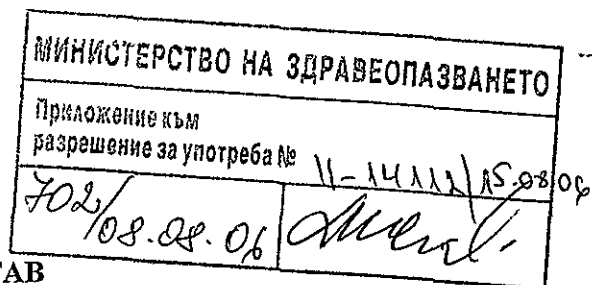


КРАТКА ХАРЕКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТ**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Yasminelle

Ясминел

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка таблетка съдържа 0.020 mg ethinylestradiol (както betadex clathrate) и 3 mg drospirenone.

Помощни вещества: lactose 46 mg

Пълния списък на помощните вещества виж в раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Светло розова кръгла таблетка с изпъкнала повърхност, обозначена от едната страна с буквите "DS", разположени в правилен шестоъгълник.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Показания**

Орална контрацепция.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Начин на приложение: за перорално приложение.

Как се приема Yasminelle

Таблетките трябва да бъдат приемани всеки ден по едно и също време с малко количество течност, в реда, посочен на блистерната опаковка. По една таблетка дневно се приема в продължение на 21 последователни дни. Следващата опаковка се започва след 7 – дневен интервал, свободен от прием на таблетки, през който обикновено се появява менструално кървене. То обикновено започва 2 – 3 дни след



приема на последната таблетка и може да не приключи преди началото на следващата опаковка

Как се започва приема на Yasminelle

- Ако преди това не е употребявана друга хормонална контрацепция (в последния месец)

Приемът на таблетки трябва да започне в първия ден на нормалния менструален цикъл (т.е. първия ден на менструално кървене).

- Ако се преминава от друг комбиниран орален контрацептив (КОК)

Жената трябва да започне приема на Yasminelle на деня след свободния от прием на таблетки интервал или интервал с плацебо таблетки на предишния ѝ КОК.

При преминаване от метод само с прогестоген (прогестоген-съдържащо хапче, инжекция, имплантант) или от прогестоген-освобождаваща интраутеринна система (IUS).

Жената може да премине във всеки един ден от прогестоген-съдържащо хапче (от имплантант или от IUS в деня на отстраняването ѝ, от инжекция в деня, когато следващата трябва да бъде направена), но при всички тези случаи трябва да бъде посъветвана да използва допълнителен бариерен метод на контрацепция през първите 7 дни на прием на таблетки.

- След аборт в първия триместър

Жената може да започне приема незабавно. В този случай трябва да използва допълнителен контрацептивен метод.

- След раждане или аборт през втория триместър

След раждане или аборт през втория триместър жената трябва да бъде посъветвана да започне на 21 до 28 ден. Ако започне приема по-късно, е необходимо да използва допълнителен бариерен метод през първите 7 дни. Въпреки това, ако е имала полов контакт, е необходимо да се изключи евентуална бременност преди началото на прием на КОК или жената трябва да изчака първия менструален период.

За кърмачки, виж раздел 4.6.

Поведение при пропускане на таблетки

Ако пациентката е закъсняла с по-малко от 12 часа, контрацептивната защита не отслабва. Жената трябва да вземе таблетката веднага щом си спомни и да продължи приема на следващите таблетки в обичайното време.



Ако е закъсняла **повече от 12 часа**, контрацептивната защита може да отслабне. В такъв случай поведението спрямо пропуснатите таблетки се ръководи от следните правила:

1. приемът на таблетки не бива да се прекратява за повече от 7 дни;
2. необходим е 7 дневен непрекъснат прием на таблетки за подтискане на хипоталамо-хипофизно-овариалната ос.

За всекидневната практика важат следните съвети:

▪ Първа седмица

Пациентката трябва да приеме изпуснатата таблетка веднага щом си спомни, дори това да означава прием на две таблетки едновременно.

Следващите таблетки се приемат в обичайното време. Необходимо е използването на други контрацептивни методи (бариерен метод като ползване на кондом) в следващите 7 дни. В случай на сношение в предишните 7 дни не може да се изключи бременност. Рискът е толкова по-голям, колкото повече таблетки са пропуснати и когато дните, в които са пропуснати, са близо до свободния от прием на таблетки интервал.

▪ Втора седмица

Пациентката трябва да приеме пропуснатата таблетка веднага щом си спомни, дори това да означава прием на две таблетки едновременно.

