CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cilest, 0,250 mg + 0,035 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 250 mikrogramów norgestimatu (*Norgestimatum)* i 35 mikrogramów etynyloestradiolu *(Ethinyloestradiolum)*.
Produkt zawiera laktozę.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki
Niebieskie tabletki, z wytłoczonym obustronnie napisem "C 250".

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Doustna antykoncepcja u kobiet.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pierwszy cykl stosowania:
Należy przyjmować jedną tabletkę na dobę począwszy od pierwszego aż do dwudziestego pierwszego dnia cyklu. Tabletki należy przyjmować codziennie o tej samej porze, np. wieczorem.

Kolejne cykle stosowania:
Po przyjęciu pierwszych 21 tabletek, przez 7 dni nie należy przyjmować tabletek. Po 2 do 4 dniach od przyjęcia ostatniej tabletki można spodziewać się wystąpienia krwawienia. Po zakończeniu tego 7-dniowego okresu należy rozpocząć nowy 21 dniowy cykl także w przypadku, gdyby krwawienie nie wystąpiło.

Opóźnienie krwawienia:
Gdy wszystkie tabletki z opakowania zostały przyjęte, należy rozpocząć nowe opakowanie i przyjmować tabletki przez potrzebną ilość dni. Następnie przez 7 dni nie należy przyjmować tabletek. Po zakończeniu tego 7-dniowego okresu należy rozpocząć nowy 21 dniowy cykl ustalając nowy pierwszy dzień cyklu.

Postępowanie w razie nieprzyjęcia tabletek we właściwym czasie:
W razie opóźnienia przyjęcia tabletki krótszego niż 12 godzin, skuteczność antykoncepcyjna jest zachowana. Należy przyjąć tabletkę najszybciej jak to możliwe a kolejne tabletki przyjmować o normalnej porze.
W razie opóźnienia z przyjęciem tabletki dłuższego niż 12 godzin, skuteczność antykoncepcyjna może być zmniejszona. Postępowanie w razie nieprzyjęcia tabletek opiera się na dwóch podstawowych zasadach:

1. Przyjmowanie tabletek nie może być przerwane na dłużej niż 7 dni,
2. 7 dni nieprzerwanego przyjmowania tabletek jest konieczne do osiągnięcia wystarczającego zablokowania osi podwzgórze-przysadka-jajniki.

Zgodnie z tym można sformułować następujące praktyczne porady:

- Tydzień 1 cyklu

Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę tak szybko jak to możliwe, nawet gdyby oznaczało to konieczność przyjęcia jednocześnie dwóch tabletek. Kolejne tabletki przyjmować o zwykłej porze. Ponadto przez kolejnych 7 dni należy stosować dodatkową, skuteczną, niehormonalną metodę antykoncepcji. Należy brać pod uwagę możliwość zajścia w ciążę, w przypadku stosunku odbytego w ciągu poprzedzających 7 dni. Ryzyko zajścia w ciążę jest tym większe, im więcej tabletek pominięto i jest bliżej do końca cyklu.

- Tydzień 2 cyklu

Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę tak szybko jak to możliwe, nawet gdyby oznaczało to konieczność przyjęcia jednocześnie dwóch tabletek. Kolejne tabletki przyjmować o zwykłej porze. Dodatkowa antykoncepcja nie jest konieczna, jeśli tabletki były przyjmowane właściwie przez 7 dni poprzedzających pominięcie pierwszej tabletki. W innym przypadku lub gdy pominięto więcej niż 1 tabletkę należy stosować dodatkową niehormonalną metodę antykoncepcyjną przez 7 dni.

- Tydzień 3 cyklu

Ryzyko zmniejszonej skuteczności jest większe ze względu na zbliżającą się przerwę w stosowaniu tabletek. Jednakże dostosowując schemat przyjmowania tabletek można zapobiec zmniejszeniu się skuteczności antykoncepcyjnej. Postępując zgodnie z jedną z poniższych opcji nie będą konieczne dodatkowe środki antykoncepcyjne, pod warunkiem, że tabletki były przyjmowane właściwie przez 7 dni poprzedzających pierwszą pominiętą tabletkę. W innym przypadku należy postępować zgodnie z pierwszą opcją i stosować również niehormonalną metodę antykoncepcyjną przez 7 kolejnych dni.

1. Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę tak szybko jak to możliwe, nawet gdyby oznaczało to konieczność przyjęcia jednocześnie dwóch tabletek. Kolejne tabletki przyjmować o zwykłej porze. Następne opakowanie należy rozpocząć zaraz po skończeniu bieżącego opakowania, tj. bez przerwy między opakowaniami. Krwawienie z odstawienia prawdopodobnie nie wystąpi aż do momentu zakończenia drugiego opakowania, lecz mogą wystąpić plamienia lub krwawienia śródcykliczne.
2. Można również zakończyć przyjmowanie tabletek z bieżącego opakowania. Należy wtedy zrobić 7 dniową przerwę w stosowaniu tabletek, wliczając w ten okres dni, kiedy zapomniano przyjąć tabletki, a następnie rozpocząć nowe opakowanie.

Należy rozważyć możliwość zajścia w ciążę, w przypadku pominięcia tabletek i następującego po tym braku krwawienia z odstawienia podczas pierwszej normalnej przerwy w stosowaniu tabletek.

