

**КРАТКА ХАРЕКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20010803
Разрешение №	9278 / 12.04.2010
Одобрение №	/

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Yasmin

Ясмин

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка таблетка съдържа 3 mg дроспиранон (*drospirenone*) и 0.03 mg етинилестрадиол (*ethinylestradiol*).

За помощни вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Обвити таблетки.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Показания**

Перорален контрацептив с антиминералкортикоиден и антиандрогенен ефект, подходящ и за жени с хормонозависима задръжка на течност и съответните симптоми, както и за жени с акне и себорея.

**4.2 Дозировка и начин на употреба**

**4.2.1 Как се приема Ясмин?**

Комбинираните перорални контрацептиви имат степен на неуспех приблизително 1% годишно когато се приемат правилно. Степента на неуспех може да нарастне когато се пропуснат таблетки или се приемат неправилно.

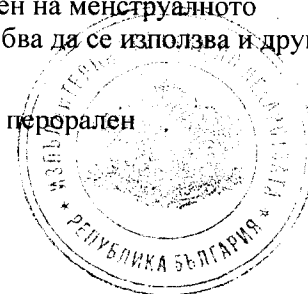
Таблетките се вземат по реда нарисуван на опаковката, всеки ден по едно и също време с малко количество течност. Взима се по една таблетка дневно в продължение на 21 последователни дни. Всяка следваща опаковка се започва след 7 дневен свободен от прием интервал, по време на който се получава менструално кървене. Обичайно то започва на 2-3 ден след приема на последната таблетка и може да не е приключило до началото на следващата опаковка.

**4.2.2 Как се започва прием на Ясмин?**

- Когато през изминалия месец не е използван хормонален контрацептив

Приемът на таблетки трябва да започне в първия ден на цикъла (първия ден на менструалното кървене). Може да се започне и на 2-5 ден от цикъла, но в този случай трябва да се използва и друг контрацептивен метод (бариерен) в първите 7 дни на прием на таблетки.

- Когато се заменя комбиниран хормонален контрацептив (комбиниран перорален контрацептив/КОК), вагинален пръстен или трансдермален пластир



Желателно е приема на Ясмин да започне в деня след приема на последната активна таблетка (последната таблетка, съдържаща активни вещества) от предишната комбинирана перорална контрацепция или най-късно от деня след свободния от прием интервал или интервала на прием на плацебо. За предпочитане е употребата на Жанин да започне в деня на отстраняване, в случай че е използван вагинален пръстен или трансдермален пластир, но най-късно когато е трябвало да започне следващото приложение.

- Когато са приемани таблетки, съдържащи само прогестоген (минитаблетка, инжекция, имплантант) или се преминава от прогестоген-освобождаваща интраутеринна система (IUS)

Жената може да премине от минитаблетките на Ясмин в произволно избран ден (от имплантант или от IUS в деня на отстраняването им, от инжекция, когато трябва да се направи следващата). Необходимо е при всички тези случаи да се препоръча ползването и на друг контрацептивен метод (бариерен) в първите 7 дни на приема на таблетки.

- След аборт през първия триместър

Жената може да започне незабавно приема на Ясмин. Не са необходими допълнителни контрацептивни мерки.

- След раждане или аборт през втория триместър

За кърмещи жени вижте раздел 4.6.

Жената трябва да бъде посъветвана да започне приема между 21 и 28 ден след раждането или аборт във втория триместър. В случай, че започне по-късно е необходим допълнителен бариерен метод за първите 7 дни на прием на таблетки. Ако междуременно е имало полов контакт, трябва да се изключи бременност преди началото на КОК приема или да се изчака появата на нормалния менструален цикъл.

#### **4.2.3. 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 потискане 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.

**4.2.4. Съвет в случай на гастро-интестинални нарушения**

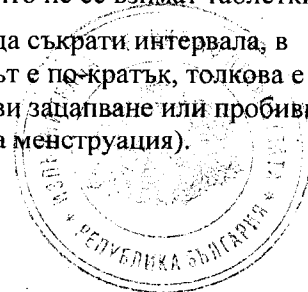
При случаи на тежки гастро-интестинални нарушения, абсорбцията може да не е пълна и е необходимо да се предприемат допълнителни контрацептивни мерки.