Следващите таблетки се приемат в обичайното време. В случай че жената е взела всички таблетки през първата седмица до деня в който е пропуснала приема, не се налага употреба на допълнителни контрацептивни методи. Ако са пропуснати повече от 1 таблетка, пациентката трябва да предприеме допълнителни мерки през следващите 7 дни.

▪ Трета седмица

Рискът от намаляване ефективността е много висок, поради близостта до интервала от време, през който не се взимат таблетки. Чрез адаптиране на схемата на приема може да се предотврати намалената контрацептивна защита. При спазване на едно от двете правила не е необходима употребата на допълнителни контрацептивни мерки, ако всичките 7 дни преди първата пропусната таблетка, жената е приемала правилно всички таблетки. В противен случай пациентката трябва да бъде посъветвана да спази първото правило и същевременно да използва и допълнителни предпазни мерки в следващите 7 дни.

1. Пациентката трябва да вземе последната пропусната таблетка веднага щом си спомни, дори това да означава да вземе 2 таблетки едновременно. След това приемът трябва да продължи в обичайното време. Щом тази опаковка свърши, веднага се започва следващата, без интервал между тях. В този случай жената ще получи



редовно кървене в края на втората опаковка, но може да има зацапване или пробивно кървене в дните, в които приема таблетките.

2. Жената също може да бъде посъветвана да прекрати приема на таблетки от тази опаковка. След това не трябва да се взимат таблетки до 7 дни, включително деня в който е пропуснала таблетката и после да започне нова опаковка.

Ако жената е пропуснала таблетки и не получи кървене в първия нормален интервал без прием на таблетки, трябва да се изключи бременност.

Съвет в случай на повръщане и тежка диария

При случаи на повръщане или тежка диария, абсорбцията може да не е пълна и е необходимо да се предприемат допълнителни контрацептивни мерки.

Ако се появи повръщане или тежка диария 3 до 4 часа след прием на таблетка, трябва да се вземе нова таблетка колкото е възможно по-скоро. Ако са минали повече от 12 часа е приложим съветът, даден в 4.2. „Поведение при пропусната таблетка”. Ако жената не иска да промени нормалната схема на прием на таблетките, може да вземе необходимата допълнителна таблетка от друга опаковка.

Как да се измести или отложи менструално кървене

За да се отложи менструацията, жената трябва да продължи приема на втора опаковка Yasminelle, без интервал между двете. Това удължаване може да продължи, колкото е желано до края на втората опаковка. Жената може да получи зацапване или пробивно кървене по това време. Редовният прием на Yasminelle започва отново след обичайния 7 дневен интервал, в които не се взимат таблетки.

За да се измести менструацията в друг ден от седмицата, жената трябва да съкрати интервала, в който не взема таблетки с толкова дни, колкото иска. Колкото интервалът е по-кратък, толкова е по-голям рискът тя да не получи кървене след прекъсването и да се появи зацапване или пробивно кървене докато използва следващата опаковка (подобно на отлагането на менструация).

4.3 Противопоказания

Комбинираните орални контрацептиви (КОК) не трябва да се използват при наличие на някое от условията, изброени по-долу. Ако някое от тези състояния се появи за първи път по време на употреба на КОК, приемът трябва да се спре незабавно.

- Наличие или анамнеза за венозна тромбоза (дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм).
- Наличие или анамнеза за артериална тромбоза (миокарден инфаркт) или предшествващи състояния (стенокардия и преходна исхемична атака).
- Наличие или анамнеза за церебро-васкуларен инцидент
- Наличие на тежки или множество рискови фактори за артериална тромбоза:



- захарен диабет със съдови симптоми
- тежка хипертония
- тежка дислиппротеинемия
- Вродена или придобита предиспозиция за венозна или артериална тромбоза, като APC-резистентност, антитромбин-III-недостиг, недостиг на протеин С, протеин S, хиперхомоцистинемия и антифосфолипидни антитела (антикардиолипин-антитела, лупус антикоагулант).
- Наличие или анамнеза за панкреатит, свързан с тежка хипертриглицеридемия.
- Наличие или анамнеза за тежко чернодробно заболяване дотогава докато функционалните чернодробни проби не се върнат към нормалните си стойности
- Тежка бъбречна недостатъчност или остра бъбречна недостатъчност.
- Наличие или анамнеза за чернодробни тумори (доброкачествен или злокачествен).
- Известен или подозиран злокачествен тумор, зависим от полови хормони (на гениталиите или гърдите).
- Недигностицирано вагинално кървене.
- Анамнеза за мигрена с огнищни неврологични симптоми
- Проява на хиперсензитивност към активните вещества или някое от помощните вещества на Yasminelle филмирани таблетки.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

В случай че някое от долните условия или рискови фактори е налице, трябва внимателно да се прецени съотношението полза/риск за всяка отделна пациентка и тя трябва да бъде предупредена преди началото на терапията с КОК. При първа проява, влошаване или изостряне на долните условия или рискови фактори, жената трябва да се обърне към лекуващия си лекар, който да прецени дали употребата на КОК трябва да бъде спряна.