Postępowanie w razie krwawienia środcyklicznego lub plamienia:
W przypadku wystąpienia krwawienia środcyklicznego lub plamienia należy kontynuować stosowanie antykoncepcji. Tego rodzaju krwawienie często ustępuje po trzecim cyklu. W przypadku utrzymywania się krwawienia środcyklicznego należy zgłosić się do ginekologa.

Rozpoczęcie stosowania produktu Cilest u kobiet wcześniej stosujących inny hormonalny środek antykoncepcyjny (np.: antykoncepcyjny system transdermalny, terapeutyczne systemy dopochwowe, iniekcje antykoncepcyjne itp.):
W przypadku przejścia z innego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego stosowanie produktu Cilest należy najlepiej rozpocząć w pierwszym dniu po przyjęciu ostatniej tabletki stosowanego w poprzednim cyklu środka antykoncepcyjnego, lecz nie później niż w pierwszym dniu po standardowych 7 dniach przerwy w przyjmowaniu tabletek lub przyjmowaniu tabletek placebo.

Przy przechodzeniu ze stosowania środka antykoncepcyjnego zawierającego wyłącznie progestagen, przyjmowanie produktu Cilest należy rozpocząć w pierwszym dniu po przyjęciu ostatniej tabletki poprzednio stosowanego środka antykoncepcyjnego.

Zaleca się, aby lekarze zapoznali się z zaleceniami dotyczącymi zmiany produktu u pacjentek stosujących inne rodzaje antykoncepcji hormonalnej (np. system transdermalny, iniekcje antykoncepcyjne itp.).

Stosowanie produktu po porodzie:
Kobiety, które postanowiły nie karmić piersią mogą rozpocząć stosowanie produktu Cilest w pierwszym dniu pierwszego samoistnego krwawienia miesiączkowego lub po 3 tygodniach od dnia porodu, w zależności co nastąpi wcześniej.

Po przerwaniu ciąży lub poronieniu, które nastąpiło przed 20 tygodniem ciąży, można natychmiast rozpocząć przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych. Nie jest konieczne stosowanie dodatkowej metody antykoncepcji. Należy zwrócić uwagę, że w ciągu 10 dni od przerwania ciąży lub poronienia może wystąpić owulacja.

Po stymulowanym lub samoistnym poronieniu, które nastąpiło w 20 tygodniu ciąży lub później stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych można rozpocząć w 21 dniu po poronieniu albo w pierwszym dniu pierwszego samoistnego krwawienia miesiączkowego, w zależności co nastąpi wcześniej. W ciągu pierwszych 7 dni pierwszego cyklu stosowania produktu Cilest należy jednocześnie stosować niehormonalną metodę antykoncepcji.

Nadzór terapii:
Przed przepisaniem zaleca się przeprowadzenie dokładnego wywiadu chorobowego, badania ginekologicznego wykluczającego ciążę oraz pomiaru ciśnienia krwi. Przed zaleceniem produktu należy również zdiagnozować zaburzenia menstruacji, takie jak rzadkie miesiączkowanie lub brak miesiączki. Odstępy czasowe pomiędzy badaniami kontrolnymi zależą od indywidualnych czynników. Jeśli przypuszcza się, że przepisany produkt może mieć wpływ na ukrytą lub jawną chorobę, należy odpowiednio dostosować częstość badań kontrolnych.
W przypadku braku miesiączki podczas dwóch kolejnych cykli należy przeprowadzić dodatkowe badania w celu wykluczenia ciąży. Po zakończeniu przyjmowania doustnych środków antykoncepcyjnych może występować brak miesiączki, którego czas trwania jest zmienny.

W przypadku wystąpienia wymiotów w ciągu 3 godzin od momentu przyjęcia tabletki, a także w przypadku ciężkiej biegunki utrzymującej się dłużej niż przez 24 godziny skuteczność antykoncepcyjna produktu może nie być wystarczająca. Należy wówczas nieprzerwanie przez 7 dni przyjmować 1 tabletkę na dobę i jednocześnie stosować dodatkowe, niehormonalne metody antykoncepcji. Jeśli wymioty i (lub) biegunka będą się utrzymywać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona.

Pacjentki w podeszłym wieku
Nie zaleca się stosowania produktu przez kobiety w okresie pomenopauzalnym.

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie wolno stosować w przypadku występowania któregokolwiek z wymienionych poniżej stanów. Przyjmowanie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy natychmiast przerwać, jeżeli w trakcie jego stosowania stwierdzi się którykolwiek z tych stanów.