Ако се появи повръщане 3 до 4 часа след прием на таблетка, е приложим съветът, даден в 4.2.3. Ако жената не иска да промени нормалната схема на прием на таблетките, може да вземе необходимата допълнителна таблетка от друга опаковка.

**4.2.5. Как да се измести или да се отложи менструалното кървене**

За да се отложи менструацията, жената трябва да продължи приема на втора опаковка Ясмин, 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 Ясмин започва отново след обичайния 7 дневен интервал, в който 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**

Комбинирани перорални контрацептиви (КОК) не трябва да се използват при случаите, изброени по-долу. Ако някои от тях се появи за пръв път по време на употребата на КОК, тя трябва да бъде прекратена незабавно.

- Наличие или анамнеза за венозна или артериална тромбоза/тромбоемболия (напр. дълбока венозан тромбоза, белодробна емболия, миокарден инфаркт) или церебро-васкуларен инцидент;
- Продроми на тромбоза или анамнеза за такива (вкл. преходна исхемична атака, стенокардия);
- Анамнеза за мигрена или огнищни неврологични симптоми;
- Диабет със съдово засягане;
- Наличието на тежки или множество рискови фактори за развитие на венозна или артериална тромбоза може също да е противопоказание (Виж Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба);
- Панкреатит или анамнеза за такъв, ако е свързан с тежка хипертриглицеридемия;
- Тежко чернодробно заболяване или такова, прекарано в миналото, при което функционалните чернодробни проби не са се нормализирали;
- Тежка бъбречна недостатъчност или остра бъбречна недостатъчност;
- Тумори на черния дроб или анамнеза за такива (доброкачествени или злокачествени);
- Известни или подозирани злокачествени тумори на гениталните органи или на гърдата, ако са зависими от половите хормони;
- Вагинално кървене с неизяснен произход;
- Известна или подозирана бременност;
- Свръхчувствителност към лекарствените вещества или някои от другите съставки.

#### **4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба**

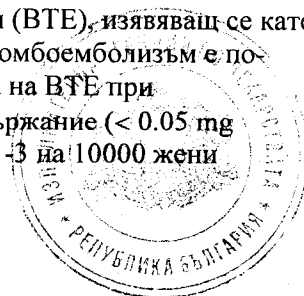
##### **4.4.1. Предупреждения**

В случай че някое от долните състояния 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 КОК употребата. При първа проява, влошаване или изостряне на долните състояния 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 връзка между употребата на КОК и увеличен риск от артериални и венозни тромбози и тромбоемболии - инфаркт на миокарда, инсулт, дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм. Тези усложнения рядко се проявяват.

По време на употреба на КОК може да се появи венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), изявяващ се като дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм. Рискът от венозен тромбоемболизъм е по-висок през първата година на употреба на КОК. Приблизителната честота на ВТЕ при употребяващите перорални контрацептиви (ОК) с ниско естрогеново съдържание (< 0.05 mg етинилестрадиол) е повече от 4 на 10 000 жени годишно, за сравнение 0,5-3 на 10000 жени



годишно при не употребяващи ОК. Честотата на ВТЕ, възникваща при бременност е 6 на 10 000 бременни жени годишно.

При употреба на КОК има съобщения за много редки тромбози и на други съдове: чернодробни, мезентериални, бъбречни, мозъчни и ретинални артерии и вени. Не съществува консенсус дали възникването им може да се асоциира с употребата на КОК.

Симптомите на венозна или артериална тромбоза/тромбоемболия при церебро-вакуларен инцидент включват: едностранна болка в долен крайник и/или подуване, внезапна остра болка в гърдите, независимо дали ирадира към ляво рамо, внезапен задух, пристъп на кашлица, всяко необичайно силно продължително главоболие, внезапна частична или пълна загуба на зрение, диплопия, нарушения в речта или афазия, световъртеж, колапс със или без огнищни гърчове, примаяване или внезапна загуба на чувствителност на цялото тяло или на части от него, моторни дисфункции, "остър корем".

