnu ili manifestnu bolest, interval između kontrolnih pregleda treba odabrati sukladno tome.

U slučaju izostanka dviju uzastopnih menstruacija, treba ispitati mogućnost trudnoće. Nakon završetka primjene može se javiti amenoreja promjenjivog trajanja.

Ukoliko unutar 3 sata od uzimanja tablete nastupi povraćanje ili se pojavi teški oblik dijareje koji traje duže od 24 sata, kontracepcijski učinak može biti smanjen te je potrebno koristiti dodatnu nehormonsku metodu kontracepcije sve dok se ne uzme 7 tableta tijekom 7 uzastopnih dana. Ako povraćanje i/ili dijareja potraju, učinkovitost oralne kontracepcije može biti smanjena.

## Starija populacija

Primjena ovog lijeka nije indicirana kod žena u postmenopauzi.

### 4.3 Kontraindikacije

Kombinirani oralni kontraceptivi ne bi se smjeli uzimati u slučaju postojanja bilo kojeg od stanja nabrojanih niže u tekstu. Pojavi li se bilo koje od tih stanja tijekom uzimanja kombiniranih oralnih kontraceptiva, odmah treba prestati uzimati lijek.

- tromboflebitis ili tromboembolijski poremećaji
- trenutno prisutna ili prethodno zabilježena venska tromboza (duboka venska tromboza, plućna embolija)
- trenutno prisutna ili prethodno zabilježena arterijska tromboza (infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzulit) ili prodromalna stanja (kao npr. tranzitorna ishemijska ataka, angina pectoris)
- prethodno zabilježena migrena s fokalnim neurološkim simptomima
- poznati nasljedni ili stečeni trombofilijski poremećaji (vidjeti dio 4.4)
- bolest srčanih zalistaka s komplikacijama
- trajno povišene vrijednosti krvnog tlaka  $\geq 160$  mm Hg sistolički ili  $\geq 100$  mm Hg dijastolički
- dijabetes melitus s promjenama na krvnim žilama
- prisutnost teških ili višestrukih faktora rizika za vensku ili arterijsku trombozu također može predstavljati kontraindikaciju (vidjeti dio "Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi").
- trenutno prisutna ili prethodno zabilježena teška bolest jetre, sve dok se vrijednosti jetrene funkcije ne vrate na normalnu razinu
- trenutno prisutni ili prethodno zabilježeni tumori jetre (dobročudni ili zloćudni)
- poznate ili suspektne maligne bolesti spolnih organa ili dojki, ako su ovisni o spolnim hormonima
- hiperplazija endometrija
- vaginalno krvarenje nepoznatog uzroka
- kolestatska žutica u trudnoći ili žutica povezana s prethodnom primjenom oralne kontracepcije
- trudnoća ili sumnja na trudnoću
- preosjetljivost na neku od djelatnih tvari Cilesta ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### 4.4 Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi

#### Upozorenja

Ako je prisutno bilo koje od stanja ili faktori rizika koji su spomenuti niže u tekstu, za svaku ženu je individualno potrebno procijeniti odnos koristi i potencijalnog rizika primjene kombiniranih oralnih hormonskih kontraceptiva te razgovarati s njom prije odluke o početku primjene. Ukoliko dođe do pogoršanja, egzacerbacije ili prve pojave bilo kojeg od navedenih stanja ili faktora rizika, žena se treba javiti svom liječniku. Liječnik će odlučiti je li potrebno prekinuti primjenu lijeka.

*Pušenje i životna dob*

Pušenje cigareta povećava rizik za ozbiljne kardiovaskularne događaje kod primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva. Rizik se povećava s porastom životne dobi, naročito u žena starijih od 35 godina, te s količinom popušanih cigareta. Radi toga, žene koje su starije od 35 godina i koje puše, ne smiju uzimati kombinirane oralne kontraceptive, uključujući Cilest.

#### *Poremećaji cirkulacije*

Primjena bilo kojeg kombiniranog oralnog kontraceptiva povećava rizik razvoja venske tromboembolije (VTE) u odnosu na žene koje ih ne koriste. Povećan rizik VTE najveći je tijekom prve godine uzimanja kombiniranih oralnih kontraceptiva. Ovaj povećani rizik je manji u odnosu na rizik VTE povezan s trudnoćom, koji se procjenjuje na 60 slučajeva na 100 000 trudnoća. VTE ima fatalan ishod u 1-2% slučajeva.

Približna pojavnost VTE kod žena koje koriste oralne kontraceptive s niskim sadržajem estrogena (<50 µg etinilestradiola) iznosi oko 20 slučajeva na 100 000 godina života žene, u usporedbi s 5 do 10 slučajeva na 100 000 godina života žene kod žena koje ne uzimaju kombinirane oralne kontraceptive.