- Циркулаторни нарушения

Епидемиологични проучвания показват, че при употреба на орални контрацептиви с ниско съдържание на естроген (<50 µg ethinylestradiol) (вкл. Yasminelle) честотата на ВТЕ е около 20 до 40 случая на 100,000 жени-години, но този риск варира според прогестогена. За сравнение при неупотребяващи контрацептиви тази честота е 5 до 10 случая на 100,000 жени години.

Употребата на всеки вид комбиниран орален контрацептив крие риск от венозен тромбоемболизъм (ВТЕ). Рискът е по-висок през първата година на употреба на КОК. Честотата на ВТЕ при бременни жени е 60 случая на 100,00 бременности. ВТЕ е фатален при 1-2% процента от случаите.

Епидемиологични проучвания показват също повишен риск при употреба на КОК от артериален тромбоемболизъм (миокарден инфаркт, преходна исхемична атака).



Изключително рядко е съобщавано при употребяващите контрацептиви за поява на тромбоза в хепатални, мезентериални, ренални, церебрални или ретинални вени и артерии. Няма единно становище дали появата на тези случаи е свързана с употребата на хормонални контрацептиви.

Симптомите на венозна или артериална тромбоза/тромбоемболия или церебро-васкуларен инцидент могат да включват:

- необичайна унилатерална болка или подуване на крака
- внезапна тежка болка в гърдите, ирадираща или не към лявата ръка
- внезапен задух
- внезапна поява на кашлица
- всяко необичайно, тежко и продължително главоболие
- внезапна частична или пълна загуба на зрение
- диплопия
- затруднение в речта или афазия
- вертиго
- колапс с или без огнищен пристъп
- слабост или внезапна скованост, засягаща едната половина на тялото или част от него
- двигателни нарушения
- „остър“ корем.

Рискът от венозни тромбоемболични усложнение при употреба на КОК нараства с:

- възраст;
- фамилно предразположение (напр. венозна или артериална емболия при брат, сестра или родител в относително ранна възраст). Ако съществува наследствено предразположение, жената трябва да се обърне към специалист, преди да реши да използва КОК.
- продължителна имобилизация, обширна хирургична намеса, всяка хирургична намеса върху краката или голяма травма. Препоръчва се спиране на КОК при планова хирургична намеса поне 4 седмици предварително и лечението се възобновява две седмици след пълно раздвижване.
- затлъстяване (индекс на телесна маса над 30 kg/m²);
- няма единно становище за ролята на варикозни вени и повърхностен тромбофлебит при поява и прогресия на ВТЕ.

Рискът от артериални тромбоемболични усложнения или церебро-васкуларни инциденти при употреба на КОК нараства с:

- възраст;



- тютюнопушене (жени над 35 годишна възраст трябва да бъдат строго посъветвани да не пушат докато употребяват КОК);
- дислипотеинемия;
- хипертония;
- мигрена;
- заболяване на сърдечните клапи;
- предсърдно мъждене.

Наличието на един сериозен рисков фактор или множество рискови фактори за венозно или артериално заболяване може да представлява противопоказание. Трябва да се има в предвид и възможността от антикоагулантна терапия. Употребяващите КОК трябва да бъдат посъветвани да се свържат с техния лекар в случай на поява на симптоми на тромбоза. В случай на подозирана или потвърдена тромбоза, приемът на КОК трябва да се преустанови. Необходимо е да се започне адекватна алтернативна контрацепция, поради тератогенността на антикоагулантната терапия (кумарини).

Трябва да се има в предвид увеличения риск от тромбоемболизъм по време на пурпериума (за информация виж раздел 4.6 „Бременност и кърмене“).

Други състояния, които могат да се свържат с нежелани съдови инциденти, са захарен диабет, системен лупус еритематодес, хемолитичен уремичен синдром, хронично възпалително заболяване на дебелото черво (заболяване на Crohn или улцерозен колит) и сърповидно-клетъчна анемия.

При употреба на КОК нарастване на честотата или тежестта на мигрената (което може да предхожда церебро-васкуларен инцидент), може да е причина за незабавно спиране приема на КОК.

- Тумори

В някои епидемиологични проучвания е съобщавано за увеличение на риска от цервикален карцином при продължително употребяващи КОК, но данните са противоречиви по отношение на съпътстващи ефекти като сексуално поведение и други фактори като човешки папилома вирус (HPV).

