

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА КАРАКТЕРИСТИКИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Јаз® 3 mg/ 0,02 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

24 светло розеви филм-обложени таблети:

Секоја филм-обложена таблета содржи 0,02 mg етинилестрадиол (како бетадекс клатрат) и 3 mg дроспиренон.

Експииенс со познат ефект: лактоза 46 mg (како лактоза монохидрат 48.18 mg)

4 бели плацебо (неактивни) филм-обложени таблети:

Таблетата не содржи активни супстанции.

Експииенс со познат ефект: лактоза 22 mg (како лактоза монохидрат 23.21 mg)

За целосна листа на експииенси види во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложени таблети

Активните таблети се светло розеви, округли со конвексни страни, едната страна е означена со буквите “DS” во вообичаен шестоаголник.

Плацебо таблетите се бели, округли со конвексни страни, едната страна е означена со буквите “DP” во вообичаен шестоаголник.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Јаз е орална контрацепција.

При одлуката да се препише Јаз треба да се земат во предвид индивидуалните тековни фактори на ризик на жената, особено оние за венска тромбоемболија (ВТЕ) како и ризикот за ВТЕ со Јаз во споредба со други комбинирани хормонални контрацептиви (КХК) (види дел 4.3 и 4.4).



4.2 Дозирање и начин на употреба

Начин на употреба: орална употреба

Дозирање

Како се зема Јаз

Таблетите мора да се земат секој ден во приближно исто време, по потреба со малку тачност, по редоследот прикажан на блистер пакувањето. Таблетите се земаат континуирано. Се пие по една таблета дневно во период од 28 непрекинати денови. Секое следно пакување се почнува по денот на последно земената таблета од претходното пакување. Псевдоменструалното крварење обично почнува на 2-3 ден по почетокот на плацебо таблетите (последниот ред) и може да не заврши пред почетокот на следното пакување.

Како се започнува со Јаз

- Без претходна употреба на хормонален контрацептив (во изминатиот месец)

Земањето на таблетите треба да почне на првиот ден од природниот циклус на жената (пр. првиот ден на нејзиното менструално крварење).

- При менување од комбинирана хормонална контрацепција (комбинирана орална контрацепција (КОК), вагинален прстен или трансдермална лепенка)

Жената треба да почне со Јаз по можност на денот после последната активна таблета (последната таблета што содржи активна супстанција) од нејзината претходна КОК, но најдоцна на денот што следи после вообичаениот период без таблети или периодот без хормонски таблети од нејзината претходна КОК. Во случај кога бил употребуван вагинален прстен или трансдермална лепенка, жената треба да почне со употреба на Јаз, по можност на денот на нивното отстранување, но најдоцна на денот кога треба да се стави следната апликација.

- При менување од метод само со прогестоген (таблета што содржи само прогестоген, инјекција, имплант) или од прогестоген-ослободувачки интраутерин систем (ИУС)

Жената може било кој ден да се префрли од таблета што содржи само прогестоген (од имплант или од ИУС на денот на отстранувањето, од инјекција на денот кога е закажана следната инјекција), но во сите овие случаи треба да биде советувана да употребува бариерен метод во првите 7 денови од земањето на таблетите.

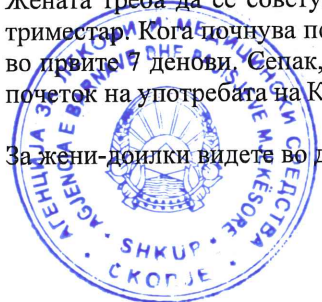
- После абортус во првиот триместар

Жената може веднаш да почне. Во тој случај, таа не треба да употребува дополнителни контрацептивни мерки.

- После породување или после абортус во вториот триместар

Жената треба да се советува да почне на 21 до 28 ден после породувањето или абортусот во вториот триместар. Кога почнува подоцна, таа треба да се советува дополнително да употребува бариерен метод во првите 7 денови. Сепак, ако имала сексуален однос, треба да се исклучи бременост пред актуелниот почеток на употребата на КОК или жената треба да почека до нејзиниот прв менструален период.

За жени-доилки видете во делот 4.6.



Постапка со пропуштени таблети

Плацебо таблетите од последниот (4^{ти}) ред од блистерот може да се занемарат. Сепак, тие треба да се исфрлат, за да не се пролонгира фазата на плацебо таблети. Следниов совет се однесува само на **пропуштени активни таблети**:

Ако корисничката доцни **помалку од 24 часа** со земање на таблетата, контрацептивната заштита не е намалена. Жената треба да ја земе таблетата веднаш штом се сети и треба да ги земе следните таблети во вообичаеното време.

Ако таа доцни **повеќе од 24 часа** со земање на таблетата, контрацептивната заштита може да биде намалена. Постапката со пропуштени таблети може да се води според следниве две основни правила:

1. препорачаниот интервал без таблети е 4 денови, а земањето на таблетите не треба никогаш да биде прекинато подолго од 7 денови
2. потребни се 7 денови на непрекинато земање на таблетите за постигнување на соодветна супресија на хипоталамичната-питуитарна-оваријална-оска.

Соодветно, во дневната пракса може да се даде следниов совет:

- Ден 1-7

Корисничката треба да ја земе последната пропуштена таблета веднаш штом се сети, дури и ако ова значи земање на две таблети одеднаш. Потоа, таа продолжува со земање на таблетите во нејзиното вообичаено време. Дополнително, во следните 7 денови треба да употребува бариерен метод како кондом. Ако имала сексуален однос во претходните 7 денови, треба да се земе во предвид можноста за бременост. Колку повеќе таблети се пропуштат и колку повеќе тие се приближуваат до периодот без таблети, можноста за бременост е поголема.

- Ден 8-14

Корисничката треба да ја земе последната пропуштена таблета веднаш штом се сети, дури и ако ова значи земање на две таблети одеднаш. Потоа, таа продолжува со земање на таблетите во нејзиното вообичаено време. Доколку жената правилно ги земала нејзините таблети во претходните 7 денови од првата пропуштена таблета, нема потреба да употребува дополнителна контрацептивна заштита. Сепак, ако таа пропуштила повеќе од 1 таблета, жената треба да се советува да употребува дополнителна заштита 7 денови.