- występowanie obecnie lub w przeszłości zakrzepowego zapalenia żył lub innych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych;
- występowanie obecnie lub w przeszłości zakrzepicy żył (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna);
- występowanie obecnie lub w przeszłości zakrzepicy tętnic (zawał mięśnia sercowego, zaburzenia krążenia mózgowego) lub stany prodromalne (np.: przejściowy napad niedokrwienny mózgu, dławica piersiowa);
- przebyta migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi;
- stwierdzone predyspozycje do zakrzepicy (trombofilia);
- wada zastawkowa serca z powikłaniami;
- ciężkie nadciśnienie tętnicze krwi (utrzymujące się skurczowe ciśnienie tętnicze ≥160 mm Hg lub utrzymujące się rozkurczowe ciśnienie tętnicze ≥100 mm Hg);
- cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi;

- występowanie ciężkich lub złożonych czynników ryzyka zakrzepicy żył lub tętnic może także być przeciwwskazaniem (patrz punkt 4.4);
- występująca obecnie lub w przeszłości ostrej choroby wątroby, do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do normy;
- występowanie obecnie lub w przeszłości nowotworów wątroby (łagodnych lub złośliwych);
- prawdopodobny lub rozpoznany, zależny od estrogenów rak narządów płciowych lub piersi;
- hiperplazja endometrium;
- niezdiagnozowane krwawienie z dróg rodnych;
- żółtaczka cholestatyczna w ciąży lub żółtaczka podczas stosowania doustnego środka antykoncepcyjnego w wywiadzie;
- ciąża lub podejrzenie ciąży;
- nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Jeśli występuje którykolwiek ze stanów czy czynników ryzyka opisanych poniżej, należy rozważyć stosunek korzyści ze stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych do ryzyka indywidualnie dla każdej kobiety i omówić to z nią przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu stosowania produktu. Kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego w przypadku zaostrzenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregokolwiek z tych stanów lub czynników ryzyka. Lekarz powinien zdecydować czy nie należy przerwać stosowania produktu.

1. Palenie tytoniu i wiek

Palenie tytoniu zwiększa ryzyko ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych wynikających ze stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Ryzyko to zwiększa się z wiekiem, szczególnie u kobiet w wieku powyżej 35 lat oraz z ilością wypalanego tytoniu. W związku z tym, kobiety w wieku powyżej 35 lat palące tytoń nie powinny stosować złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, w tym produktu Cilest.

2. Zaburzenia krążenia

Stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych niesie ze sobą zwiększone ryzyko występowania żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. VTE – venous thromboembolism) w porównaniu do kobiet nieprzyjmujących takich środków. Zwiększone ryzyko VTE jest największe podczas pierwszego roku stosowania doustnego środka antykoncepcyjnego. To zwiększone ryzyko jest mniejsze niż ryzyko VTE związane z ciążą, które ocenia się na 60 przypadków na 100 000 ciąż. VTE w 1-2% przypadków kończy się zgonem.
Przybliżona częstość występowania VTE u kobiet przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne z małą zawartością estrogenów (<50 µg etynyloestradiolu) wynosi około 20 przypadków na 100 000 kobietolat w porównaniu do 5 - 10 przypadków na 100 000 kobieto-lat nieprzyjmujących takich środków.

Nie wiadomo jak Cilest wpływa na ryzyko VTE w porównaniu do innych złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Badania epidemiologiczne wykazują również związek stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic.

Ryzyko żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych zwiększa się z:

- wiekiem
- dodatnim wywiadem rodzinnym (np.: zakrzepica żylna stwierdzona kiedykolwiek u potomstwa lub rodziców w stosunkowo młodym wieku). Jeśli podejrzewa się istnienie wrodzonych czynników predysponujących, kobieta powinna zostać skierowana do specjalisty przed podjęciem decyzji o stosowaniu jakiejkolwiek antykoncepcji hormonalnej;
- otyłością (indeks masy ciała BMI powyżej 30kg/m^2);

- przedłużającym się unieruchomieniem, dużymi zabiegami chirurgicznymi, jakimikolwiek zabiegami chirurgicznymi dotyczącymi kończyn dolnych lub dużym urazem. W tych sytuacjach stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych należy przerwać (na co najmniej cztery tygodnie przed planowym zabiegiem) i nie wznawiać przez dwa tygodnie od całkowitego powrotu do zdrowia;
- prawdopodobnie także przy występowaniu zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych i żylaków. Nie ma jednoznacznych opinii na temat roli tych stanów w etiologii żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.

Ryzyko tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych zwiększa się z:
- wiekiem;
- paleniem tytoniu (u osób intensywnie palących wraz z wiekiem ryzyko zwiększa się bardziej, szczególnie u kobiet w wieku powyżej 35 lat);
- dyslipoproteinemią;
- otyłością (indeks masy ciała BMI powyżej 30 kg/m^2);
- nadciśnieniem tętniczym;
- wadą zastawkową serca;
- migotaniem przedsionków;
- dodatnim wywiadem rodzinnym (np.: zakrzepica tętnic stwierdzona kiedykolwiek u potomstwa lub rodziców w stosunkowo młodym wieku). Jeśli podejrzewa się istnienie wrodzonych czynników predysponujących, kobieta powinna zostać skierowana do specjalisty przed podjęciem decyzji o stosowaniu jakiejkolwiek antykoncepcji hormonalnej.

W przypadku wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych lub ich podejrzenia należy przerwać terapię. Obecność jednego poważnego czynnika ryzyka lub złożonych czynników ryzyka choroby żył ub tętnic, odpowiednio, również może stanowić przeciwwskazanie.

Objawy zakrzepicy żył lub tętnic to np.: jednostronny ból i (lub) obrzęk kończyny dolnej; nagły silny ból w klatce piersiowej, promieniujący lub nie do lewego ramienia; nagłe trudności w oddychaniu; nagły napad kaszlu; każdy wyjątkowy, silny, przedłużający się ból głowy; nagła całkowita lub częściowa utrata widzenia; podwójne widzenie; niewyraźna mowa lub afazja; zawroty głowy; zapaść z lub bez objawów ogniskowych; nagłe osłabienie lub bardzo znaczne zdrętwienie jednej strony lub części ciała; zaburzenia ruchu, ostry brzuch.