Рискът от венозна или артериална тромбоза/тромбоемболия или от церебро-вакуларен инцидент нараства с:

- възрастта;
- тютюнопушене (при употреба на повече цигари, както и с нарастване на възрастта, се увеличава рискът, особено при жени над 35 г.);
- фамилно предразположение (напр. венозна или артериална тромбоемболия 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.
- затлъстяване (индекс на телесна маса над  $30 \text{ kg/m}^2$ );
- дислипотеинемия;
- хипертония;
- мигрена;
- заболяване на сърдечните клапи;
- предсърдно мъждене;
- продължително обездвижване, 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.

Не е достигнат консенсус за възможната роля на варикозните вени и повърхностния тромбофлебит при венозния тромбоемболизъм.

Трябва да се има предвид повишения риск от тромбоемболия в пуерпериума (за информация Виж "Бременност и кърмене" раздел 4.6).

Други заболявания, свързани с нежелани циркулаторни реакции, са захарен диабет, системен лупус еритематодес, хемолитико-уремичен синдром, хронични възпалителни заболявания на червата (Крон или улцерозен колит) и сърповидно-клетъчна анемия.

Увеличението на честотата или тежестта на мигренозните пристъпи по време на употреба на КОК, което може да е признак на цереброваскуларен инцидент, е причина за незабавно прекратяване на лечението.

Биохимичните фактори, които могат да бъдат белег за вродена или придобита **предиспозиция** включват резистентност към активиран протеин С (АПС), хиперхомоцистеинемия, дефицит на антитромбин III, дефицит на протеин С, дефицит на протеин S, антифосфолипидни **антитела** (антикардиолипинови антитела, лупус антикоагуланти).



Когато преценява съотношението полза-риск, лекарят трябва да има предвид, че подходящото лечение на дадено състояние може да намали риска от тромбоза и че рискът, свързан с бременността е по-висок от този при употреба на ниско-дозирани КОК (< 0.05 mg етинилестрадиол).

- Тумори

Най-важният рисков фактор за рак на шийката на матката е наличие на повтаряща се HPV инфекция.

Някои епидемиологични проучвания сочат, че продължителната употреба на КОК може да допринесе за увеличаване на риска, но те продължават да са противоречиви по отношение на степента до която тази находка може да се дължи на придружаващи фактори като цервикален скрининг и сексуално поведение, включващо употреба на бариерна контрацепция.

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, увеличени 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.

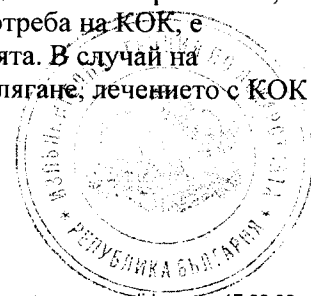
В редки случаи при употреба на КОК се наблюдават доброкачествени тумори на черния дроб, а в още по-редки случаи злокачествени. В изолирани случаи тези тумори са причинили животозастрашаващи интраабдоминални хеморагии. При диференциална диагноза трябва да се мисли за чернодробен тумор, когато при жени,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

- Други състояния

Калиевата екскреция може да бъде ограничена при пациенти с бъбречна недостатъчност. В клинични проучвания приемът на дроспиренон (drospirenone) не показва ефект върху серумните калиеви нива при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане. От теоретична гледна точка може да се допусне наличие на риск от хиперкалиемия само при пациенти с бъбречно увреждане, които преди приема са били с нива на серумния калий в горните референтни граници и които допълнително употребяват калий съхраняващи диуретици.

Жените с хипертриглицеридемия или с фамилна обремененост са с увеличен риск от поява на панкреатит, когато употребяват КОК.

Въпреки че при някои жени, приемащи КОК, има съобщения за леко повишени стойности на кръвното налягане, клинично значимата хипертония е рядкост. Антиминералкортикоидният ефект на дроспиренон може да противодейства на предизвиканото от етинилестрадиол увеличение на кръвното налягане, наблюдавано при нормотензивни жени, употребяващи КОК. Въпреки това, ако се развие продължителна клинично значима хипертония по време на употреба на КОК, е необходимо да се преустанови приема на КОК и да се лекува хипертонията. В случай 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 еритематодес; хемолитико-уремичен синдром; хореа на Sydenham; гестационен херпес; загуба на слуха, свързана с отосклероза.

При жени с наследствен ангиоедем екзогенните естрогени могат да индуцират или изострят 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, която за пръв път се е появила по време на бременност или при предишна употреба на полови хормони също налага 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-дозирани КОК (съдържащи под 0.05 mg етинилестрадиол). Въпреки това те трябва да бъдат под редовен медицински контрол.