- Ден 15-24

Ризикот од намалена сигурност е неизбежен, поради претстоечката фаза со плацебо таблети. Сепак, со прилагодување на распоредот на земање на таблетите, намалената контрацептивна заштита сеуште може да се спречи. Придржувајќи се кон една од следните две опции, нема потреба да се употребуваат дополнителни контрацептивни мерки на претпазливост, под услов жената правилно да ги земала сите таблети во претходните 7 денови од првата пропуштена таблета. Ако ова не е случај, тогаш таа треба да ја следи првата од овие две опции и исто така да употреби дополнителни мерки на претпазливост во следните 7 денови.



1. Корисничката треба да ја земе последната пропуштена таблета веднаш штом се сети, дури и ако ова значи земање на две таблети одеднаш. Потоа, таа продолжува со земање на таблетите во нејзиното вообичаено време, се додека не се употребат сите активни таблети. 4-те плацебо таблети од последниот ред треба да се исфрлат. Веднаш треба да се почне со следното блистер пакување. Невообичаено е корисничката да има псевдоменструално крварење до крајот на земањето на активните таблети од второто пакување, но може да има крварење во дамки или пробивно крварење во деновите кога зема таблети.
2. Жената може да се советува да прекине со земање на активните таблети од тековното блистер пакување. Таа потоа треба да ги земе плацебо таблетите од последниот ред во период од 4 денови, вклучувајќи ги и деновите кога ги пропуштила таблетите и потоа да продолжи со следното блистер пакување.

Ако жената пропуштила таблети и потоа немала псевдоменструално крварење во првиот нормален период без таблети, треба да се земе во предвид можноста за бременост.

Совет во случај на гастроинтестинални пореметувања

Во случај на тешки гастроинтестинални пореметувања (пр. повраќање или дијареа), таблетите може да не се апсорбираат во целост и во овие случаи потребна е дополнителна контрацептивна заштита. Ако повраќањето се појави 3-4 часа по земање на активната таблета, треба веднаш да се земе нова (замена) таблета. Ако е можно, новата таблета треба да се земе во период од 24 часа од вообичаеното земање на таблетите. Ако поминат повеќе од 24 часа, советот за пропуштени таблети даден во делот 4.2 “Постапка со пропуштени таблети” е применлив. Ако жената не сака да го промени својот вообичаен термин на земање на таблети, таа треба да земе дополнителна таблета(и) од следното блистер пакување.

Како да се одложи псевдоменструалното крварење

За да се одложи периодот жената треба да продолжи со следното блистер пакување. Јаз без да ги земе плацебо таблетите. Продолжувањето може да го продолжи онолку долго колку што сака до крајот на второто пакување. За време на продолжувањето, жената може да има пробивно крварење или крварење во дамки. Потоа продолжува со редовно земање на Јаз, после фазата со плацебо таблети.

За да го смени нејзиниот период во друг ден од неделата од денот на кој жената е навикната според најзиниот распоред, таа може да се советува да го скрати претстоечкиот период без таблети со онолку денови колку што сака. Колку е пократок периодот толку е поголем ризикот да нема псевдоменструално крварење, а да има пробивно крварење и крварење во дамки за време на следното пакување (исто како кога се одложува периодот).

Дополнителна информација за специјални популации

Педијатриска популација

Јаз е индициран само после менарха

Постари лица

Јаз не е индициран по менопаузата.

Пациенти со оштетување на црниот дроб

Јаз е контраиндициран кај жени со тешки хепатални заболувања. Види исто во дел 4.3 и 5.2.

Пациенти со бубрежно оштетување

Јаз е контраиндициран кај жени со тешка бубрежна инсуфициенција или акутна бубрежна инсуфициенција. Види исто во дел 4.3 и 5.2.



4.3 Контраиндикации

Комбинираните хормонални контрацептиви (КХК) не смеат да се користат при следниве состојби. Ако некоја од овие состојби се појави за првпат при употребата на КОК, производот мора веднаш да се прекине.

- Присуство или ризик за венска тромбемболија (ВТЕ)
 - Венска тромбемболија – сегашна ВТЕ (на антикоагуланти) или историја на пр. длабока венска тромбоза [ДВТ] или белодробна емболија [БЕ])
 - Позната наследна или стекната предиспозиција за венска тромбемболија, како АПЦ-отпорност (вклучувајќи Factor V Leiden), недостаток на антитромбин III, недостаток на протеин Ц, недостаток на протеин С
 - Голема операција со продолжена имобилизација (види дел 4.4)
 - Висок ризик за венска тромбемболија поради присуство на многукратни ризик фактори (види дел 4.4)
- Присуство или ризик за артериска тромбемболија (АТЕ)
 - Артериска тромбемболија – сегашна артериска тромбемболија, историја на артериска тромбемболија (пр. инфаркт на миокард) или состојба што може да биде прв знак за тромбоза (пр. ангина пекторис)
 - Цереброваскуларна болест – сегашен мозочен удар, историја на мозочен удар или состојба на прв знак (пр. краткотраен исхемичен напад, КИН)
 - Позната наследна или стекната предиспозиција за артериска тромбемболија, како хиперхомоцистеинемија, антифосфолипид-антитела (антикардиолипин-антитела, лупус антикоагулант)
 - Историја на мигрена со фокални невролошки симптоми
 - Висок ризик за артериска тромбемболија поради многукратни ризик фактори (види дел 4.4) или поради присуство на еден сериозен ризик фактор, како што е:
 - дијабетес мелитус со васкуларни симптоми
 - тешка хипертензија
 - тешка дислипипропротеинемија
- Појава или постоење на тешки хепатални оштетувања се додека хепаталните вредности не се вратат до нормални
- Тешка бубрежна инсуфициенција или акутна бубрежна слабост
- Присуство или постоење на хепатални тумори (бенигни или малигни)
- Познати или сомнителни малигни промени под влијание на сексуалните хормони (пр. на гениталните органи или на дојките)
- Недијагностицирано вагинално крварење
- Хиперсензитивност на активните супстанции или на некоја од помошните состојки наброени во делот 6.1

Јаз е контраиндициран при истовремена употреба на медицински производи кои содржат омбитасвир / паритапревир / ритонавир, дасабувир, медицински производи кои содржат гликапревир/пибрентасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир(види дел 4.5).

4.4 Посебни предупредувања и посебни мерки на претпазливост за употреба на лекот

Предупредувања

- Ако е присутна некоја од состојбите или ризик факторите наброени подолу, треба да се разговара со жената за соодветноста на Јаз.
- Во случај на влошување или прва појава на некоја од овие состојби или ризик фактори, жената треба да се советува да го контактира својот доктор за одредување дали употребата на Јаз треба да биде прекината.