Należy rozważyć zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u kobiet w połogu (patrz punkt 4.6).

Zwiększenie częstości lub nasilenia bólów migrenowych podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (co może zwiastować napad naczyniowo-mózgowy) może być powodem do natychmiastowego przerwania ich stosowania.

Biochemiczne czynniki mogące wskazywać na dziedziczne lub nabyte predyspozycje do wystąpienia zakrzepicy żył lub tętnic to np.: oporność na aktywowane białko C (APC), hiperhomocysteinemia, niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S, przeciwciała antyfosfolipidowe (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy).

3. Nowotwory

Niektóre badania epidemiologiczne wskazywały, że długotrwałe stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych było związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia nowotworu szyjki macicy, jednak nadal nie ma zgodności poglądów, w jakim stopniu mogło być to związane ze skutkami zachowań seksualnych i innych czynników, takich jak wirus opryszczki ludzkiej (HPV).

Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych wskazuje na to, że u kobiet, które obecnie przyjmują złożone doustne środki antykoncepcyjne występuje nieco większe względne ryzyko (RR = 1,24) rozpoznania raka piersi. Ten wzrost ryzyka stopniowo zanika w ciągu 10 lat po zakończeniu stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ rak piersi występuje rzadko

u kobiet w wieku poniżej 40 lat, zwiększona liczba raków piersi rozpoznanych u obecnych i pacjentek, które stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne jest niewielka w porównaniu do całkowitego ryzyka raka piersi. Badania te nie dostarczają dowodów dotyczących związków przyczynowych. Stwierdzony model zwiększonego ryzyka może wynikać z wcześniejszego rozpoznawania raka piersi u kobiet, które stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, działania biologicznego złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, czy obu czynników jednocześnie.
Raki piersi rozpoznane u kobiet, które kiedykolwiek stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne były raczej mniej zaawansowane klinicznie niż u kobiet, które nigdy nie stosowały tych środków.

U kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne w rzadkich przypadkach stwierdzano łagodne nowotwory wątroby, a jeszcze rzadziej złośliwe nowotwory wątroby.
W pojedynczych przypadkach te nowotwory prowadziły do zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. Jeśli u kobiety stosującej złożony doustny środek antykoncepcyjny wystąpi ostry ból w nadbrzuszu, powiększenie wątroby lub objawy krwotoku do jamy brzusznej, podczas diagnozy różnicowej należy brać pod uwagę możliwość występowania nowotworu wątroby.

4. Inne stany

- Kobiety z hipertriglicerydemią lub dodatnim wywiadem rodzinnym mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki, jeśli przyjmują złożone doustne środki antykoncepcyjne.
- Chociaż u kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne stwierdzano nieznaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, to istotne klinicznie zwiększenie ciśnienia występowało rzadko. Nie ustalono związku pomiędzy stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, a nadciśnieniem. Jednakże, jeśli podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych rozwinie się utrzymujące się istotne klinicznie nadciśnienie, należy rozważyć ich odstawienie i podjęcie leczenia nadciśnienia. Jeśli terapia przeciwnadciśnieniowa przywróci normotensję, można, w razie konieczności, rozważyć ponowne zastosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.
- Podczas ciąży i stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych stwierdzano pojawienie się lub zaostrzenie istniejących stanów: żółtaczka i (lub) świąd związany z cholestazą; tworzenie się kamieni żółciowych; porfiria; toczeń rumieniowaty układowy; zespół hemolityczno-mocznicowy; pląsawica Sydenhama; opryszczka ciężarnych; utrata słuchu związana z otosklerozą. Nie ma jednak dowodów na jednoznaczny związek tych stanów ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.
- Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą stwarzać konieczność przerwania stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, do czasu powrotu wskaźników wątrobowych do normy. Ze wznowieniem terapii powinno się odczekać co najmniej 3 miesiące od powrotu do normy wskaźników, po jakimkolwiek zapaleniu wątroby. Nawrót żółtaczki cholestatycznej, która wystąpiła wcześniej podczas ciąży lub wcześniejszego stosowania hormonów płciowych stwarza konieczność przerwania stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Występowanie chorób pęcherzyka żółciowego, w tym zapalenia pęcherzyka żółciowego i kamicy żółciowej było związane ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.
- Chociaż złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą mieć wpływ na tkankową oporność na insulinę i tolerancję glukozy, jednak nie ma dowodów na konieczność modyfikowania schematu terapeutycznego u kobiet z cukrzycą stosujących doustne środki antykoncepcyjne. Jednakże, należy ściśle nadzorować kobiety z cukrzycą, które przyjmują złożone doustne środki antykoncepcyjne.
- Występowanie choroby Leśniowskiego- Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego było związane ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.
- W rzadkich przypadkach u kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne może wystąpić ostuda, szczególnie u kobiet, u których występowała w ciąży. Kobiety ze skłonnością do ostudy podczas przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych powinny unikać ekspozycji na słońce lub promieniowanie ultrafioletowe.
- Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Podczas przepisywania produktu leczniczego Cilest należy brać pod uwagę wszystkie powyższe informacje. Doradzając wybór metody antykoncepcyjnej należy również brać pod uwagę wszystkie powyższe informacje.