Nije poznato kako Cilest utječe na rizik razvoja VTE u usporedbi s drugim kombiniranim oralnim kontraceptivima.

Epidemiološka ispitivanja također su povezala primjenu kombiniranih oralnih kontraceptiva s povećanim rizikom razvoja arterijske tromboembolije.

Rizik razvoja VTE raste:

- s godinama starosti
- s VTE u obiteljskoj anamnezi (npr. pojava VTE kod brata ili sestre ili roditelja u relativno ranoj dobi). U slučaju sumnje na nasljednu predispoziciju, ženu treba uputiti specijalisti prije odluke o korištenju bilo kojeg hormonskog kontraceptiva
- s pretilošću (indeks tjelesne mase [BMI] preko 30 kg/m<sup>2</sup>)
- s produljenom imobilizacijom, većom operacijom, bilo kojom vrstom operacije nogu ili većom traumom. U tim se situacijama preporučuje prekid primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva (u slučaju elektivne operacije barem četiri tjedna prije), a nastavak primjene tek nakon dva tjedna od uspostavljanja potpune mobilnosti.
- moguće s površinskim tromboflebitisom i varikoznim venama. Ne postoji konsenzus o mogućoj ulozi ovih stanja u etiologiji venske tromboembolije.

Rizik pojave arterijskih tromboembolijskih komplikacija raste s:

- godinama starosti
- pušenjem (s pušenjem većeg broja cigareta i povećanjem dobi rizik se dodatno povećava, posebno u žena starijih od 35 godina)
- dislipoproteinemijom
- pretilošću (indeks tjelesne mase [BMI] preko 30 kg/m<sup>2</sup>)
- hipertenzijom
- bolešću srčanih zalistaka
- fibrilacijom atrijske
- pozitivnom obiteljskom anamnezom (tj. pojavom arterijske tromboze kod brata ili sestre ili roditelja u relativno ranoj dobi). U slučaju sumnje na nasljednu predispoziciju, ženu treba uputiti specijalisti prije odluke o korištenju bilo kojeg hormonskog kontraceptiva.

U slučaju razvoja ili sumnje na tromboembolijske komplikacije, primjenu treba odmah prekinuti. Prisutnost jednog ozbiljnog faktora rizika ili višestrukih faktora rizika za razvoj venske, odnosno arterijske bolesti, također mogu predstavljati kontraindikaciju.

Simptomi venske ili arterijske tromboze mogu uključivati: bol i/ili oticanje jedne noge; iznenadnu jaku bol u prsnom košu, bez obzira širi li se ili ne u lijevu ruku; iznenadni nedostatak zraka; iznenadno kašljanje; bilo koju neuobičajenu, tešku, produljenu glavobolju; iznenadni djelomični ili potpuni gubitak vida; diplopiju; nejasan govor ili afaziju; vrtoglavicu; kolaps sa ili bez fokalnih konvulzija; slabost ili vrlo izraženu iznenadnu obamrlost jednog dijela ili jedne strane tijela; motoričke smetnje; “akutni” abdomen.

Mora se uzeti u obzir povećan rizik pojave tromboembolije tijekom puerperija (informacije o “Trudnoći i dojenju” vidjeti u dijelu 4.6)

Povećanje učestalosti ili težine migrene tijekom primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva (što može biti prvi znak cerebrovaskularnog događaja) može zahtijevati trenutni prestanak uzimanja kombiniranih oralnih kontraceptiva.

Biokemijski faktori koji mogu ukazivati na nasljednu ili stečenu predispoziciju za vensku ili arterijsku trombozu uključuju rezistenciju na aktivirani protein C (APCR), hiperhomocisteinemiju, nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S i antifosfolipidna antitijela (antikardiolipinska antitijela, lupus antikoagulant), faktor V Leiden.

#### *Tumori*

U nekim epidemiološkim ispitivanjima prijavljen je povećan rizik karcinoma grlića maternice u žena koje su dugotrajno uzimale kombinirane oralne kontraceptive, ali dalje se razilaze mišljenja o tome u kojoj se mjeri ovaj nalaz može pripisati učincima spolnog ponašanja i drugih faktora, kao što je HPV (humani papiloma virus).

Meta-analiza s 54 epidemiološka ispitivanja pokazala je da kod žena koje trenutno uzimaju kombinirane oralne kontraceptive postoji blago povišen relativni rizik (RR = 1,24) karcinoma dojke. Povišeni rizik postupno nestaje tijekom 10 godina nakon prestanka primjene. Budući da je karcinom dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina, povećan broj dijagnosticiranih karcinoma dojke kod žena koje uzimaju ili su nedavno uzimale kombinirane oralne kontraceptive je mali u odnosu na ukupan rizik karcinoma dojke. Ova ispitivanja ne pružaju dokaz o uzročno-posljedičnoj vezi. Uočeni uzorak povišenog rizika može biti posljedica ranije dijagnoze karcinoma dojke u žena koje uzimaju kombinirane oralne kontraceptive, biološkog učinka kombiniranih oralnih kontraceptiva ili kombinacije jednog i drugog učinka. Karcinom dojke dijagnosticiran kod žena koje su bilo kada uzimale kombinirane oralne kontraceptive klinički je manje uznapredovao u usporedbi sa ženama koje nikada nisu uzimale kombinirane oralne kontraceptive.