- Во случај на сомнителни или потврдени ВТЕ или АТЕ, употребата на КХК треба да се прекине. Во случај на почнување со анти-коагулантна терапија, треба да се иницира соодветна алтернативна контрацепција, поради тератогеноста на антикоагулантната терапија (кумарини).

- Циркулаторни пореметувања

Ризик за венска тромбемболија (ВТЕ)

Употребата на која било комбинирана хормонална контрацепција (КХК) го зголемува ризикот за венска тромбемболија (ВТЕ) во споредба со неупотребата. Производите што содржат левоноргестрел, норгестимат или норетистерон се поврзани со помал ризик за ВТЕ. Другите производи како Јаз може да имаат двапати поголем степен на ризик. Одлуката за употреба на било кој производ освен оној со најнизок ризик за ВТЕ треба да се земе само после разговор со жената, за да се обезбеди дека таа го разбира

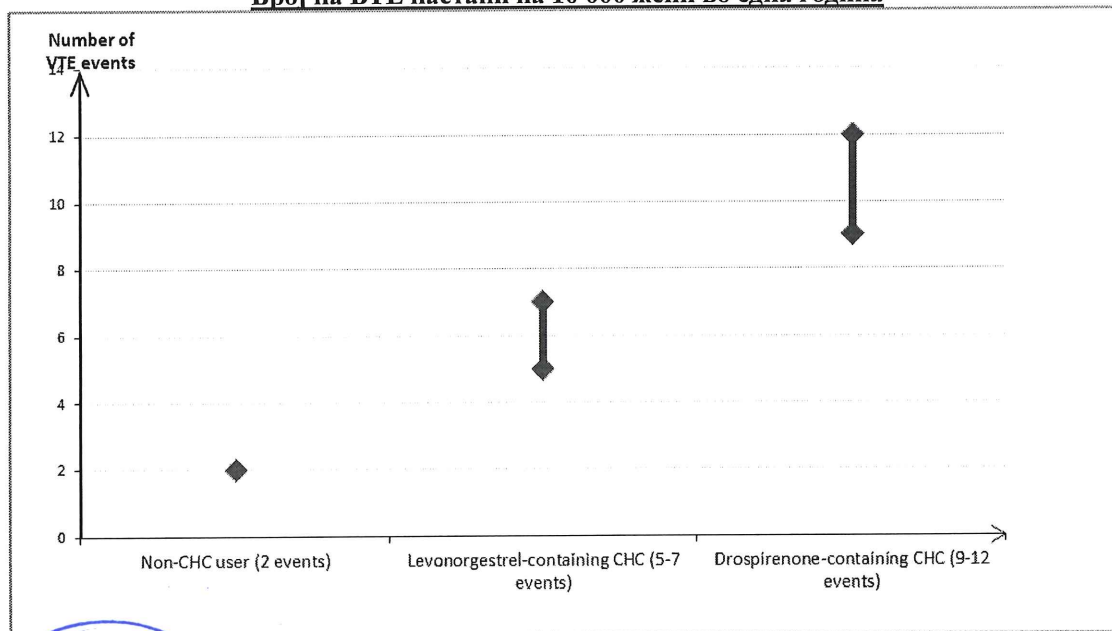
- ризикот од ВТЕ со Јаз,
- како нејзините моментални ризик фактори влијаат на овој ризик
- и дека нејзиниот ризик за ВТЕ е најголем за време на првата година на употреба. Исто така постои одреден доказ дека ризикот е зголемен кога со КХК повторно се почнува после прекин на употреба од 4 или повеќе недели.

Кај жени кои не употребуваат КХК и не се бремени околу 2 од 10 000 ќе развијат ВТЕ во период од една година. Сепак, индивидуално кај секоја жена, ризикот може да биде многу поголем, зависно од нејзините основни ризик фактори (види подолу). Се проценува¹ дека од 10 000 жени, кои употребуваат КХК што содржат дроспиренон, 9 од 12 ќе развијат ВТЕ во една година; ова се споредува со околу 6² жени кои употребуваат КХК што содржат левоноргестрел.

Во двата случаи бројот на ВТЕ годишно е помал од очекуваниот број на случаи за време на бременост или во постпарталниот период.

ВТЕ може да биде фатална во 1-2 % од случаите.

Број на ВТЕ настани на 10 000 жени во една година



Многу ретко била пријавена тромбоза кај кориснички на КХК што се појавува во други крвни садови, пр. хепатални, мезентерични, ренални или ретинални вени и артерии. Нема консензус за тоа дали појавата на овие случаи е поврзана со употребата на хормонални контрацептиви.

Ризик фактори за ВТЕ

Ризикот за венски тромбоемболични компликации кај КХК кориснички може значително да се зголеми кај жени со дополнителни ризик фактори, особено ако постојат многукратни ризик фактори (види табела 1).

Јаз е контраиндициран ако жената има повеќе фактори на ризик кои ја ставаат на висок ризик за венска тромбоза (види дел 4.3). Ако жената има повеќе од еден фактор на ризик, можно е зголемувањето на ризикот да е поголемо од збирот на индивидуалните фактори - во овој случај треба да се земе во предвид нејзиниот вкупен ризик за ВТЕ. Ако односот на користа и ризикот се смета за негативен, не треба да се препишува КХК (види дел 4.3).

¹ Овие инциденци биле проценети од сите податоци од епидемиолошките студии со користење на релативни ризици за различни производи при споредба со КХК кои содржат левоногестрел

² Средната вредност на опсегот е од 5-7 од 10 000 жени годишно, брз основа на релативниот ризик за КХК кои содржат левоногестрел во споредба со оние кои не користат околу 2.3-3.6

Табела: Ризик фактори за ВТЕ

Ризик фактор	Коментар
Дебелина (body mass index преку 30 kg/m ²)	Ризикот значително се зголемува како BMI расте Особено е важно да се земе во предвид ако се присутни други ризик фактори
Продолжена имобилизација, голема операција, хируршки зафат на нозете или поголема траума Забелешка: привремена имобилизација, вклучувајќи и авионски лет подолг од 4 часа може исто така да биде ризик за ВТЕ, особено кај жени со други ризик фактори	Во овие ситуации, препорачливо е да се прекине со употреба на таблета (во случај на елективна операција најмалку четири недели однапред) и да не се продолжи до две недели по комплетната ремобилизација. Треба да се користи друг метод на контрацепција за да се избегне несакана бременост. Треба да се земе во предвид антитромботичен третман ако Јаз не се прекине однапред.
Позитивна фамилијарна историја (венска тромбоемболија некогаш кај брат, сестра или кај родител особено во млада возраст на пр. пред 50)	Ако постои сомневање за наследна предиспозиција, жената треба да се упати на специјалист за совет, пред да се одлучи за употреба на било каква КХК
Други медицински состојби поврзани со ВТЕ	Рак, системски лупус еритематозус, хемолитичен уремичен синдром, хронична воспалителна болест на цревата (Кронова болест или улцеративен колитис) и српеста анемија
Зголемување на возраста	Особено над 35 години

Нема консензус за можната улога на варикозни вени и суперфицијален тромбофлебитис за појава или прогресија на венска тромбоза.