Мета-анализ на 54 епидемиологични проучвания показва, че съществува леко увеличен относителен риск (RR = 1.24) за установяване рак на гърдата при жени, използващи КОК. Рискът постепенно изчезва в продължение на 10 години след прекратяване употребата на КОК. Тъй като рак на гърдата се среща рядко при жени под 40 години, увеличения брой на диагноза на рак на гърдата при жени, употребяващи или употребявали КОК, е малък в сравнение с общия риск от рак на гърдата. Тези проучвания не дават доказателство за причинна връзка. Наблюдаваното увеличение на риска може да се дължи на по-ранна диагноза на рак на гърдата при жени използващи КОК, на биологичните ефекти на КОК или на комбинация от двете. Ракът на гърдата, диагностициран при употребяващите КОК, е в по-ранен стадий отколкото този диагностициран при жени, които никога не са използвали КОК.



В редки случаи при употреба на КОК се наблюдават доброкачествени тумори на черния дроб, а в още по-редки случаи злокачествени. В изолирани случаи тези тумори са причинили живото-застрашаващи интраабдоминални хеморагии. При диференциална диагноза трябва да се мисли за чернодробен тумор, когато при жени, приемащи КОК се появят силни болки в горната част на корема, увеличение на черния дроб или признаци на интраабдоминална хеморагия.

- Други състояния

Прогестиновата съставка на Yasminelle е алдостеронон антагонист с калий-съхраняващи свойства. В повечето случаи не се очаква увеличение на нивата на калий. Въпреки това, в клинични проучвания при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане и едновременна употреба на калий-съхраняващи лекарствени продукти серумните нива на калий се увеличават слабо, но незначително, при употреба заедно с drospirenone. Калиевата екскреция може да се намали при пациенти с бъбречна недостатъчност и ниво на серумния калий преди терапията в горните нива на референтните стойности, както и при едновременна употреба на калий съхраняващи лекарствени продукти. Препоръчително е проследяване на серумния натрий при такива пациенти през първия терапевтичен цикъл. Виж също раздел 4.5.

Жени с хипертриглицеридемия или фамилна анамнеза за това, могат да са с увеличен риск от панкреатит при употреба на КОК.

Въпреки че при някои жени, приемащи КОК, има съобщения за леко повишени стойности на кръвното налягане, клинично значимата хипертония е рядкост. Само в тези редки случаи се препоръчва незабавно спиране приема на КОК. Ако по време на приема на КОК при налична хипертония се наблюдава промяна или значително увеличение на кръвното налягане, което не отговаря адекватно на антихипертензивна терапия, приема на КОК трябва да се прекрати. В случаи на необходимост при достигнати нормотензивни стойности на кръвното налягане, лечението с КОК може да бъде възобновено.

Следните състояния са свързани или се влошават при бременност или употребата на КОК, но връзката им с КОК не е доказана: жълтеница и/или пруритус, свързан с холестаза; образуване на жлъчни камъни; порфирии; системен лупус еритематозес; хемолитико-уремичен синдром; хорея на Sydenham; гетсационен херпес; загуба на слуха, свързана с отосклероза.

При жени с вроден ангиоедем външните естрогени могат да индуцират или обострят симптомите на ангиоедем.

При остри или хронични нарушения на чернодробната функция може да се наложи прекратяване употребата на КОК докато се нормализират чернодробните проби. Рецидив на холестатична жълтеница или холестазно свързан пруритус, които за пръв път се появяват по време на бременност или при предишна употреба на полови хормони също налагат да се прекрати употребата на КОК.



Въпреки че КОК може да оказват ефект върху периферната инсулинова резистентност и глюкозния толеранс, няма нужда от промяна на терапевтичния режим при диабетички, използващи ниско-дозови КОК (съдържащи под 0.05 mg ethinylestradiol). Въпреки това те трябва да бъдат под редовен медицински контрол, основно при започване на прием на КОК.

Съобщавани са по време на употребата на КОК влошаване на ендогенна депресия, епилепсия, заболяване на Crohn и улцерозен колит.

Понякога може да се появи хлоазма, най-вече при жените, които са имали хлоазма по време на бременност. Жените, предразположени към хлоазма, трябва да избягват излагане на слънце или ултравиолетово облъчване, докато използват КОК.

Всяка една таблетка от този лекарствен продукт съдържа 46 mg лактоза. Пациенти с редки вродени проблеми на галактозен интолеранс, ензимен дефицит на лактоза (the Lapp lactase deficiency) или глюкозно-галактозна малабсорбция, които са на безлактозна диета, трябва а да имат в предвид това количество.