U rijetkim su slučajevima kod žena koje su uzimale kombinirane oralne kontraceptive prijavljeni dobroćudni tumori jetre, a još rjeđe maligni tumori jetre. U izoliranim slučajevima, ovi tumori su doveli do po život opasnih abdominalnih krvarenja. Kod žena koje uzimaju kombinirane oralne kontraceptive, treba razmotriti tumor jetre pri

diferencijalnoj dijagnozi snažne boli u gornjem abdomenu, povećanja jetre ili znakova intraabdominalnog krvarenja.

*Ostala stanja*

- Žene s hipertrigliceridemijom ili s obiteljskom anamnezom hipertrigliceridemije mogu imati povećan rizik pankreatitisa tijekom uzimanja kombiniranih oralnih kontraceptiva.
- Iako je kod mnogih žena koje uzimaju kombinirane oralne kontraceptive prijavljen blagi porast krvnog tlaka, klinički značajan porast se javlja rijetko. Povezanost između uzimanja kombiniranih oralnih kontraceptiva i kliničke hipertenzije nije utvrđena. Međutim, ako se tijekom primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva razvije trajna klinički značajna hipertenzija, potrebno je razmotriti prekid primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva i liječiti hipertenziju. Gdje se smatra primjerenim, primjena kombiniranih oralnih kontraceptiva može se ponovno nastaviti ako se uz primjenu antihipertenziva mogu postići normotenzivne vrijednosti.
- Za sljedeća stanja je uočeno da se javljaju ili pogoršavaju u trudnoći te kod primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva, ali povezanost s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva nije dokazana: žutica i/ili svrbež povezani s kolestazom, nastanak žučnih kamenaca, porfirija, sistemski eritematozni lupus, hemolitički uremični sindrom, Sydenhamova koreja, gestacijski herpes, gubitak sluha povezan s otosklerozom.
- Akutni ili kronični poremećaj funkcije jetre može zahtijevati prekid primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva dok se pokazatelji funkcije jetre ne vrate na normalu. Trebalo bi proći najmanje 3 mjeseca od normalizacije testova funkcije jetre nakon bilo kojeg hepatitisa, prije početka primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva. Ponovna pojava kolestatske žutice koja se prvobitno pojavila tijekom trudnoće ili prethodne primjene spolnih hormona, zahtijeva prekid primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva. Bolest žučnog mjehura, uključujući kolecistitis i kolelitijazu, bili su povezani s uzimanjem kombiniranih oralnih kontraceptiva.
- Iako primjena kombiniranih oralnih kontraceptiva može imati učinak na perifernu rezistenciju na inzulin i toleranciju glukoze, ne postoji dokaz da bi trebalo promijeniti način primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva kod žena koje boluju od dijabetesa. Međutim, žene s dijabetesom treba pažljivo nadzirati tijekom primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva.
- Pokazalo se da su Chronova bolest i ulcerozni kolitis povezani s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva.
- Ponekad se može javiti kloazma, posebno kod žena koje su imale kloazmu u trudnoći. Žene koje su sklone razvoju kloazme trebaju izbjegavati izlaganje suncu i ultraljubičastom zračenju dok uzimaju kombinirane oralne kontraceptive.
- Žene s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebale uzimati ovaj lijek.

Sve ove informacije trebalo bi uzeti u obzir kada se propisuju kombinirani oralni kontraceptivi. Pri savjetovanju o izboru kontracepcijske metode/a treba uzeti u obzir sve prethodno navedene informacije.

### Liječnički pregled/savjetovanje

Prije početka primjene Cilesta ili ponovnog uvođenja Cilesta treba uzeti potpunu anamnezu (uključujući i obiteljsku) te isključiti trudnoću. Treba izmjeriti krvni tlak, a liječnički pregled treba provesti sukladno uputama iz dijela Kontraindikacije (dio 4.3) te dijela Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi (dio 4.4). Ženu također treba uputiti da pažljivo pročita uputu uz lijek i pridržava se savjeta navedenih u uputi. Učestalost i vrstu sljedećih kontrolnih pregleda treba temeljiti na postojećim kliničkim smjernicama te ih prilagoditi svakoj ženi individualno. Žene također treba educirati da hormonska kontracepcija nije zaštita od infekcije HIV-om i ostalih spolno prenosivih bolesti.