Треба да се земе во предвид зголемениот ризик за појава на тромбоемболија во бременоста и особено во период од 6-недели од пуерпериумот (4.6 Употреба за време на бременост и лактација).

Симптоми на ВТЕ (длабока венска тромбоза и белодробна емболија)

Во случај на симптоми жената треба да се советува да побара итна медицинска помош и да го информира докторот дека зема КХК.

Симптомите на длабока венска тромбоза (ДВТ) може да вклучуваат:

- едностран оток на ногата и/или стапалото или заедно со вена на ногата;
- болка или осетливост на ногата што може да се почувствува само при стоене или одење;
- зголемена топлина во зафатената нога; црвена или обезбоена кожа на ногата.

Симптомите на белодробна емболија (БЕ) може да вклучуваат:

- ненадејна појава на необјаснет недостаток на здив или брзо дишење;
- ненадејно кашлање кое може да биде поврзано со хемоптиза;
- остра градна болка;
- тешка светлосна вртоглавица или зашеметеност;
- брзо или неправилно срцебиене

Некои од овие симптоми (на пример, "недостаток на здив", "кашлање") не се специфични и може да бидат погрешно протолкувани како почести или помалку сериозни настани (на пример, инфекции на респираторниот тракт).

Други знаци на васкуларна оклузија може да вклучуваат: ненадејна болка, отекување и благо сино пребојување на екстремитетот.

Ако оклузијата се случи во окото симптомите може да варираат од безболно замаглување на видот, што може да напредува до губење на видот. Понекогаш губење на видот може да се случи речиси веднаш.

Ризик за артериска тромбоемболија (АТЕ)

Епидемиолошките студии ја поврзаа употребата на КХК со зголемен ризик за артериска тромбоемболија (миокарден инфаркт) или за цереброваскуларни настани (на пример, транзиторен исхемичен напад, мозочен удар). Артериската тромбоемболија може да биде фатална.

Ризик фактори за АТЕ

Ризикот од артериски тромбоемболиски компликации или на цереброваскуларни настани кај корисничките на КХК се зголемува кај жени со фактори на ризик (види табела). Јаз е контраиндициран ако жената има еден сериозен или повеќе фактори на ризик, кои ја ставаат на висок ризик за артериска тромбоза (види дел 4.3). Ако жената има повеќе од еден фактор на ризик, можно е зголемувањето на ризикот да е поголемо од збирот на индивидуалните фактори - во овој случај треба да се земе во предвид нејзиниот вкупен ризик. Ако односот на користа и ризикот се смета за негативен, не треба да се препишува КХК (види дел 4.3).

Табела: Ризик фактори за АТЕ

Ризик фактор	Коментар
Зголемување на возраста	Особено над 35 години



Пушење	Жените треба да се советуваат да не пушат, ако тие сакаат да користат КХК. Жените над 35 што ќе продолжат да пушат треба да се советуваат да користат различен метод на контрацепција.
Хипертензија	
Дебелина (body mass index преку 30 kg/m ²)	Ризикот значително се зголемува како ВМІ расте Особено е важно да се земе во предвид ако се присутни други ризик фактори
Позитивна фамилијарна историја (артериска тромбемболија некогаш кај брат, сестра или кај родител особено во млада возраст на пр. под 50)	Ако постои сомневање за наследна предиспозиција, жената треба да се упати на специјалист за совет, пред да се одлучи за употреба на било каква КХК
Мигрена	Зголемувањето на фреквенцијата или интензитетот на мигрена за време на употребата на КХК (што може да биде прв знак за цереброваскуларен настан) може да биде причина за итно прекинување
Други медицински состојби поврзани со несакани васкуларни настани	Дијабетес мелитус, хиперхогомоцистинемија, валвуларна срцева болест и атријална фибрилација, дислипипотеинемија и системски лупус еритематозус

Симптоми на АТЕ

Во случај на симптоми жената треба да се советува да побара итна медицинска помош и да го информира докторот дека зема КХК.

Симптомите на цереброваскуларен настан може да вклучуваат:

- ненадејна вкочанетост или слабост на лицето, раката или ногата, особено на една страна од телото;
- ненадејна потешкотија со одење, вртоглавица, губење на рамнотежа или вртоглавица;
- ненадејна конфузија, потешкотии со говорот или разбирање;
- ненадејна потешкотија со видот на едното или двете очи;
- ненадејна тешка или пролонгирана главоболка без позната причина;
- губење на свеста или несвестица со или без напад.

Привремените симптоми укажуваат дека настанот е транзитен исхемичен напад (ТИН).

Симптомите на миокарден инфаркт (МИ) може да вклучуваат:

- болка, непријатност, притисок, тежина, чувство на стегане или исполнетост во градите, раката или под градната коска
- непријатност која зрачи кон грбот, вилицата, грлото, раката, стомакот;
- чувство на исполнетост, лошо варење или гушење;
- потење, гадење, повраќање, вртоглавица;
- екстремна слабост, нервоза или недостаток на здив;
- брзо или неправилно срцебиене.

Тумори

Во некои епидемиолошки студии бил пријавен зголемен ризик од цервикален карцином кај кориснички при долготрајна употреба (> 5 години), но и понатаму постои дискусија околу тоа до кој степен ова влијае на другите ефекти како сексуално однесување и другите фактори како хуман папилома вирус (ХПВ).