Badania lekarskie / konsultacje
Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu Cilest zaleca się przeprowadzenie dokładnego wywiadu lekarskiego (z wywiadem rodzinnym), oraz zbadanie czy kobieta nie jest w ciąży. Należy zmierzyć ciśnienie tętnicze krwi i przeprowadzić badanie fizykalne w oparciu o przeciwwskazania (punkt 4.3) i ostrzeżenia (punkt 4.4). Należy pouczyć pacjentkę, aby dokładnie przeczytała ulotkę dla pacjenta i stosowała się do zaleceń lekarza. Częstość i rodzaj przyszłych badań okresowych powinno się określić na podstawie praktycznych wytycznych i dostosować je indywidualnie.
Należy również poinformować kobietę, że doustne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zakażeniem wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV) ani przed innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszona skuteczność
Skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona w przypadku pominięcia przyjęcia tabletek (punkt 4.2), wymiotów (punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych (punkt 4.5).

Produkty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) nie powinny być stosowane jednocześnie z produktem Cilest ze względu na ryzyko zmniejszenia stężenia w osoczu i zmniejszenia działania klinicznego produktu Cilest (patrz punkt 4.5).

Zmniejszona kontrola cyklu
U kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, zwłaszcza podczas pierwszych miesięcy ich stosowania mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienia lub krwawienia śródcykliczne).Dlatego analiza nieregularnych krwawień ma znaczenie dopiero po okresie adaptacji trwającym około 3 miesiące.

Jeśli nieregularne krwawienia się utrzymują lub pojawiły się po wcześniejszych regularnych cyklach, należy określić, czy nie występują inne niehormonalne przyczyny tych zaburzeń i w celu wykluczenia nowotworu lub ciąży przeprowadzić dodatkowe badania, mogące zawierać wyłyżeczkowanie jamy macicy.

U niektórych kobiet może nie występować krwawienie z odstawienia podczas przerwy w stosowaniu tabletek. Jeśli złożony doustny środek antykoncepcyjny był stosowany zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, jest mało prawdopodobne, że kobieta jest w ciąży. Jednak, jeśli złożony doustny środek antykoncepcyjny nie był stosowany zgodnie z tymi zaleceniami przed pierwszym niewystąpieniem krwawienia z odstawienia, lub jeśli miesiączka nie wystąpiła 2 razy, należy przeprowadzić dodatkowe badania w celu wykluczenia ciąży przed dalszą kontynuacją stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zmniejszenie skuteczności antykoncepcji związane z jednoczesnym stosowaniem innych produktów leczniczych:

Należy zalecić stosowanie dodatkowej antykoncepcji lub zastosowanie innej metody antykoncepcji, gdy kobieta stosująca hormonalną antykoncepcję przyjmuje produkt leczniczy lub produkt ziołowy indukujący enzymy, w tym CYP3A4, który metabolizuje hormony o działaniu antykoncepcyjnym. Produkty lecznicze i produkty ziołowe, które indukują te enzymy mogą zmniejszać stężenia hormonów o działaniu antykoncepcyjnym w osoczu, a tym samym zmniejszać ich skuteczność lub nasilać krwawienia śródcykliczne. Poniżej wymienione są niektóre produkty lecznicze i produkty ziołowe, które mogą zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych:
- barbiturany

- bozentan
- karbamazepina
- felbamat
- gryzeofulwina
- modafinil
- oksykarbamazepina
- fenytoina
- ryfampicyna
- dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*)
- topiramat.

Inhibitory proteazy HIV i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy: stwierdzano istotne zmiany (zwiększenie lub zmniejszenie) stężeń estrogenów i progestagenów w osoczu w niektórych przypadkach jednoczesnego stosowania inhibitorów proteazy HIV i nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy.

Kolesewelam podawany jednocześnie ze złożonymi doustnymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, zmniejszał znacząco AUC etynyloestradiolu. Nie stwierdzano interakcji, gdy środek antykoncepcyjny był podawany 4 godziny przed kolesewelamem.

Antybiotyki: Stwierdzono kilka przypadków ciąż podczas stosowania hormonalnej antykoncepcji i antybiotyków, lecz badania farmakokinetyki klinicznej nie wykazały jednoznacznego wpływu antybiotyków na stężenia syntetycznych steroidów w osoczu.

Inne: Leczenie węglem aktywowanym wpływa na wchłanianie hormonów steroidowych. Produkty zwiększające motorykę żołądkowo-jelitową np.: metoklopramid mogą zmniejszać wchłanianie hormonów.

Zwiększenie stężenia hormonów w osoczu związane z jednoczesnym stosowaniem leków:

Stężenie etynyloestradiolu w osoczu może się zwiększać podczas jednoczesnego stosowania z sokiem grejpfrutowym i niektórymi lekami, np.:
- acetaminofenem
- kwasem askorbinowym
- inhibitorami CYP3A4 (w tym: itrakonazolem, ketokonazolem, worykonazolem i flukonazolem)
- etorykoksybem
- sok grejpfrutowy
- inhibitorami reduktazy HMG-CoA (w tym: atorwastatyną i rozuwastatyną).