Медицински прегледи/консултации

Преди началото на терапия с Yasminelle или преди възобновяването да се снесе пълна анамнеза(вкл. фамилна) и да се изключи евентуална бременност. Необходимо е да се измери кръвното налягане и да се извърши пълен медицински преглед с оглед противопоказанията (виж раздел 4.3) и предупрежденията (раздел 4.4). Жената трябва също така да бъде посъветвана внимателно да прочете листовката и да се придържа към дадените там съвети. Честотата и видът на медицинския преглед трябва да се базират на практическите ръководства и да се адаптират индивидуално към пациентката.

Жените трябва да бъдат предупредени, че оралните контрацептиви не предпазват от HIV инфекции (СПИН) и от други болести, които се предават по полов път.

Намалена ефективност

Ефективността на КОК може да бъде намалена при пропускане на таблетки (4.2), повръщане и тежка диария (раздел 4.2.) и едновременно приемане на други медикаменти (4.5).

Влошен контрол на цикъла

При използване на КОК може да се появи ациклично кървене (маркиращо или пробивно кървене), особено по време на първите месеци на употреба. Преценката на всяко ациклично кървене е от значение само след адаптационния период от около три цикъла.

В случаи че ацикличното кървене персистира или се появява след редовни цикли, трябва да се изключи нехормонална причина и да бъдат предприети адекватни диагностични действия за изключване на бременност или злокачествено заболяване. Може да се наложи и диагностичен кюретаж.



При някои жени в свободния от прием на таблетки интервал, не се появява менструално кървене. Ако КОК е използван според указанията, описани в т.4.2, малко вероятно е жената да е бременна, но ако указанията не са спазени преди първото липсващо отпадно кървене или ако 2 пъти не се появи такова кървене, трябва да се изключи бременност, преди да се продължи използването на КОК.

4.5 Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие

- Влияние на други лекарствени продукти върху Yasminelle

Взаимодействия между орални контрацептиви и други лекарствени продукти могат да доведат до пробивно кървене и/или намаляване на контрацептивната ефективност. Следните взаимодействия са съобщавани в литературата.

Това е установено при фенитоини, барбитурати, примидон, карбамазепин и рифампицин, окскарбазепин, топирамат, фелбамат, ритонавир, гризеофулвин и растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*hypericum perforatum*). Механизмът на тези взаимодействия се базира на чернодробно ензимно-индуциращите свойства на тези лекарствени вещества. Максималната ензимна индукция като цяло не се наблюдава за 2-3 седмици, но може да е постоянна за най-малко 4 седмици след прекъсване на лекарствената терапия.

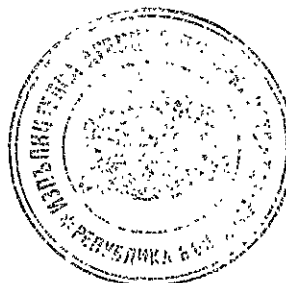
Намаляване на контрацептивната ефективност е съобщавана и при антибиотици, като ампицилин и тертрациклини. Механизмът на този ефект не е изяснен.

Жени на краткотрайна терапия (до една седмица) с някои от споменатите по-горе класове лекарствени продукти или отделни лекарствени вещества трябва временно да използват бариерен метод на контрацепция в допълнение на КОК, по време на лечението и 7 дни след това.

При жени на рифампицин трябва да се използва бариерен метод на контрацепция в допълнение на КОК по време на приема на рифампицин и 28 дни след това. Ако приемът на медикамент едновременно с КОК продължи и след края на блистерната опаковка на КОК, следващата КОК опаковка трябва да се започне без нормалния, свободен от прием на таблетки интервал.

При жени на продължително лечение с чернодробно ензимно-индуциращи лекарствени вещества, експертите препоръчват да се увеличи дозата на контрацептивните стероиди. Ако високата контрацептивна доза е нежелателна, незадоволителна или несигурна, вкл. в случаи на нерегулярно кървене, трябва да се препоръча нехормонален метод на контрацепция.

Основните метаболити на drospirenone в човешката плазма се образуват без участие на цитохром P450 системата. Поради това е невъзможно инхибитори на тази ензимна система да повлияят на метаболизма на drospirenone.



- Влияние на Yasminelle върху други лекарствени продукти

Оралните контрацептиви могат да повлияят метаболизма на други лекарствени вещества. Съответно плазмените и тъканни концентрации могат да се повишат (напр. cyclosporin) или намалят (напр. lamotrigine).

Базирайки се на проучвания за *in vitro* инхибиране и проучвания за *in vivo* взаимодействия при жени доброволки, употребяващи omeprazole, simvastatin и midazolam като маркиращи субстрати, е установено, че не е възможно влияние на drospirenone в доза от 3 mg върху метаболизма на други лекарствени вещества.