### Smanjena učinkovitost

Učinkovitost kombiniranih oralnih kontraceptiva može biti smanjena u slučaju izostavljanja tableta (dio 4.2), povraćanja (dio 4.2) ili istodobnog uzimanja drugih lijekova (dio 4.5).

Biljni pripravci koji sadrže Gospinu travu (*Hypericum perforatum*) ne smiju se uzimati tijekom uzimanja Cilesta zbog rizika od smanjenja plazmatskih koncentracija i smanjenog kliničkog učinka Cilesta (vidjeti dio 4.5).

### Smanjena kontrola ciklusa

Uz primjenu svih kombiniranih oralnih kontraceptiva mogu se javiti nepravilna krvarenja (probojna ili točkasta krvarenja), posebno tijekom prva tri mjeseca uzimanja. Stoga je procjenu svakog nepravilnog krvarenja najbolje učiniti nakon razdoblja prilagodbe od oko tri mjeseca.

Ako nepravilnost krvarenja potraje ili se pojavi nakon prethodno pravilnih ciklusa, potrebno je uzeti u obzir nehormonske uzroke te poduzeti odgovarajuće dijagnostičke postupke kako bi se isključile maligne bolesti ili trudnoća. Dijagnostički postupci mogu uključivati i kiretažu.

Kod nekih žena ne pojavljuje se krvarenje tijekom razdoblja bez primjene tableta. Ako se kombinirani oralni kontraceptivi uzimaju prema uputama opisanim u dijelu 4.2, nije vjerojatno da je riječ o trudnoći. Međutim, ako se kombinirani oralni kontraceptivi ne uzimaju prema uputama prije prvog izostanka krvarenja ili ako su izostala dva krvarenja, mora se isključiti trudnoća prije nastavka uzimanja kombiniranih oralnih kontraceptiva.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija**

### ***Potencijalno smanjenje kontracepcijske učinkovitosti povezano s istodobnom primjenom drugih lijekova:***

#### *Induktori jetrenih enzima*

Lijekovi ili biljni pripravci koji induciraju enzime, posebno CYP3A4, mogu smanjiti koncentraciju kontracepcijskih hormona u plazmi, te mogu utjecati na njihovu učinkovitost i/ili pojačanje probojnog krvarenja. Maksimalna indukcija enzima općenito se ne primjećuje 2-3 tjedna ali nakon toga može trajati najmanje 4 tjedna nakon ukidanja primjene istodobnog lijeka.

Primjeri uključuju:

- neke antiepileptike (npr. karbamazepin, eslikarbazepinacetat, felbamat, okskarbazepin, fenitoin, primidon, rufinamid, topiramata)
- (fos)aprepitant
- barbiturate
- bosentan
- grizeofulvin
- neke (kombinacije) inhibitore HIV proteaze (npr. nelfinavir, ritonavir, inhibitore proteaze koji su potpomognuti ritonavinom)
- modafinil
- neke nenukleotidne inhibitore reverzne transkriptaze (npr. nevirapin)
- rifampicin i rifabutin
- gospinu travu

Kada se kolesevelam, sekvestrant žučne kiseline, dao zajedno s kombiniranim oralnim kontraceptivom, zabilježen je značajan utjecaj na pad AUC-a etinilestradiola. Ukoliko se kontraceptiv uzimao 4 sata prije kolesevelama, interakcija nije uočena.

#### *Lijekovi koji djeluju na apsorpciju*

Ako se daje najmanje 12 sati prije ili 3 sata poslije uzimanja Cilesta, ne očekuje se da će liječenje aktivnim ugljenom kompromitirati apsorpciju steroidnih hormona.

#### *Postupanje*

U žena koje su na kratkotrajnoj terapiji lijekovima i biljnim pripravcima koji stupaju u interakciju s hormonskom kontracepcijom i mogu smanjiti koncentraciju kontracepcijskih hormona u plazmi, učinkovitost kontracepcijskih hormona može biti smanjena. Stoga one trebaju privremeno dodatno koristiti mehaničku metodu kontracepcije (npr. prezervativ, dijafragmu) uz Cilest, tijekom istodobne primjene lijekova te 7 dana nakon prestanka istodobnog uzimanja. Ukoliko se lijek u istovremenoj primjeni prekine uzimati u 3. tjednu ili nakon što su potrošene sve tablete u blisteru, tablete iz idućeg blistera treba početi uzimati bez prekida, idući dan. Ako se uzima rifampicin upotrebu mehaničke metode kontracepcije treba nastaviti 28 dana nakon prestanka uzimanja a u slučaju uzimanja modafinila 56 dana.

Za žene koje su na dugotrajnoj terapiji lijekovima i biljnim pripravcima koji ulaze u interakciju s hormonskom kontracepcijom, preporučuje se druga pouzdana metoda nehormonske kontracepcije.