Wpływ produktu Cilest na inne leki:

Złożone hormonalne środki antykoncepcyjne mogą także wpływać na farmakokinetykę innych produktów leczniczych stosowanych jednocześnie.
Produkty lecznicze, których stężenia w osoczu mogą się zwiększyć to np.:

- cyklosporyna
- omeprazol
- prednizolon
- teofilina
- worykonazol.

Produkty lecznicze, których stężenia w osoczu mogą się zmniejszyć to np.:
- acetaminofen
- kwas klofibrowy
- lamotrygina (patrz niżej)
- morfina
- kwas salicylowy

- temazepam.

Podczas stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych stwierdzano znaczne zmniejszenie stężenia podawanej jednocześnie lamotryginy, prawdopodobnie na skutek indukcji glukuronidacji lamotryginy. Może to zmniejszyć kontrolę napadów drgawkowych, dlatego może być konieczne dostosowanie dawkowania lamotryginy.

Należy zapoznać się z informacją o jednocześnie stosowanych produktach leczniczych w celu uzyskania zaleceń dotyczących postępowania w terapii skojarzonej.

Badania laboratoryjne
Stosowanie steroidów antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki pewnych badań laboratoryjnych, włączając biochemiczne parametry wątroby, tarczycy, nadnerczy i czynności nerek, stężeń osoczowych białek (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy i frakcji lipidowej/lipoproteinowej, parametry metabolizmu węglowodanów, parametry krzepnięcia i fibrynolizy.
Zmiany generalnie pozostają w zakresie norm laboratoryjnych.

Podczas stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych może dojść do zmniejszenia stężenia kwasu foliowego w osoczu. Może to mieć znaczenie kliniczne w przypadku, gdyby kobieta zaszła w ciążę wkrótce po zakończeniu stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych.

Uwaga! W celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji należy zapoznać się z informacją o produktach leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem Cilest.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Produkt Cilest jest przeciwwskazany w ciąży (patrz 4.3).

Badania epidemiologiczne nie wykazały zwiększenia ryzyka wystąpienia wad wrodzonych u dzieci urodzonych przez kobiety, które przed zajściem w ciążę przyjmowały doustne środki antykoncepcyjne. Większość najnowszych badań nie wykazała działania teratogennego, w przypadkach niezamierzonego przyjmowania produktu we wczesnej ciąży.

Karmienie piersią
Steroidy zawarte w środkach antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolity mogą przenikać do mleka ludzkiego. Poza tym, złożone hormonalne środki antykoncepcyjne podawane kobietom w okresie poporodowym mogą zakłócać laktację powodując zmniejszenie ilości i pogorszenie jakości mleka. Zaleca się, aby, jeśli to możliwe, kobiety karmiące piersią korzystały z innych środków antykoncepcyjnych i nie stosowały produktu Cilest, ani innych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych do czasu odstawienia dziecka od piersi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie stwierdzono wpływu produktu Cilest na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo produktu Cilest było oceniane u 1891 zdrowych kobiet w wieku rozrodczym, które uczestniczyły w 5 badaniach klinicznych (2 randomizowane badania z aktywną kontrolą i 3 otwarte badania bez grupy kontrolnej) otrzymały w celu antykoncepcji co najmniej 1 dawkę produktu Cilest. W 3 badaniach obserwacje trwały do 24 cyklów, a w innych 2 badaniach do 12 cyklów. Z tych badań aktywnie uzyskano lub stwierdzono na podstawie danych dotyczących regulacji krwawień lub charakterystyki cyklów następujące działania niepożądane: nudności, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (określane jako nudności lub wymioty), wymioty, zaburzenia menstruacji, krwawienia z dróg rodnych, nieprawidłowe krwawienie z odstawienia, brak miesiączki i biegunka (biegunka jako działanie

niepożądane podczas obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu). Całkowitej częstości występowania tych działań niepożądanych nie określono, lecz tylko w przeliczeniu na cykl leczenia. Dodatkowe badanie bez aktywnej kontroli (n=8331) raportowało działania niepożądane tylko w przeliczeniu na cykl terapii i zostało włączone tylko do kalkulacji częstości działań niepożądanych na cykl terapii. Dla tych działań niepożądanych na cykl terapii wyliczono zbiorcze częstości występowania dla cykli 1, 3, 6, 12 i 24 a najwyższe częstości występowania zostały przedstawione (cykl 1 dla wszystkich z wyjątkiem wymiotów i biegunki) i wykorzystane w celu przydzielenia działania niepożądanego do kategorii częstości.