Мета-анализи од 54 епидемиолошки студии покажаа благо покачен релативен ризик ($RR=1.24$) за појава на карцином на дојка кај жени кои користат КОК. Зголемениот ризик се намалува во тек на 10 години по прекин на употребата на КОК. Бидејќи карциномот на дојка се јавува ретко кај жени под 40 годишна возраст, зголемениот број на дијагностициран карцином на дојка кај жени кои користат или користеле КОК е мал во споредба со севкупниот ризик за карцином на дојка. Овие студии не покажуваат докази за поврзаноста. Оваа појава може се должи на раната дијагноза на карцином на дојка кај жени кои користат КОК, биолошките ефекти на КОК или комбинација од двата фактори. Карциномот на дојката кај корисници на КОК во споредба со жени кои не користеле КОК е клинички помалку напреднат.

Во ретки случаи биле пријавени бенигни, а многу поретко малигни тумори на црниот дроб, кај кориснички на КОК. Во изолирани случаи овие промени довеле до појава на живот-загрозувачки интраабдоминални хеморагии. Кај жени кои користат КОК, во диференцијалната дијагноза треба да се земе во предвид хепатален тумор при појава на силна болка во горниот дел на абдоменот, зголемување на хепарот или знаци на интраабдоминално крварење.

Со употреба на високо-дозирани КОК (50 μg етинилестрадиол) ризикот за ендометријален и оваријален карцином се намалува. Дали ова се однесува и на ниско-дозирани КОК останува да се потврди.

- Други состојби

Прогестинската компонента на Јаз е антагонист на алдостерон со карактеристики за штедење на калиум. Во повеќето случаи не се очекува зголемување на вредностите на калиум. Сепак, во клиничка студија кај некои пациенти со слабо до умерено бубрежно оштетување и употреба на медицински производи што го штедат калиумот, за време на земањето на дроспиренон, серумските вредности на калиумот, слабо, но незначително се зголемиле. Поради тоа, се препорачува да се проверуваат серумските вредности за време на првиот циклус на третман кај пациенти со присуство на бубрежна инсуфициенција чии серумски вредности на калиумот биле на горната референтна граница пред третманот, а особено за време при истовремена употреба на медицински производи што го штедат калиумот. Види исто во делот 4.5.

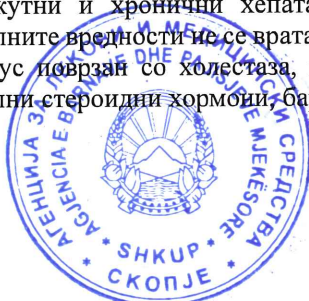
Жените со хипертриглицеридемија или со фамилијарна предиспозиција за триглицеридемија, може да имаат зголемен ризик за појава на панкреатитис, при користење на КОК.

Иако се забележува мал пораст на крвниот притисок кај корисници на КОК, ретко се јавува клинички значаен пораст. Само во овие ретки случаи оправдано е итно прекинување на употребата на КОК. Ако за време на употребата на КОК кај веќе постоечка хипертензија, постои континуирано покачена вредност на крвниот притисок или значајното зголемување на крвниот притисок кое не реагира на антихипертензивна терапија, треба да се прекине употребата на КОК. Доколку се постигнат нормални вредности на крвниот притисок со антихипертензивна терапија, може да се размисли за повторно користење на КОК.

Следниве состојби се забележани дека се јавуваат или влошуваат при употреба на КОК и во тек на бременост, но доказите за поврзаноста со КОК се неубедливи: жолтица и/или пруритус поврзан со холестаза, камења во жолчката, порфирија, системски лупус еритематозус, хемолитичен уремичен синдром, Сиденхајмова хореа, гестациски херпес, отосклероза поврзана со губиток на слух.

Егзогените естрогени можат да ги предизвикаат или влошат симптомите на херидитарниот или стекнатиот ангиоедем.

При акутни и хронични хепатални оштетувања се препорачува прекин на терапијата, се додека хепаталните вредности не се вратат во нормални вредности. Повторувањето на холестатска жолтица и/или пруритус поврзан со холестаза, која за првпат се јавила во тек на бременост или при користење на сексуални стероидни хормони, бара прекин на КОК.



Иако КОК може да има ефект на периферната инсулинска резистенција и глюкозната толеранција, нема докази за потребата од промена на терапевтскиот режим кај пациенти со дијабет кои користат нискодизирана КОК (што содржи < 0.05 mg етинилестрадиол). Сепак пациенти со дијабет треба внимателно да бидат набљудувани, особено во раната фаза на употреба на КОК.

Пријавено е влошување, на епилепсија, на Крон-ова болест и на улцеративен колитис при употребата на КОК.

Депресивно расположение и депресија се добро познати несакани ефекти од употреба на хормонална контрацепција (види дел 4.8). Депресијата може да биде сериозна и е добро познат ризик фактор за суицидално однесување. Жените кои употребуваат хормонална контрацепција треба да бидат советувани да се јават кај нивниот доктор во случај на промени во расположението и депресивно однесување, вклучително и кратко време по започнување на третманот.

Може да се јави хлоазма посебно кај жени со историја за хлоазма гравидарум. Жените со тенденција за појава на хлоазма треба да избегнуваат директно изложување на сонце или ултравиолетово зрачење додека користат КОК.

Секоја светло розева филм-обложена таблета од овој медицински производ соржи 46 mg лактоза по таблета, а секоја бела филм-обложена таблета содржи 50 mg. Пациентите со ретка наследна интолеранција на галактоза, недостаток на Ларр лактоза или малапсорпција на глюкоза-галактоза, кои се на диета без лактоза, треба ова да го земат во предвид.

Медицинска проверка/консултација

Пред почетокот на употреба на Јаз, треба да се земе целосна медицинска историја (вклучувајќи и фамилијарна историја) и да се исклучи бременост. Треба да се измери крвниот притисок и да се направи медицински преглед, земајќи ги во предвид контраиндикациите (види дел 4.3) и предупредувањата (види дел 4.4). Важно е да се привлече вниманието на жената за информацијата за венска и артериска тромбоза, вклучувајќи го и ризикот со Јаз во споредба со другите КХК, симптомите на ВТЕ и АТЕ, познати фактори на ризик и што да прави во случај на сомневање за тромбоза.

Жената треба исто така да се советува внимателно да го прочита упатството за употреба и да се држи до дадениот совет. Фреквенцијата и видот на прегледите треба да се засноваат на воспоставените практични водачи и да се прилагодат индивидуално кон секоја жена.