Болестта на Crohn и улцерозен колит се свързват с употребата на КОК.

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.

#### **4.4.2 Медицински прегледи и консултации**

Преди началото на терапия с КОК или преди възобновяването и трябва да се снесе пълна анамнеза и да се извърши пълен преглед с оглед противопоказанията (раздел 4.3) и предупрежденията (раздел 4.4.1). Този преглед трябва да се повтаря периодично. Периодичните медицински прегледи са от значение поради противопоказанията (напр. преходна исхемична атака и др.) или рискови фактори (случаи на венозна или артериална тромбоза в семейството), които могат да се появят за пръв път по време на използване на КОК. Честотата и естеството на тези прегледи трябва да се адаптира към отделния случай, но най-общо трябва да включва контрол на кръвното налягане, преглед на гърдите, органите в коремната област и таза, включително цервикално цитологично изследване.

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

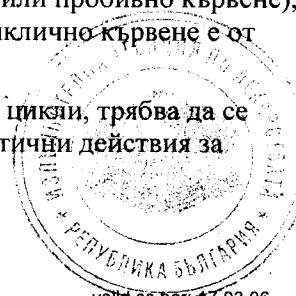
#### **4.4.3. Намалена ефективност**

Ефективността на КОК може да бъде намалена при пропускане на таблетки (4.2.3.), гастроинтестинални нарушения (4.2.4.) и едновременно приемане на други медикаменти (4.5.1).

#### **4.4.4. Влошен контрол върху 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 кюртаж.

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 редовно 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

##### • Взаимодействия

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

*Чернодробен метаболизъм:* Взаимодействия могат да се появят с лекарства, индуциращи микрозомалните ензими, което да доведе до увеличаване клирънса на половите хормони (напр. фенитоин, барбитурати, примидон, карбамазепин, рифампицин и евентуално също така окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофулвин и продукти, съдържащи жълт кантарион),

Също така HIV протеаза (напр. ритонавир) и инхибитори на не-нуклезид обратна транскриптаза (напр. невирапин), и комбинация от тях, могат потенциално да окажат ефект върху чернодробния метаболизъм.

*Влияние върху ентерохепаталното кръвообращение:* Според някои клинични данни ентерохепаталната циркулация на естрогените може да се намали когато се прилагат определени антибиотици, които могат да намалят концентрацията на етинилестрадиол (напр. пеницилини, тетрациклини).

Жени, които са на лечение с някои от споменатите по-горе класове лекарства, трябва временно да използват бариерен метод в допълнение на употребата на КОК или да изберат друг метод. Жени, които са на лекарствени продукти, индуциращи микрозомалните ензими, трябва да използват допълнителния бариерен метод по време на лечението и 28 дни след спирането му. Жени на антибиотично лечение (с изключение на рифампицин и гризеофулвин) трябва да използват бариерен метод до 7 дни след приключването му. Ако едновременния прием на лекарства продължава след привършване на таблетките в КОК опаковката, следващата опаковка трябва да се започне веднага, без обичайния интервал без прием на таблетки.

Основните метаболити на дроспиренон в плазмата се образуват без участието на цитохром P450 системата. Поради това инхибитори на тази система е малко вероятно да повлияят метаболизма на дроспиренон.

Пероралните контрацептиви могат да повлияят метаболизма на други лекарства. Съответно плазмените и тъканни концентрации могат да бъдат повишени (напр. циклоспорин) или намалени (ламотригин).

Въз основа на *in vitro* инхибиторни проучвания и *in vivo* проучвания за взаимодействия при жени доброволки, използващи омепразол, симвастатин и мидазолам като маркерни субстрати, е констатирано, че е малко вероятно взаимодействието между drosiprenone в доза 3 mg и метаболизма на други лекарствени продукти.





*Други взаимодействия*

Има теоретична вероятност за увеличаване на серумните калиеви нива при жени, употребяващи Ясмин заедно с други лекарства, които увеличават серумните калиеви нива. Към тях принадлежат ангиотензин-II-рецепторни антагонисти, калий съхраняващи диуретици и алдостеронови антагонисти. Въпреки това в проучвания за взаимодействието на дроспиренон (комбиниран с естрадиол) с АСЕ инхибитор или индометацин, не са наблюдавани клинични или статистически значими разлики в серумните калиеви нива.