Opierając się na zbiorczych danych z tych badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa, najczęściej zgłaszanymi (≥5% częstości występowania) działaniami niepożądanymi były: bóle głowy (27,9%), zakażenie pochwy (7,5%), upławy (6,0%) i ból piersi (5,7%). Wszystkie działania niepożądane na cykl terapii z wyjątkiem braku miesiączki występowały bardzo często (≥10%) w cyklu 1 (zaburzenia miesiączkowania: 40,4%; nudności: 29,1%; krwawienia z dróg rodnych: 26,3%; zaburzenia żołądkowo-jelitowe [określane jako nudności lub wymioty]: 24,6%; nieprawidłowe krwawienie z odstawienia: 16,9% i wymioty: 7,0%). Za wyjątkiem wymiotów i zaburzeń miesiączkowania częstość tych działań niepożądanych była największa w cyklu 1 i zmniejszała się w czasie kolejnych cyklów terapii (w oparciu o dane częstości występowania dla cykli 1, 3, 6, 12 i 24). Wymioty były częstsze w niektórych późniejszych cyklach, podczas gdy zaburzenia miesiączkowania pozostawały na względnie stałym poziomie z niewielką tendencją do zmniejszania się w czasie. Najczęściej zgłaszanymi (≥5% częstości występowania) działaniami niepożądanymi po wprowadzeniu do obrotu tabletek zawierających norgestimat i etynyloestradiol (częstość na podstawie zbiorczych danych z badań klinicznych) były: biegunka (11,8%) ból pleców (5,4%[1]). Częstość występowania biegunki w badaniach klinicznych raportowano w przeliczeniu na cykl, dlatego przydzielenie do kategorii częstości oparto o najwyższą częstość w cyklu (cykl 12). Tabela A przedstawia wszystkie działania niepożądane, włącznie z powyżej wymienionymi, które zgłoszono podczas stosowania produktu Cilest w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu tabletek zawierających norgestimat i etynyloestradiol.

Częstość występowania działań niepożądanych uporządkowano w następujący sposób: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W celu opisania częstości występowania działań niepożądanych zastosowano zapis zgodny z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Wyliczona wartość częstości występowania może być nieznacznie większa niż faktyczna częstość, gdyż raportowane więcej niż jedno określenie działania w tym samym badaniu przypisywano do preferowanego w terminologii MedDRA „bólu pleców". Możliwe jest, że ta sama osoba (osoby) mogła (y) zgłaszać więcej niż jedno określenie działania i dlatego mogło być zaliczone więcej niż 1 raz do preferowanego w terminologii MedDRA „bólu pleców".

Tabela A Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Bardzo Często (≥1/10)**	**Często (≥1/100 do <1/10)**	**Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)**	**Rzadko (≥1/10000 do <1/1000)**	**Nieznana[1]**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenie dróg moczowych, zakażenie pochwy			
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			dysplazja szyjki macicy[1]	torbiele piersi	rak piersi[1], gruczolak watroby[1], łagodny nowotwór piersi[1], ogniskowy rozrost guzkowy wątroby[1],

					gruczolakowłóknia k piersi[1]
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		retencja płynów	zmiany masy ciała, zmniejszony lub zwiększony apetyt,	zaburzenia apetytu	dyslipidemia
Zaburzenia psychiczne		depresja, nerwowość, zmiany nastroju, bezsenność	lęk, zaburzenia libido		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	migreny, zawroty głowy	omdlenia, parestezje		incydenty naczyniowo-mózgowe[1], drgawki
Zaburzenia oka			zaburzenia widzenia, kseroftalmia		zakrzepica naczyń siatkówki[1], nietolerancja szkieł kontaktowych
Zaburzenia ucha i błędnika				zawroty głowy	
Zaburzenia serca			kołatanie serca	tachykardia	zawał mięśnia sercowego[1]
Zaburzenia naczyniowe			zakrzepica[1], nadciśnienie tętnicze krwi, uderzenia gorąca		zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic[1], zakrzepica żył głębokich[1]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			duszność		zatorowość płucna[1]
Zaburzenia żołądka i jelit	zaburzenia żołądka i jelit[2,3] wymioty[4] biegunka[4], nudności[3]	ból żołądka jelit, ból brzucha, wzdęcia, zaparcia,		zapalenie trzustki	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				zapalenie wątroby[1]	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik, wysypka	łysienie, hirsutyzm, pokrzywka, świąd, rumień, ostuda	nadmierna potliwość, nadwrażliwość na światło	obrzęk naczynioruchowy, rumień guzowaty, pocenie nocne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe		skurcze mięśni, ból kończyn, ból pleców	ból mięśni		

i tkanki łącznej					
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia miesiączkowania[3], krwawienia z dróg rodnych[3], nieprawidłowe krwawienie z odstawienia[3]	brak miesiączki[3], upławy, ból piersi	wydzielina z piersi, powiększenie piersi, torbiel jajnika, suchość sromu i pochwy	upławy z pochwy	zahamowanie laktacji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		ból w klatce piersiowej, obrzęk, uczucie osłabienia[5]			
Badania diagnostyczne		zwiększenie masy ciała	zmniejszenie masy ciała		

[1] patrz punkt 4.4 i odpowiedni akapit.
[2] zgłaszane jako nudności lub wymioty.
[3]częstość zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na cykl terapii; kategoria częstości w oparciu o największą zbiorczą częstość w 1cyklu terapii.
[4]częstość zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na cykl terapii; kategoria częstości w oparciu o największą zbiorczą częstość w 12 cyklu terapii.
[5] określenie wyższego rzędu; kategoria częstości w oparciu o częstość występowania najbardziej powszechnego preferowanego określenia spośród określeń wyższego rzędu dla stanów osłabienia ze zbiorczych danych z badań klinicznych, to znaczy zmęczenia.