#### ***Povećanje koncentracije hormona u plazmi povezane s lijekovima u istodobnoj primjeni:***

Neki lijekovi i sok od grejpa mogu povećati koncentraciju etinilestradiola u plazmi, ako se uzimaju istodobno. Primjeri uključuju:

- askorbinsku kiselinu
- CYP3A4 inhibitore (uključujući itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, flukonazol i sok od grejpa)
- eterokoksib
- neke inhibitore HIV proteaze (e.g. atazanavir, indinavir)
- inhibitore HMG-CoA reduktaze (uključujući atorvastatin i rosuvastatin)
- neke nenukleotidne inhibitore reverzne transkriptaze (npr. etravirin)
- paracetamol.

***Promjene u koncentracijama lijekova u plazmi u istodobnoj primjeni:***

Kombinirani hormonski kontraceptivi također mogu utjecati i na farmakokinetiku nekih drugih lijekova, ako se uzimaju istovremeno.

*Lijekovi čija koncentracija u plazmi može biti povećana (zbog CYP inhibicije)*

Primjeri uključuju:

- ciklosporin
- omeprazol
- prednizolon
- selegilin
- teofilin
- tizanidin
- vorikonazol

*Lijekovi čija koncentracija u plazmi može biti smanjena (zbog indukcije glukuronidacije)*

Primjeri uključuju:

- lamotrigin
- paracetamol
- klofibričnu kiselinu
- morfin
- temazepam

*Postupanje*

Liječnici se upućuju na uputu i označavanje lijekova koji se istovremeno primjenjuju kako bi se dodatno informirali o interakcijama s hormonskim kontraceptivima i mogućoj potrebi prilagodbe doze.

Progesteronska komponenta, norgestimat, brzo se hidrolizira u norelgestromin, nakon čega slijedi biotransformacija u norgestrel. Specifični enzim(i) koji kataliziraju ove reakcije su nepoznati. Stoga se interakcije koje utječu na njihovu transformaciju ne mogu predvidjeti.

*Laboratorijske pretrage*

Uzimanje oralnih kontraceptiva može utjecati na rezultate nekih laboratorijskih pretraga, što uključuje biokemijske pokazatelje jetrene, tiroidne, adrenalne i bubrežne funkcije, plazmatske razine nekih proteina nosača, npr. kortikosteroid vezujućeg globulina i lipidne/lipoproteinske frakcije, parametara koagulacije i fibrinolize.

Promjene općenito ostaju unutar normalnog raspona vrijednosti.

Razine serumskih folata mogu biti smanjene uz primjenu oralnih kontraceptiva. Ovo može postati klinički značajno u slučaju da žena zatrudni ubrzo nakon prestanka uzimanja oralnih kontraceptiva.

**4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

*Trudnoća*

Cilest je kontraindiciran tijekom trudnoće.

Epidemiološka ispitivanja pokazuju da rizik razvoja prirodnih anomalija u novorođenčadi čije su majke prije trudnoće uzimale kombinirane oralne kontraceptive nije povećan. Većina novijih epidemioloških ispitivanja također ne ukazuje na teratogeni učinak u slučajevima kada su kombinirani oralni kontraceptivi slučajno korišteni u ranoj trudnoći.

#### *Dojenje*

Kontracepcijski steroidi i/ili njihovi metaboliti mogu se izlučiti u mlijeku. Osim toga, kombinirani oralni kontraceptivi koji se daju u postporođajnom razdoblju mogu utjecati na laktaciju, smanjujući količinu i kvalitetu mlijeka. Ako je moguće, majke koje doje treba savjetovati da ne uzimaju Cilest ili druge kombinirane hormonske kontraceptive te da koriste druge oblike kontracepcije dok dijete potpuno ne prestane dojiti.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Cilest ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima..

#### **4.8 Nuspojave**

Sigurnost Cilesta procijenjena je u 5 kliničkih ispitivanja (2 randomizirana ispitivanja s aktivnom kontrolom i 3 nekontrolirana otvorena ispitivanja) u 1891 zdravih žena s reproduktivnim potencijalom koje su, kao kontracepciju, primile barem 1 dozu Cilesta. U 3 ispitivanja, ispitanice su praćene do 24 ciklusa a u druga 2 ispitivanja, ispitanice su praćene do 12 ciklusa. U tim ispitivanjima sljedeće nuspojave bile su prikupljene ili određene na temelju uzorka krvarenja ili podataka o karakteristikama ciklusa, a incidencija je mogla biti određena samo ciklusom liječenja (po ciklusu) ali ne i ukupno: mučnina, gastrointestinalni poremećaj (prijavljen kao mučnina ili povraćanje), povraćanje, dismenoreja, metroragija, poremećeno krvarenje, amenoreja i dijareja (dijareja je bila identificirana kao nuspojava tijekom postmarketinškog pregleda). U dodatnom nekontroliranom ispitivanju (N=8331) nuspojave su bile prijavljene samo po ciklusu i uključene su u izračun incidencije za nuspojave po ciklusu. Za ove nuspojave po ciklusu, izračunate su udružene incidencije za 1., 3., 6., 12. i 24. ciklus, a za prikaz i dodjelu kategorije učestalosti za nuspojavu korištena je najviša incidencija ciklusa (1. ciklus za sve osim povraćanja i dijareju).