Внимание: Лекарствената информация на съпътстващите лечението продукти трябва да се има в предвид, за да може да се открие евентуално взаимодействие.

- **Влияние върху лабораторни тестове**

Употребата на контрацептивни стероиди може да влияе върху резултатите от някои лабораторни тестове, включително биохимичните параметри на чернодробната, тиреоидна, надбъбречна и бъбречна функция, плазмената концентрация на свързващите протеини, напр. кортикостероид свързващия глобулин и липидните/липопротеиновите фракции, параметри на обмяната на въглехидрати и параметри на кръвосъсирване и фибринолиза. Промените обикновено са в порядъка на референтните граници. Дроспиренон предизвиква, благодарение на умерената си антиминералкортикоидна активност, нарастване на плазмената ренинова и алдостеронава активност.

**4.6 Бременност и кърмене**

Ясмин не е показан за приложение по време на бременност. Ако се появи бременност по време на приема на Ясмин, 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.

Наличните данни за употребата на Ясмин по време на бременност и кърмене са твърде ограничени, за да се направи заключение за негативното влияние на Ясмин върху бременността, здравето на плода или новороденото. Все още не са налични достоверни епидемиологични данни.

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.

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

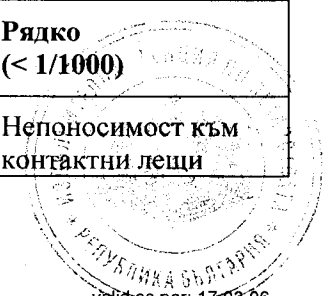
Не се наблюдават ефекти.

**4.8 Нежелани реакции**

За сериозни нежелани реакции при употреба на КОК виж раздел 4.4.1 .

Съобщаваните и други нежелани реакции, за които връзката им с употребата на КОК не е била нито потвърдена, нито отхвърлена, са \*

Системо-органични класове	Често ( $\geq 1/100$ )	Не често ( $\geq 1/1000$ и $<1/100$ )	Рядко ( $< 1/1000$ )
Нарушения на окото			Непоносимост към контактни лещи



Стомашно-чревни нарушения	Гадене, коремна болка	Повръщане, диария	
Нарушения на имунната система			свръхчувствителност
Изследвания	Увеличение на теллото		Намаляване на теллото
Нарушения на метаболизма и храненето		Задръжка на течности	
Нарушения на нервната система	главоболие	мигрена	
Психични нарушения	Депресивно настроение, промени в настроението	Понижено либидо	Увеличение на либидото
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Болка в гърдите, напрежение в гърдите	Хипертофия на гърдите	Вагинална секрция, секрция от гърдите
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Зачервяване, уртикария	Еритема нодозум, еритема мултиформе

\* Най-подходящият MedDRA термин (7.0 версия) за описване на определени нежелани реакции. Синоними или подобни състояния не са описани, но трябва да се имат в предвид.

При жени с наследствен ангиоедем екзогенните естрогени могат да индуцират или засилят симптомите на ангиоедем.

#### 4.9 Предозиране

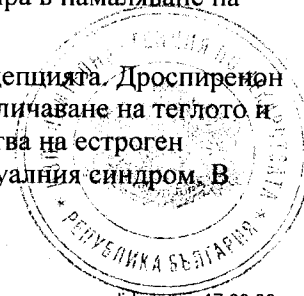
Досега няма клинични данни за предозиране с Ясмин. От предклиничните проучвания няма данни за наличие на сериозни нежелани реакции при предозиране. Базирайки се на общите данни с КОК, симптомите които евентуално могат да се проявят са: гадене, повръщане и при млади момичета, слабо вагинално кървене. Няма антидоти, лечението трябва да бъде симптоматично.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Контрацептивният ефект на КОК се базира на взаимодействие на множество фактори, най-важният от които е потискане на овулацията и промени в цервикалната секрция. Освен предпазването от бременност, КОК имат множество положителни ефекти, които заедно с нежеланите такива (Виж предупреждения, Нежелани реакции) могат да повлияят върху избора на метод за контрол върху раждаемостта. Менструалният цикъл става по-редовен, менструацията става по-безболезнена, а кървенето по-слабо. Последното може да резултира в намаляване на желязната дефицит.