Жената треба да се советува дека хомоналните контрацептиви не штитат од ХИВ инфекции (СИДА) и други сексуално преносливи болести.

Намалена ефикасност

Контрацептивниот ефект на КОК може да се намали во случај на пропуштени таблети (види дел 4.2), гастро-интестинални пореметувања (види дел 4.2) или истовремена примена на други лекови (види дел 4.5).

Намалена контрола на циклусот

Со сите КОК може да се појави нерегуларно крварење (крварење во дамки или пробивно крварење), особено во првите месеци на употреба. Поради тоа, евалуацијата на секое нерегуларно крварење има значење после адаптационен период од околу 3 циклуси.



Доколку нерегуларните крварења постојат или се појавуваат после претходни регуларни крварења, треба да се земат во предвид не-хормонални причини и индицирани се дијагностички мерки за да се исклучи малигнитет или бременост. Ова може да вклучи киретажа.

Кај некои жени може да не се јави псевдомenstrуално крварење во периодот без таблети. Ако КОК се земаат по упатствата од делот 4.2 неверојатно е дека жената е бремена. Меѓутоа, ако КОК не биле земени според упатствата, пред првото пропуштено псевдомenstrуално крварење или ако не се јавиле две последователни псевдомenstrуални крварења, потребно е да се исклучи бременост пред да се продолжи со употреба на КОК.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Забелешка: Треба да се разгледаат информациите за препишаните лекови што истовремено се употребуваат, за да се идентификуваат потенцијалните интеракции.

Ефекти на други медицински производи на Јаз

Може да се појават интеракции со лекови кои ги индуцираат микрозомалните ензими, што може да резултира со зголемен клиренс на половите хормони и што може да доведат до пробивно крварење и/или намалување на ефикасноста на контрацептивното средство.

Управување

Може да се забележи ензимска индукција веќе по неколку дена од третманот. Максимална ензимска индукција генерално се гледа во рок од неколку недели. После прекинување на терапијата со лекови ензимската индукција може да се одржи за околу 4 недели.

Краткотрајна терапија

Жените на терапија со ензим-индуцирачки лекови треба привремено да користат бариерен метод или друг метод на контрацепција, дополнително со КОК. Бариерниот метод мора да се користи цело време во текот на истовремената терапија со лекови и 28 дена по нејзиното прекинување. Ако терапијата со лекот трае и по завршувањето на активните таблети во КОК пакувањето, плацебо таблетите треба да се фрлат и треба веднаш да се почне следното КОК пакување.

Долготрајна терапија

Кај жените на долготраен третман со хепатални ензим индуцирачки активни супстанции, се препорачува друг сигурен, не-хормонален метод на контрацепција.

Следниве интеракции се забележани во литературата.

Супстанциите што го зголемуваат клиренсот на КОК (намалена ефикасност на КОК од ензимска индукција), на пр:

Барбитурати, босентан, карбамазепин, фенитоин, примидон, рифампицин, и ХИВ лекови ритонавир, невирапин и ефавиренсот и можеби, исто така фелбамат, грисеофулвин, окскарбазепин, топирамат и производи кои го содржат хербалниот лек кантарион (*hypericum perforatum*).

Супстанции со променливи ефекти врз клиренсот на КОК

Кога истовремено со КОК се даваат многу комбинации на ХИВ протеаза инхибитори и не-нуклеозидни инхибитори на реверзибилна транскриптаза, вклучувајќи комбинации со ХИВ инхибитори, може да ги



зголемат или намалат плазма концентрациите на естроген или прогестини. Нето ефектот на овие промени може во некои случаи да биде клинички релевантен.

Затоа, пропишаните информации за истовремена употреба со ХИВ/ХЦВ лекови треба да бидат консултирани за идентификување на потенцијалните интеракции и сите поврзани препораки. Во случај на сомневање, жените на терапија со протеаза инхибитори или не-нуклеозидни инхибитори на реверзибилна транскриптаза треба да користат дополнителен бариерен метод на контрацепција

Супстанции што го намалуваат клиренсот на КОК (ензимски инхибитори):

Клиничкото значење на потенцијалните интеракции со инхибитори останува непознато.

Истовремена употреба на силни СYP3A4 инхибитори може да ги зголеми плазматските концентрации на естроген или прогестерон или и на двата.

Во студија со повеќекратни дози на комбинација дроспиренон (3 mg/ден)/ етиниелестрадиол (0,02 mg/ден), истовремената администрација на силен СYP3A4 инхибитор кетоконазол 10 дена ја зголемува AUC (0-24h) на дроспиренон и етиниелестрадиол за 2,7 пати и 1,4 пати, соодветно.

Се покажало дека дозите на еторикоксиб од 60 до 120 mg/ ден ги зголемуваат плазматските концентрации на етиниелестрадиол 1,4 до 1,6 пати, соодветно кога се земаат истовремено со комбиниран хормонален контрацептив што содржи 0,035 mg етиниелестрадиол.

Клиничките податоци покажале дека етиниелестрадиол го инхибира клиренсот на СYP1A2 супстратите, што доведува до слабо (на пример, теофилин) или умерено (на пример, тизанидин) зголемување на нивната концентрација во плазмата.

Ефекти на Јаз на други лекови

КОК може да влијаат на метаболизмот на одредени други супстанции. Соодветно, плазматските и ткивните концентрации може да се зголемат (пр. циклоспорин) или намалат (пр. ламотригин).

Врз основа на виво интеракционите студии кај женски доброволци кои користат омега-3, симваостатин или мидазолам, како маркирани супстрати, клинички значајна интеракција помеѓу дроспиренон во доза од 3 mg со метаболизмот на другите лекови посредуван од цитохром СYP3A4 се смета за неверојатна.

Фармакодинамски интеракции

За време на клиничките испитувања со пациенти третирани за инфекции со вирусот на хепатитис Ц (ХЦВ) со медицински производи кои содржат омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир со или без рибавирин, покачувањето на трансаминазата (АЛТ) за 5 пати повисоки од горната граница на нормални вредности, се значително повисоки кај жени кои користат лекови кои содржат етинил естрадиол, како што се комбинирани хормонски контрацептиви (КХК). Дополнително, исто така, кај пациенти третирани со гликапревир/пибренасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир, забележани се покачувања на АЛТ кај жени кои користеле лекови кои содржат етинил естрадиол, како што се КХК (види дел 4.3).