Na temelju udruženih sigurnosnih podataka iz ovih kliničkih ispitivanja, najčešće prijavljene (npr., incidencija  $\geq 5\%$ ) nuspojave (s %-tnom incidencijom) bile su glavobolja (27,9%), vaginalna infekcija (7,5%), genitalni iscjedak (6,0%) i bol u dojkama (5,7%). Sve nuspojave po ciklusu, osim amenoreje, bile su vrlo česte ( $\geq 10\%$ ) u 1. ciklusu (dismenoreja: 40,4%; mučnina: 29,1%; metroragija: 26,3%; gastrointestinalni poremećaj [prijavljen kao mučnina ili povraćanje]: 24,6%; poremećeno krvarenje slično menstruaciji: 16,9% i povraćanje: 7,0%). S iznimkom za povraćanje i dismenoreju, incidencija ovih nuspojava bila je najviša u 1. ciklusu te se smanjivala tijekom vremena i daljnjih ciklusa liječenja (temeljeno na podacima o incidenciji iz 1., 3., 6., 12. i 24. ciklusa). Povraćanje se povisilo u nekim kasnijim ciklusima, dok je dismenoreja ostala relativno stabilna, s blagim padom tijekom vremena. Najčešće prijavljena nuspojava (incidencija  $\geq 5\%$ ) identificirana tijekom postmarketinškog iskustva s tabletama koje sadrže norgestimat i etinilestradiol (incidencija iz udruženih podataka iz kliničkih ispitivanja) bile su dijareja (11,8%) i bol u leđima (5,4%). Incidencija za dijareju u kliničkom ispitivanju bila je prijavljena po ciklusu, stoga je dodjela kategorije učestalosti bila temeljena na ciklusu s najvišom incidencijom (12. ciklus). Uključujući gore navedene nuspojave, tablica A pokazuje sve nuspojave koje su bile prijavljene tijekom uzimanja Cilesta u kliničkim ispitivanjima ili iz postmarketinškog iskustva s tabletama koje sadrže norgestimat i etinilestradiol.

Prikazane kategorije učestalosti slijede sljedeću konvenciju: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1000$ ); i vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Tablica A: Nuspojave

<b>Organski sustav</b> <b>Kategorija učestalosti</b>	<b>Nuspojava</b>
<b><i>Infekcije i infestacije</i></b>	
često	infekcija mokraćnog sustava, vaginalna infekcija
<b><i>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i></b>	
manje često <sup>1</sup>	karcinom dojke <sup>2</sup> , adenom jetre <sup>2</sup> , dobroćudne neoplazme dojke <sup>2</sup> , fokalna nodularna hiperplazija <sup>2</sup> , fibroadenom dojki <sup>2</sup>
rijetko	cista u dojka
<b><i>Poremećaji imunološkog sustava</i></b>	
često	preosjetljivost
<b><i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i></b>	
često	retencija tekućine
manje često	promjene tjelesne težine, smanjen tek, pojačan tek, dislipidemija <sup>1</sup>
rijetko	poremećaj teka
<b><i>Psihijatrijski poremećaji</i></b>	
često	depresija, nervoza, promjene raspoloženja, insomnija
manje često	anksioznost, poremećaj libida
<b><i>Poremećaji živčanog sustava</i></b>	
vrlo često	glavobolja
često	migrena, omaglica
manje često	sinkopa, parestezija, cerebrovaskularni događaj <sup>1,2</sup> , konvulzije <sup>1</sup>
<b><i>Poremećaji oka</i></b>	
manje često	oštećenje vida, suho oko vaskularna tromboza retine <sup>1,2</sup> , nepodnošenje kontaktnih leća <sup>1</sup>
<b><i>Poremećaji uha i labirinta</i></b>	
rijetko	vertigo
<b><i>Srčani poremećaji</i></b>	
manje često	palpitacije, infarkt miokarda <sup>1,2</sup>
rijetko	tahikardija
<b><i>Krvožilni poremećaji</i></b>	
manje često	tromboza <sup>2</sup> , hipertenzija, navala vrućine arterijska tromboembolija <sup>1,2</sup> , duboka venska tromboza <sup>1,2</sup>
<b><i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i></b>	
manje često	dispneja, plućna embolija <sup>1,2</sup>
<b><i>Poremećaji probavnog sustava</i></b>	
vrlo često	gastrointestinalni poremećaj <sup>3,4</sup> , povraćanje <sup>5</sup> , dijareja <sup>5</sup> , mučnina <sup>4</sup>