- Други взаимодействия

При пациенти, които не са с бъбречна недостатъчност не са наблюдавани клинично значими ефекти върху серумния калий при едновременна употреба на drospirenone и ACE-инхибитори или НСПВС. Въпреки това не е проучвана едновременната употреба на Yasminelle и алдотсеронови антагонисти или калий-съхраняващи диуретици. При тези случаи е необходимо да се изследва серумния калий през първия цикъл на приложение. Виж също раздел 4.4.

Внимание: За да се установи евентуална възможност за взаимодействие с други лекарствени продукти, трябва да се има в предвид лекарствената им информация.

- Лабораторни тестове

Употребата на контрацептивни стероиди може да повлияе определени лабораторни тестове, вкл. биохимични чернодробни параметри, щитовидната, надбъбречна и бъбречна функция, плазмените нива на (транспортните) протеини, вкл. кортикоид свързващия глобулин и липидни/липопротеинни фактори, параметри на въглехидратния метаболизъм, коагулацията и фибринолизата. Промените като цяло остават в нормалните лабораторни нива. Drospirenone увеличава плазмената ренинова и алдостеронова активност, което се дължи на умерената му антиминаралкортикоидна активност.

4.6 Бременност и кърмене

Yasminelle не е показан за приложение по време на бременност.

Ако се появи бременност по време на приема на Yasminelle, продуктът трябва незабавно да бъде спрял. При продължителни епидемиологични проучвания не е открит повишен риск от вродени дефекти у деца, родени от майки, използвали КОК преди бременността. Не е установен тератогенен ефект, когато КОК са приемани при неустановена ранна бременност.

Проучвания с животни са показали проява на нежелани реакции по време на бременност и кърмене (виж раздел 5.3). Изхождайки от тези данни, нежелани реакции поради хормоналната активност на лекарствените вещества не могат да бъдат изключени.



Наличните данни за употребата на Yasminelle по време на бременност и кърмене са твърде ограничени, за да се направи заключение за негативното влияние на Yasminelle върху бременността, здравето на плода или новороденото.

КОК могат да окажат ефект върху лактацията, като намаляват количеството на кърмата и променят състава ѝ. Не се препоръчва употребата на КОК, докато майката не отбие детето. Малки количества контрацептивни стероиди и/или техни метаболити могат да се екскретират в кърмата. Тези количества могат да повлияят на детето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Не са били наблюдавани ефекти върху способността за шофиране и работа с машини при употреба на КОК.

4.8 Нежелани реакции

За сериозни нежелани реакции при употреба на КОК виж раздел 4.4 .

Следните нежелани реакции са съобщавани при употреба на Yasminelle:



В таблицата по-долу са изброени нежелани реакции по системно-органи класове по MedDRA база данни (MedDRA SOCs). Честотата се базира на данни от клинични проучвания.

Системно-органи класове	Честота на нежеланите реакции	
	Често > 1% и ≤ 10%	Не често > 0.1% и ≤ 1%
Инфекции и паразитози		Кандидоза Херпес симплекс
Нарушения на имунната система		Алергични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето		Увеличен апетит
Психични нарушения	Емоционална лабилност	Депресивни промени в настроението Нервност Нарушение на съня Намаление на либидото
Нарушения на нервната система	Главоболие	Парестезия Вертиго
Нарушения на окото		Зрителни нарушения
Сърдечни нарушения		Екстрасистоли Тахикардия
Съдови нарушения		Белодробен емболизъм Хипертония Мигрена Варикозни вени
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Фарингит
Стомашно-чревни нарушения	Абдоминална болка	Гадене Повръщане Гастроентерит Диария Констипация Стомашно-чревни нарушения
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Акне	Ангиоедем Алопеция Пруритус Обрив Суха кожа Себорея Нарушения на кожата
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болка във врата Болка в крайниците Мускулни крампи



Системо-органични класове	Честота на нежеланите реакции	
	Често > 1% и ≤ 10%	Не често > 0.1% и ≤ 1%
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Цистит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Болка в гърдите Увеличение на гърдите Дисменорея Метрорагия	Неоплазма на гърдата Фиброкистозни гърди Галакторея Овариална киста Гореци вълни Менструални нарушения Аменорея Менорагия Вагинална кандидоза Вагинит Генитална секреция Вулвовагинални нарушения Сухота във влагалището Тазова болка Съмнителни данни от цитонамазка
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Едем Астения Болка Силна жажда Увеличено потене
Изследвания	Увеличение на теглото	Намаляване на теглото

Повечето MedDRA термини се употребяват за описване на определени реакции и симптоми и свързани състояния.