Затоа корисничките на Јаз, треба да се префрлат на алтернативен метод на контрацепција (пр. контрацепција само со прогестоген или не хормонски методи) пред да започне терапија со овие комбинирани режими на лекување. Со Јаз може да се започне две недели по завршување на лекувањето со овој комбиниран режим.

Кај пациенти кои немаат бубрежна инсуфициенција, истовремената употреба на дроспиренон и АЦЕ инхибитори или НСАИЛ не покажала значаен ефект на серумскиот калиум. Сепак, истовремената



употреба на Јаз со антагонисти на алдостерон или диуретици што го штедат калиумот, не била проучена. Во овие случаи, серумскиот калуим треба да биде тестиран за време на првиот тераписки циклус. Види исто така дел 4.4.

Други форми на интеракција

Лабораториски тестови

Употребата на контрацептивните стероиди може да влијае на резултатите на некои лабораториски тестови, вклучувајќи ги биохемиските параметри на хепаталната, тироидната, адреналната и реналната функција, плазма концентрациите на протеините (носачи), на пр. кортикостероид врзувачкиот-глобулин и липидните/липопротеинските фракции, параметрите на карбохидратниот метаболизам и параметрите на коагулација и фибринолиза. Промените генерално остануваат во рамки на нормалните лабораториски вредности. Дроспиренонот предизвикува зголемување на плазма ренинската активност и плазматските вредности на алдостерон, заради својата блага антимицералокортикоидна активност.

4.6 Употреба за време на бременост и доење

Бременост

Јаз не е индициран за време на бременост.

Ако се случи бременост за време на употребата на Јаз, лекот треба веднаш да се прекине. Екстензивните епидемиолошки студии не покажаа ниту зголемен ризик од дефекти кај новородените деца од жени кои користеле КОК пред бременоста, ниту пак тератоген ефект кога КОК се земале ненамерно за време на бременоста.

Студиите кај животни покажале несакани ефекти за време на бременоста и лактацијата (види дел 5.3). Врз основа на овие податоци кај животни, поради хормоналното дејство на активните состојки, несаканите ефекти не можат да се исклучат. Сепак генералното искуство со КОК за време на бременоста, не обезбеди доказ за вистински несакан ефект кај луѓето.

Расположливите податоци од употребата на Јаз во текот на бременоста се премногу ограничени за да овозможат заклучоци за негативните ефекти на Јаз за време на бременоста, здравјето на фетусот или новороденчето. До денес не постојат расположливи епидемиолошки податоци.

Треба да се земе во предвид зголемениот ризик за ВТЕ за време на постпарталниот период кога повторно се почнува со Јаз (види дле 4.2 и 4.4).

Доење

КОК може да влијаат на лактацијата, бидејќи може да го намалат количеството и составот на мајчиното млеко. Затоа генерално, КОК не се препорачуваат за употреба се додека мајката која дои не го одбие своето дете. Мала количина на контрацептивните стероиди и/или нивни метаболити може да се екскретираат во мајчиното млеко, за време на употребата на КОК. Овие количини може да влијаат на детето.

Плодност

Јаз е индицирана за превенција на бременост. За информација за враќање на плодноста, видете дел 5.1.

4.7 Ефекти на способноста за возење и ракување со машини



Не се направени студии за ефектите на способноста за возење и управување со машини. Не се забележани ефекти на способноста за возење и управување со машини кај кориснички на КОК.

4.8 Несакани ефекти

За сериозни несакани ефекти кај КОК корисничките види исто дел 4.4.

Следниве несакани реакции се пријавени за време на употребата на Јаз:

Во табелата подолу се пријавени несаканите реакции според MedDRA класа на органски системи (MedDRA SOCs). Фреквенцијата се базира на податоци од клинички студии. Употребен е најсоодветен MedDRA термин за опис на одредена реакција и нејзините синоними и поврзани состојби.

Несакани реакции што се поврзани со употребата на Јаз како орален контрацептив или за терапија на умерени акни, според MedDRA класи на органски системи и MedDRA термини

Класа на органски системи (MedDRA верзија 9.1)	вообичаени ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	невообичаени ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)	непознати (не можат да се одредат од расположливи податоци)
Инфекции и инфестации			Кандидијаза	
Крвни и лимфатични пореметувања			Анемија Тромбоцитопенија	
Пореметувања на имунолошкиот систем			Алергиска реакција	Хиперсензитивност Влошување на симптомите на херидитарниот или стекнатиот ангиоедем
Ендокрини пореметувања			Ендокрино пореметување	
Метаболни и нутритивни пореметувања			Зголемен апетит Анорексија Хиперкалиемија Хипернатремија	
Психијатриски пореметувања	Емоционална лабилност	Депресија Нервоза Поспаност	Аноргазмија Несоница	
Пореметувања на нервниот систем	Главоболка	Зашеметеност Парестезија	Вртоглавица Тремор	
Очни пореметувања			Конјунктивитис Суво око Очно пореметување	
Срцеви пореметувања			Тахикардија	
Васкуларни пореметувања		Мигрена Варикозни вени Хипертензија	Флебитис Васкуларно пореметување Епистакса Синкопа Венска тромбемболија (ВТЕ) Артериска тромбемболија (АТЕ)	



Гастроинтестинални пореметувања	Гадење	Абдоминална болка Повраќање Диспепсија Подуеност Гастритис Дијареа	Зголемен абдомен Гастроинтестинално пореметување Гастроинтестинална преполнетост Хиатус хернија Орална кандидијаза Констипација Сува уста	
Хепатобилијарни пореметувања			Билијарна болка Холециститис	
Кожни и поткожни пореметувања		Акни Чешање Исип	Хлоазма Егзем Алопеција Акнеиформен дерматитис Сува кожа Еритема нодозум Хипертрихоза Кожно пореметување Кожни стрии Контактен дерматитис Фотосензитивен дерматитис Кожни нодули	Еритема мултиформе
Мускулоносkeletalни и сврзно ткивни пореметувања		Болка во грбот Болка во екстремитет Мускулни грчеви		
Пореметување на репродуктивниот систем и дојките	Болка во дојка Метрорагија* Анемореа	Вагинална кандидијаза Карлична болка Зголемување на дојка Фиброцистична дојка Утерино/вагинално крварење* Генитален исцедок Топли бранови Вагинитис Менструално пореметување Дисменореа Хипоменореа Менорагија Вагинална сувост Сомнителен Папаниколау тест Намалено либидо	Диспареунија Вулвовагинитис Посткоитално крварење Псевдоменструално крварење Циста на дојка Хиперплазија на дојка Неоплазма на дојка Цервикален полип Ендометријална атрофија Оваријална циста Зголемување на утерус	
Општи пореметувања и состојби на местото на администрација		Астенија Зголемено потење Едем (генерализиран едем, периферен едем, едем на лице)	Слабост	
Иследувања		Зголемена тежина	Намалена тежина	



* нерегуларните крварења обично се повлекуваат за време на континуирана терапија

Опис на селектирани несакани реакции

Бил забележан зголемен ризик на артериски и венски тромботични и тромбоемболични настани, вклучувајќи миокарден инфаркт, мозочен удар, транзиторен исхемичен напад, венска тромбоза и пулмонална емболија кај жени кои употребувале КХК, кои се опишани во повеќе детали во делот 4.4.