4.9 Przedawkowanie

Nie stwierdzono ciężkich powikłań po znacznym przedawkowaniu dużych ilości doustnych środków antykoncepcyjnych. W razie przedawkowania spodziewane są następujące objawy: nudności i wymioty, a u młodych dziewcząt krwawienia z dróg rodnych. Nie ma antidotum i należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormonalne produkty antykoncepcyjne do stosowania uogólnionego. Norgestimat i estrogen.
Kod ATC: G03AA11

Produkt Cilest hamuje wydzielanie gonadotropin w następstwie działania estrogenowego i progestagenowego etynyloestradiolu i norgestimatu. Podstawowym mechanizmem działania jest zahamowanie jajeczkowania. Do działania antykoncepcyjnego może przyczyniać się także zmiana właściwości śluzu szyjkowego, błony śluzowej trzonu macicy oraz motoryki jajowodów.

W badaniach nad receptorem i globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG), a także w badaniach prowadzonych na zwierzętach i z udziałem ludzi wykazano, że po podaniu doustnym zarówno norgestimat, jak i norelgestromin - główny metabolit norgestimatu obecny we krwi, wykazują znaczne działanie progestagenowe, przy minimalnym własnym działaniu androgennym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:
Norgestimat i etynyloestradiol są szybko wchłaniane po podaniu doustnym.
Po jednorazowym lub wielokrotnym (trzy cykle) podawaniu produktu Cilest, stężenie norgestimatu jest mniejsze od granicy oceny ilościowej w badaniu (0,1 ng/ml) ze względu na szybki metabolizm (patrz *Metabolizm*). Ekspozycja na norelgestromin jest proporcjonalna do dawki w zakresie dawek norgestimatu od 0,180 do 0,250 mg. Stężenie etynyloestradiolu w osoczu daje się zmierzyć w okresie 0,5 godziny od podania dawki leku, osiągając stężenie maksymalne po około 1,2 godziny od podania leku.

Dystrybucja:
Norelgestromin i norgestrel są w znacznym stopniu (>97%) wiązane przez białka osocza. Norelgestromin jest związany z albuminami i nie jest związany z SHBG, natomiast norgestrel jest związany głównie z SHBG, a w znacznie mniejszym stopniu z albuminami. Etynyloestradiol jest w znacznym stopniu wiązany z albuminami.

Badania wykazały, że brak wiązania się norelgestrominu z SHBG ma podstawowe znaczenie dla zwiększenia jego aktywności biologicznej. W przeciwieństwie do tego norgestrel powstający z norgestimatu jest w znacznym stopniu związany z SHBG, co zmniejsza jego aktywność biologiczną. Wspomniane powyżej wyniki badań oraz swoiste oddziaływanie norelgestrominu na receptor dla progesteronu wskazują na to, że powstawanie tego metabolitu może stanowić wyjaśnienie dla specyficznych właściwości klinicznych norgestimatu.

Metabolizm:
Norgestimat jest szybko metabolizowany podczas pierwszego przejścia [przez jelito i (lub) wątrobę] do norelgestrominu (maksymalne stężenia w osoczu występują w ciągu 2 godzin) i norgestrelu, które są farmakologicznie czynnymi progestagenami. Etynyloestradiol jest metabolizowany do różnych metabolitów hydroksylowanych oraz ich związków sprzężonych: glukuronianów lub siarczanów.

Wydalanie:
Zarówno norelgestromin i norgestrel, jak etynyloestradiol są następnie metabolizowane, a ich metabolity są wydalane przez nerki i z kałem. Okresy półtrwania w fazie eliminacji w stanie równowagi dynamicznej wynoszą odpowiednio: dla etynyloestradiolu - od 10 do 15 godzin, norelgestrominu - 24,9 godzin, norgestrelu - 45 godzin. Po podaniu norgestimatu znakowanego ^{14}C 47% podanej dawki promieniotwórczej jest wydalane z moczem, a 37% z kałem.

Stan stacjonarny:
Po podaniu 0,250 mg norgestimatu/0,035 mg etynyloestradiolu dobowa ekspozycja (średnie wartości zależnych od dawki pól pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu $AUC_{0\text{-}24godz.}$) w stanie równowagi dynamicznej określona na podstawie stężeń substancji niezwiązanych z SHBG wynosi 18,1 godz. × ng/ml w odniesieniu do norelgestrominu oraz 3,64 godz. × ng/ml w odniesieniu do norgestrelu. Po doustnym podaniu 0,150 mg lewonorgestrelu i 0,030 mg etynyloestradiolu średnia dobowa ekspozycja w stanie równowagi dynamicznej, określona na podstawie stężeń substancji niezwiązanych z SHBG wynosiła w odniesieniu do norgestrelu 18,9 godz. × ng/ml. Ekspozycja na norgestrel, po przyjęciu 0,250 mg norgestimatu/0,035 mg etynyloestradiolu, odpowiada ekspozycji po przyjęciu lewonorgestrelu w dawce około 30 mikrogramów w skojarzeniu z etynyloestradiolem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie ma danych przedklinicznych, które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, poza znajdującymi się w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia żelowana, magnezu stearynian, laktoza bezwodna, indygotyna-lak.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 lub 3 blistry z folii Al/PVC, zawierające po 21 tabletek lub 63 tabletek w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1281

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

26.08.1992/ 30.06.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

24.09.2012 r.