Следните сериозни нежелани реакции са съобщавани при жени, употребяващи КОК, които са обсъдени и в раздел 4.4 Специални предупреждения и специални мерки при употреба:

- Венозни тромбоемболични нарушения;
- Артериални тромбоемболични нарушения;
- Хипертония;
- Чернодробни тумори;
- Поява или влошаване на състояния, за които не е сигурна връзката с употреба на КОК: болест на Crohn, улцерозен колит, епилепсия, мигрена, ендометриоза, маточна миома, порфирия, системен лупус еритематодес, гестационен херпес, хореа на Sydenham, уремично хемолитичен синдром, холестатична жълтеница;
- Хлоазма;
- Остри или хронични нарушения на чернодробните функции могат да наложат спиране на КОК докато чернодробните параметри се върнат до нормалните си стойности.



- При жени с вроден ангиоедем екзогенни естрогени могат да предизвикат или обострят симптоми на ангиоедем.

Честотата на диагнози на рак на гърдата е много слабо увеличена сред употребяващите КОК. Тъй като рак на гърдата се среща рядко при жени под 40 години, увеличеният брой е малък, отнесен към общия риск от рак на гърдата. Причината при употребяващите КОК е неизвестна. За повече информация виж раздел 4.3 и 4.4 .

4.9 Предозиране

Досега няма данни за предозиране с Yasminelle. Базирайки се на общите данни с КОК, симптомите които евентуално могат да се проявят са: гадене, повръщане и при млади момичета, слабо вагинално кървене. Няма антидоти, лечението трябва да бъде симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група (АТС): прогестогени и естрогени, фиксирана комбинация

АТС код: G03AA12

Pearl Index: 0.31 (над 97.5 % доверителен интервал: 0.91)

Контрацептивният ефект на Yasminelle е базиран на взаимодействието на различни фактори, най важните от които са подтискане на овулацията и промени в ендометриума.

Yasminelle е КОК, съдържащ ethinylestradiol и прогестоген drospirenone. В терапевтични дози drospirenone също така притежава антиандрогенни и умерени антиминералкортикоидни свойства. Няма естрогенна, глюкокортикоидна и антиглюкокортикоидна активност. Това дава на drospirenone фармакологичен профил, близък до естествения хормон прогестерон.

Има данни от клинични проучвания, че умерените антиминералкортикоидни свойства на Yasminelle се изразяват в умерен антиминералкортикоиден ефект.

С употребата на по-високо дозирани КОК (50 µg ethinylestradiol) се намалява риска от рак на ендометриума и рак на яйчниците. Дали това също така се отнася за ниско дозираните КОК, трябва допълнително да се потвърди.



5.2 Фармакокинетични свойства

- Drospirenone

Абсорбция

Орално приложен drospirenone се абсорбира бързо и почти напълно. Максималната серумна концентрация на лекарственото вещество е около 38 ng/ml и се достига за 1-2 часа след еднократен прием. Бионаличността е между 76 и 85 %. Едновременният прием на храна не влияе на бионаличността на drospirenone.

Разпределение

След перорално приложение серумните нива на drospirenone намаляват с елиминационен полуживот от 31 h. Drospirenone е свързан със серумния албумин и не се свързва със секс хормон свързващия глобулин (SHBG) или кортикоид свързващия глобулин (CBG). Само 3 - 5 % от общата серумна концентрация на лекарственото вещество са под формата на свободен стероид. Предизвиканото от ethinylestradiol увеличение на SHBG не влияе на серумното протеинно свързване на drospirenone. Основният обем на разпределение на drospirenone е 3.7 ± 1.2 l/kg.

Метаболизъм

Drospirenone се метаболизира значително след перорално приложение. Основните метаболити в плазмата са киселинната форма на drospirenone, образуваща се при отваряне на лактонен пръстен и на 4,5-dihydro-drospirenone-3-sulfate, които се образуват без участие на P450 система. Drospirenone е метаболизиран в малки количества от цитохром P450 3A4 и е показал капацитет за инхибиране на този ензим и на цитохром P450 1A1, цитохром P450 2C9 и цитохром P450 2C19 in vitro.

Елиминиране

Серумният метаболитен клирънс на drospirenone е 1.5 ± 0.2 ml/min/kg. Drospirenone се екскретира само като следи в непроменена форма. Метаболитите на drospirenone се екскретират с фецеса и урината в съотношение 1.2 към 1.4. Елиминационния полуживот на метаболитите с урината и фецеса е около 40h.

Стабилни плазмени нива

По време на цикъла максимални концентрации на drospirenone в серума от около 70 ng/ml се постигат след около 8 дни на терапия. Серумните нива на drospirenone акумулират при фактор 3 като последица от съотношението терминален полуживот и дозов интервал.