često	gastrointestinalna bol, bol u abdomenu, distenzija u abdomenu, konstipacija, flatulencija
rijetko	pankreatitis
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
rijetko	hepatitis <sup>2</sup>
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
često	akne, osip
manje često	alopecija, hirzutizam, urtikarija, pruritus, eritem, promjena boje kože, angioedem <sup>1</sup> , nodozni eritem <sup>1</sup> , noćno znojenje <sup>1</sup>
rijetko	hiperhidroza, reakcija fotoosjetljivosti
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
često	mišićni spazmi, bol u ekstremitetima, bol u leđima <sup>6</sup>
manje često	mijalgija
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	
vrlo često	dismenoreja <sup>4</sup> , metroragija <sup>4</sup> , poremećeno krvarenje slično menstruaciji <sup>4</sup>
često	amenoreja <sup>4</sup> , genitalni iscjedak, bol u dojka
manje često	iscjedak iz dojki, povećanje dojki, ciste na jajnicima, vulvovaginalna suhoća, cervikalna displazija <sup>2</sup> , suprimirana laktacija <sup>1</sup>
rijetko	vaginalni iscjedak
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
često	bol u prsima, edem, astenijska stanja <sup>7</sup>
<b>Pretrage</b>	
često	povećanje tjelesne težine
manje često	smanjenje tjelesne težine

<sup>1</sup> Ove nuspojave iz postmarketinškog razdoblja nisu uočene u kliničkim ispitivanjima.

<sup>2</sup> Vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi i odgovarajući naslov niže razine.

<sup>3</sup> Prijavljeno kao mučnina ili povraćanje.

<sup>4</sup> Incidencija nuspojave prijavljenih po ciklusu; kategorija učestalosti temeljena na najvišoj udruženoj incidenciji u 1. ciklusu liječenja.

<sup>5</sup> Incidencija nuspojave prijavljena po ciklusu; kategorija učestalosti temeljena na najvišoj udruženoj incidenciji u 12. ciklusu liječenja.

<sup>6</sup> Ova izračunata vrijednost incidencije može biti neznatno viša od stvarne incidencije, jer je više od 1 pojma za događaj prijavljeno u istom ispitivanju, kodirano na MedDRA preferirani pojam 'Bol u leđima'. Moguće je da je ista ispitanica (ispitanice) prijavila više od 1 pojma za događaj, stoga je moguće višestruko zbrajanje (više od jednom) za preferirani pojam 'Bol u leđima'.

<sup>7</sup> Pojam više razine; kategorija učestalosti temeljena na incidenciji najčešćeg preferiranog pojma unutar pojma više razine astenijskih stanja, to jest umora iz udruženih podataka iz kliničkih ispitivanja.

Niže su navedene dodatne nuspojave koje su bile povezane s primjenom hormonskih kontraceptiva:

*Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe):*: dobroćudni tumori jetre, zloćudni tumori jetre.

*Poremećaji jetre i žuči:* intrahepatička kolestaza, kolelitijaza, kolestatska žutica, Budd-Chiarijev sindrom.

*Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:* povećanje veličine fibromioma maternice, povećanje erozije cerviksa, privremena neplodnost nakon prekida liječenja, predmenstrualni sindrom.

*Poremećaji kože i potkožnog tkiva:* seboreja, hipertrichoza, pemfigoid (gestacijski herpes), perzistirajuća melasma, hemoragijsko izbijanje.

*Poremećaji oka:* promjena zakrivljenosti rožnice (povećani nagib).

*Poremećaji živčanog sustava:* koreja.

*Poremećaji metabolizma i prehrane:* smanjena tolerancija glukoze.

### **Prijavljivanje sumnji na nuspojavu**

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED).

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Odsjek za farmakovigilanciju

Robert Frangeša Mihanovića 9

10 000 Zagreb

Republika Hrvatska

Fax: + 385 (0)1 4884 119

Website: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)

e-mail: [nuspojave@halmed.hr](mailto:nuspojave@halmed.hr)

## **4.9 Predoziranje**

Nisu prijavljene ozbiljni štetni učinci nakon akutnog uzimanja velikih doza oralnih kontraceptiva. Predoziranje može uzrokovati mučninu, povraćanje, te vaginalno krvarenje kod mladih djevojaka. Antidot ne postoji, a liječenje bi trebalo biti simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: spolni hormoni i ostali pripravci koji djeluju na spolni sustav; progestageni i estrogene, fiksne kombinacije  
ATK oznaka: G03AA11

Cilest ostvaruje svoj učinak putem supresije lučenja gonadotropina estrogenskim i gestagenskim učincima etinilestradiola i norgestimata. Primarni mehanizam djelovanja

je inhibicija ovulacije. Učinkovitosti pridonose i promjene cervikalne sluzi, promjene pokretljivosti jajovoda te promjene endometrija.