Дроспиренон има и други положителни ефекти в допълнение към контрацепцията. Дроспиренон притежава антиминоералкортикоидна ефективност, която предпазва от увеличаване на теллото и други симптоми, дължащи се на задръжка на течности. Това противодейства на естроген свързаната натриево задръжка и има положителен ефект върху пременструалния синдром. В



комбинация с етинилестрадиол, дроспиренон демонстрира добър липиден профил с увеличаване на HDL. Дроспиренон чрез антиандрогенната си активност влияе положително на кожата и редуцира лезиите от акне и продукцията на себум. В допълнение, дроспиренон не противодейства на етинилестрадиол-свързаното SHBG увеличение, което е от значение за свързването и дезактивирането на ендогенните андрогени.

Дроспиренон е лишен от андрогенна, естрогенна, глюкокортикоидна и антиглюкокортикоидна активност. Това в комбинация с антиминералкортикоидните и антиандрогенни свойства дава на дроспиренон биохимичен и фармакологичен профил, близък до естествения хормон прогестерон. Освен това има данни за намаляване на риска от ендометриален карцином и овариални кисти, при високо дозираните КОК (0.05 mg етинилестрадиол) както и намаляване на честотата на тазова възпалителна болест, доброкачествени заболявания на гърдата и ектопична бременност. Дали това се отнася и за ниско дозирани КОК, трябва да бъде допълнително потвърдено.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

- Дроспиренон

### Абсорбция

Перорално приложен дроспиренон се абсорбира бързо и почти напълно. Максималната серумна концентрация на лекарственото вещество е около 37 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 дроспиренон.

### Разпределение

Дроспиренон се свързва със серумния албумин и не се свързва със свързващия половите хормони глобулин (SHBG) или кортикоид свързващия глобулин (CBG). Само 3 - 5 % от общата серумна концентрация на лекарственото вещество са под формата на свободен стероид, а 95-97 % са неспецифично свързани с албумин. Предизвиканото от етинилестрадиол увеличение на SHBG не влияе на серумното протеинно свързване на дроспиренон. Основният обем на разпределение на дроспиренон е 3.7 - 4.2 l/kg.

### Метаболизъм

Дроспиренон се метаболизира напълно. Основните метаболити в плазмата са киселинната форма на дроспиренон, образуваща се при отваряне на лактонен пръстен и на 4,5-дихидро-дроспиренон-3-сулфат, които се образуват без участие на P450 системата. Дроспиренон е метаболизиран в малки количества от цитохром P450 3A4, според in vitro данни. Серумният клирънс е около 1.2-1.5 ml/min/kg. При едновременно приложение на дроспиренон и етинилестрадиол не е установено директно взаимодействие.

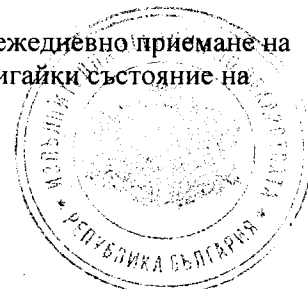
### Елиминиране

Серумните нива на дроспиренон намаляват в две фази. Крайната диспозиционална фаза се характеризира с полуживот от около 31 часа. Дроспиренон не се екскретира в непроменена форма. Метаболитите на дроспиренон се екскретират с жлъчка и урина в съотношение 1.2 към 1.4. Елиминационният полуживот на метаболитите с урината и фецеса е около 1.7 дни.

### Стабилни плазмени нива

Фармакокинетиката на дроспиренон не се влияе от нивата на SHBG. При ежедневно приемане на лекарствения продукт серумните нива се увеличават два до три пъти достигайки състояние на стабилни плазмени нива през втората половина на цикъла.

### Специални популации



*Ефект върху бъбречно увреждане*

Стабилните серумни нива на дроспиренон при жени с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $CL_{Cr}$ , 50-80 mL/min) са сравними с тези при жени с нормална бъбречна функция ( $CL_{Cr}$ , >80 mL/min). Серумните нива дроспиренон са средно с 37 % по-високи при жени с умерена бъбречна неостатъчност ( $CL_{Cr}$ , 30 - 50 mL/min) в сравнение с жени с нормална бъбречна функция. Дроспиренон терапията е добре поносима от жени с лека до умерена бъбречна недостатъчност. Терапията с дроспиренон не е показала наличие на клинично значими ефекти върху серумните нива на калий.