Специални популации

Ефект върху бъбречно увреждане

Стабилните серумни нива на drospirenone при жени с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс CL_{Cr}, 50-80 mL/min) са сравними с тези при жени с нормална бъбречна функция. Серумните нива drospirenone са средно с 37 % по-високи при жени с умерена бъбречна неостатъчност (CL_{Cr}, 30 - 50 mL/min) в сравнение с жени с



нормална функция. Drospirenone терапията е добре поносим от жени с лека до умерена бъбречна недостатъчност. Терапията с Drospirenone не е показала наличие на клинично значими ефекти върху серумните нива на калий.

Ефект върху чернодробно увреждане

Оралния клирънс (CL/F) е бил намален средно с 50 % при доброволци с умерена чернодробна недостатъчност в сравнение с такива с нормална чернодробна функция. Наблюдаваното намаление на клирънса на drospirenone при доброволци с умерена степен на чернодробна недостатъчност не преминава в значителна разлика по отношение на серумните калиеви нива. Само при наличие на диабет и съпътстващо лечение с spironolactone (два фактора, които могат да предразположат пациента към хиперкалиемия) не е наблюдавано увеличение на серумните калиеви нива над горните нормални нива. Може да се приеме, че drospirenone е добре поносим от пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност (Child-Pugh B).

Етнически групи

Не са наблюдавани клинично значими разлики по отношение на фармакокинетиката на drospirenone или ethinylestradiol между японските и европейските жени.

- Ethinylestradiol

Абсорбция

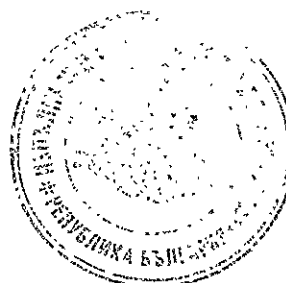
Перорално приложен ethinylestradiol се абсорбира бързо и напълно. Максимални серумни нива от около 33 pg/ml се постигат за 1 - 2 часа след еднократен перорален прием. Абсолютната бионаличност е средно 60 % като резултат от пресистемното свързване и first-pass метаболизма. Едновременният прием на храна намалява бионаличността на ethinylestradiol с около 25 % от изследваните, като не се наблюдава промяна в останалите.

Разпределение

Серумните нива на ethinylestradiol намаляват в две фази, терминалната фаза на разпределение се характеризира с полуживот от около 24 часа. Ethinylestradiol се свързва в значителна степен неспецифично със серумния албумин (около 98.5 %) и предизвиква увеличение на серумните концентрации на SHBG и кортикоид свързващия глобулин (CBG). Предполагаемия обем на разпределение е определен на около 5 l/kg.

Метаболизъм

Ethinylestradiol е обект на пресистемно свързване в тънкочревната мукоза и черния дроб. Ethinylestradiol първоначално се метаболизира чрез ароматно хидроксилиране като се формират хидроксилирани и метилирани метаболити в голямо разнообразие, които са представени под формата на свободни метаболити и свързани с глюкорониди и сулфати. Нивото на метаболитния клирънс на ethinylestradiol е около 5 ml/min/kg.



Елиминиране

Ethinylestradiol не се екскретира в непроменена форма. Метаболитите на ethinylestradiol се екскретират в съотношение урин:жлъчка - 4:6. Полуживотът на метаболитна екскреция е около 1 ден.

Стабилни плазмени нива

Стабилни плазмени нива се постигат през втората половина на терапевтичния цикъл и серумните нива на ethinylestradiol акумулират при фактор 2.0 до 2.3.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При лабораторни животни ефектите на drospirenone и ethinylestradiol са близки до тези, свързани с признатите им фармакологични действия. На практика репродуктивни токсикологични проучвания разкриват ембриотоксични и фетотоксични ефекти при животни, които се считат за видово специфични. Под въздействие на drospirenone при употребяващите Yasminelle, са наблюдавани ефекти върху половото диференциране при фетуси на плъхове, но не и на маймуни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Помощни вещества

Съцевина на таблетката:

Lactose monohydrate
Maize starch
Magnesium stearate (E470b)

Покритие:

Hypromellose (E464)
Talc (E553b)
Titanium dioxide (E171)
Ferric oxide pigment, red (E172)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

4 години.



6.4 Специални условия за съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачен PVC/алуминий блистер.

Големина на опаковката: 21 таблетки

6.6 Специални инструкции за унищожаване

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ АИ АРЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Schering AG,

D-13342 Berlin, Germany

8. ПРОИЗВОДИТЕЛ

Schering AG,

D-13342 Berlin, Germany

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

28.02.2006 г.



valid as per: 28 Feb 2006