Ispitivanja receptora i globulina koji vežu spolne hormone (SHBG), kao i ispitivanja kod životinja i ljudi, pokazala su da i norgestimat i norelgestromin, glavni serumski metabolit norgestimata nakon oralne primjene, pokazuju visoku gestagensku aktivnost s minimalnim intrizičnim androgenim učinkom.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### *Apsorpcija*

Norgestimat i etinilestradiol brzo se apsorbiraju nakon oralne primjene. Nakon pojedinačne ili višestruke (tri ciklusa) primjene Cilesta, serumske koncentracije norgestimata ostaju ispod kvantitativne granice testa (0,1 ng/ml) zbog brzog metabolizma (vidjeti *Biotransformacija*). Izloženost norelgestrominu je proporcionalna dozi nakon doza norgestimata od 0,180 mg do 0,250 mg. Serumske koncentracije etinilestradiola su mjerljive unutar 0,5 sati nakon primjene te dosežu vršne razine približno 1,2 sata nakon primjene.

### *Distribucija*

Norelgestromin i norgestrel se izrazito vežu za serumske bjelančevine (>97%). Norelgestromin se veže na albumine, ali ne na SHBG, dok se norgestrel prvenstveno veže na SHBG, i u mnogo manjoj mjeri na albumine. Etinilestradiol se opsežno veže na serumski albumin.

Ispitivanja su pokazala da nedostatak vezanja norelgestromina na SHBG igra glavnu ulogu u povećanju njegove biološke aktivnosti. Nasuprot tome, norgestrel koji nastaje iz norgestimata se opsežno veže na SHBG, što ograničava njegovu biološku aktivnost. Ovi nalazi, zajedno sa selektivnošću norelgestromina za progesteronske receptore ukazuju da ovaj metabolit može objasniti jedinstveni klinički profil norgestimata.

### *Biotransformacija*

Norgestimat se brzo metabolizira mehanizmom prvog prolaza (intestinalnim i/ili jetrenim) u farmakološki aktivne progestagene; norelgestromin (vršne serumske koncentracije uočene su unutar 2 sata) i norgestrel. Etinilestradiol se metabolizira u različite hidrosilirane metabolite te u njihove glukuronidne i sulfatne konjugate.

### *Eliminacija*

Norelgestromin, norgestrel i etinilestradiol se zatim metaboliziraju, a njihovi metaboliti se izlučuju putem bubrega ili stolicom. Poluvrijeme eliminacije za etinilestradiol u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 10 do 15 sati, za norelgestromin 24,9 sati, a za norgestrel 45 sati. Nakon primjene <sup>14</sup>C-norgestimata, 47% primjenjene radioaktivnosti bilo je eliminirano putem urina, a 37% putem stolice.

### *Farmakokinetika u stanju dinamičke ravnoteže*

Nakon primjene 0,250 mg norgestimata i 0,035 mg etinilestradiola, dnevna izloženost (srednji AUC<sub>0-24</sub>) u stanju dinamičke ravnoteže, temeljena na serumskim razinama koje nisu vezane na SHBG, iznosila je 18,1 h ng/ml za norelgestromin i 3,64 h ng/ml za norgestrel. Nakon oralne primjene 0,150 mg levonorgestrela i 0,030 mg etinilestradiola, srednja dnevna izloženost u stanju dinamičke ravnoteže, temeljena na serumskim razinama koje nisu vezane na SHBG, iznosila je 18,9 h ng/ml za norgestrel. Izloženost

norgestrelu nakon primjene 0,250 mg norgestimata i 0,035 mg etinilestradiola, odgovara izloženosti nakon doze levonorgestrela od otprilike 30 mikrograma u kombinaciji s etinilestradiolom.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Ne postoje drugi neklinički podaci važni za propisivača, osim onih koji se mogu naći u drugim dijelovima Sažetka opisa svojstava lijeka.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

laktoza, bezvodna  
škrob, prethodno geliran  
magnezijev stearat  
plava boja indigotin (E 132)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

12 mjeseci.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi do 25°C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

21 (1 x 21) tableta u blister (PVC//AL) pakiranju,  
odnosno,  
63 (3 x 21) tablete, u blister (PVC//AL) pakiranju

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o., Oreškovićeva 6H, Zagreb, Hrvatska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UP/I-530-09/11-02/223

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 20. kolovoza 1996.

Datum posljednje obnove: 29. rujna 2012.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Veljača, 2014.