*Ефект върху чернодробно увреждане*

При жени с умерена степен на чернодробно засягане (Child-Pugh B) средните серумни нива на дроспиренон, определяни чрез времеви профили, са сравними с тези при жени с нормална чернодробна функция по време на фазите абсорбция/разпределение с подобни нива на Стат. Спадът на серумните нива на дроспиренон по време на крайната диспозиционна фаза с бил около 1.8 пъти по-голям за доброволци с умерено чернодробно увреждане в сравнение с доброволци с нормална чернодробна функция. Пероралният 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 дроспиренон при доброволци с умерена степен на чернодробна недостатъчност не преминава в значителна разлика по отношение на серумните калиеви нива. Дори 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 дроспиренон е добре поносим от пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност (Child-Pugh B).

*Етнически групи*

Влиянието на етническите фактори върху фармакокинетиката на дроспиренон и етинилестрадиол е изследвано при еднократен и многократен перорален дневен прием при млади и здрави европейски и японски жени. Резултатите, които са демонстрирали етнически разлики между японки и европейки, не са имали клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на дроспиренон и етинилестрадиол.

• **Етинилестрадиол**

Абсорбция

Перорално приложен етинилестрадиол се абсорбира бързо и напълно. Максимални серумни нива от около 54-100 pg/ml се постигат за 1 - 2 часа. По време на абсорбцията и първо преминаване през черния дроб етинилестрадиол се метаболизира значително, постигайки средна перорална бионаличност от около 45% с големи индивидуални различия от 20-65%. Едновременният прием на храна намалява бионаличността на етинилестрадиол при около 25 % от изследваните, като не се наблюдава промяна при останалите.

Разпределение

Етинилестрадиол е свързан в значителна степен, но неспецифично към серумния албумин (около 98%) и предизвиква увеличение на серумните нива на SHBG. Определен е общ обем на разпределение от около 2.8-8.6 l/kg.



### Метаболизъм

Етинилестрадиол е обект на пресистемно свързване в тънкочревната мукоза и черния дроб. Етинилестрадиол 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 етинилестрадиол е около 2.3-7 ml/min/kg.

### Елиминиране

Серумните нива на етинилестрадиол намаляват в две диспозиционни фази, характеризиращи се с полуживот от около 1 час и 10-20 часа съответно. Не се екскретира в непроменена форма, а метаболитите на етинилестрадиол се екскретират в съотношение урина: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, когато серумните лекарствени нива са по-високи с 40-110% в сравнение с еднократна доза.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни не разкриват специален риск при хора, базирайки се на конвенционални проучвания с многократно дозова токсичност, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност. Въпреки това трябва да се има в предвид, че половите стероиди подпомагат разтежа на определени тъкани и тумори, зависими от определени хормони.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Помощни вещества**

Лактоза монохидрат  
царевично нишесте  
модифицирано нишесте (прежелатинирано нишесте)

повидон 25000  
магнезиев стеарат  
хидроксипропилметил целулоза  
макрогол 6000  
талк  
титанов диоксид  
фериоксид жълт

### **6.2 Несъвместимости**

Няма

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

### **6.4 Специални условия за съхранение**

Няма



**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Ясмин е опакован в блистерни опаковки, състоящи се от прозрачен филм от поливинил хлорид и метално фолио от алуминий (матовата страна е горещо пресована).

Опаковки от 1 x 21 и 3 x 21 таблетки.

**6.6 Инструкции за употреба**

Да се съхранява на недостъпно за деца място.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**BAYER SCHERING PHARMA AG**

Muellerstrasse 178,  
D-13353 Berlin, Германия

**8. ПРОИЗВОДИТЕЛ**

**BAYER SCHERING PHARMA AG,**

D-13342 Berlin, Германия

и

Schering GmbH & Co. Produktions KG,

Dobereinerstrasse 20, D-99427 Weimar, Германия

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА**

23.07.2001 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

17.03.06 г.