Следниве сериозни несакани реакции се пријавени кај жени кои употребуваат КОК, што се опишани во делот 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба:

- Венски тромбоемболички нарушувања
- Артериски тромбоемболички нарушувања
- Хипертензија
- Тумори на хепарот
- Појава или влошување на состојби за кои поврзаноста со употребата на КОК не е убедлива: Кронова болест, улцеративен колитис, епилепсија, мигрена, утерин миом, порфирија, системски лупус еритематозус, гестациски херпес, сиденхајмова хореа, хемолитичен уремичен синдром, холестатска жолтица
- Хлоазма
- Акутни и хронични нарушувања на хепарот што може да предизвикаат прекин на употребата на КОК додека показателите на функцијата на хепарот не се вратат во нормала.

Фреквенцијата на дијагностицирање на карцином на дојките е малку зголемена помеѓу ОК корисничките. Бидејќи карциномот на дојки е редок кај жени под 40 годишна возраст, бројот на појавување е помал во однос на вкупниот ризик од карцином на дојки. Поврзаноста со употребата на КОК не е позната. За дополнителни информации види во делот 4.3 и 4.4.

Интеракции

Од интеракциите на други лекови (ензимски индуктори) со оралните контрацептиви може да резултира пробивно крварење и/или контрацептивен неуспех (види дел 4.5).

Пријавување на сомнителни несакани реакции

Пријавувањето на сомнителни несакани реакции по одобрување на лекот е важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот корист/ризик на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страна на Агенцијата [https://malmed.gov.mk/..](https://malmed.gov.mk/)

4.9 Предозирање

Досега не постои искуство за предозирање со Јаз. Врз основа на општото искуство со комбинирани орални контрацептиви, симптомите што можат да се појават во овој случај се: гадење, повраќање и пробивно крварење. Пробивно крварење може дури да се јави дури и кај девојчиња пред менарха, ако случајно го земале овој медицински производ. Не постои антидот и понатамошниот третман треба да биде симптоматски.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група (АТЦ): Прогестогени и естрогени, фиксни комбинации
АТЦ код: G03AA12



Pearl индекс за неуспех на метод: 0.41 (горна двострана 95 % граница на доверба: 0.85).
Севкупен Pearl индекс (неуспех на метод + неуспех на пациент): 0.80 (горна двострана 95 % граница на доверба: 1.30).

Контрацептивниот ефект на Јаз се темели на интеракција од неколку фактори, од кои најзначајни се инхибиција на овулацијата и промени во ендометриумот.

Во студија со инхибирана овулација во 3-циклуси со споредување на дроспиренон 3 mg/етинилестрадиол 0.020 mg во 24-дневен режим и 21-дневен-режим, 24-дневниот-режим бил поврзан со поголемо потиснување на фоликуларниот развој. По намерно внесување на дозирани грешки во текот на третиот циклус на третманот, кај поголем дел од жените со 21-дневен режим се покажала активност на јајниците, вклучувајќи недостаток на овулации, во споредба со жените кои земаат 24-дневен режим. Активноста на јајниците се вратила во пред-третманските нивоа за време на пост-третманскиот циклус кај 91,8% од жените кои земале 24-дневен режим.

Јаз е комбиниран орален контрацептив со етинилестрадиол и прогестогенот дроспиренон. Во терапевтска доза дроспиренон исто така поседува антиандрогени и умерено антиминералокортикоидни карактеристики. Тој нема естрогено, глюкокортикоидно и антиглюкокортикоидно дејство. Ова му дава на дроспиренон фармаколошки профил многу сличен на природниот хормон прогестерон.

Има индикации од клинички студии дека умерениот антиминералкортикоиден ефект произлегува од умерените антиминералкортикоидните карактеристики на Јаз.

Изведени се две мултицентрични, двојно слепи, случајни, плацебо контролирани студии за евалуација на ефикасноста и безбедноста на Јаз кај жени со умерени вулгарни акни.

После шест месечна терапија, во споредба со плацебо, Јаз покажал статистички значајно поголема редукција од 15.6% (49.3% наспроти 33.7%) на воспалените лезии, 18.5% (40.6% наспроти 22.1%) на не-воспалените лезии и 16.5% (44.6% наспроти 28.1%) во вкупниот број лезии. Дополнително, повисок процент од субјектите, 11.8% (18.6% наспроти 6.8%), покажале чиста или скоро чиста оценка на скалата на Investigator's Statistic Global Assessment (ISGA).

5.2 Фармакокинетски својства

Дроспиренон

Апсорпција

Орално дадениот дроспиренон брзо и скоро целосно се апсорбира. Максималната серумска концентрација на активната супстанција од 38 ng/ml се постигнува 1-2 часа по единечна ингестија. Биорасположливоста е помеѓу 76 и 85 %. Истовремената употреба со храна не влијае на биорасположливоста на дроспиренон.

Дистрибуција

После орална администрација, серумските вредности на дроспиренон се намалуваат со терминален полуживот од 31 час. Дроспиренон се врзува за серумските албумини и не се врзува за секс хормон врзувачкиот глобулин (SHBG) или кортико врзувачкиот глобулин (CBG). Само 3-5 % од вкупната серумска концентрација на активната супстанција е во вид на слободен стероид. Етинилестрадиол-индуцираниот пораст на SHBG не влијае на врзувањето на дроспиренонот за серумските протеини. Основниот волумен на дистрибуција на дроспиренонот е 3.7 ± 1.2 l/kg.

Биотрансформација



Дроспиренон екстензивно се метаболизира после орална администрација. Главните метаболити во плазмата се киселински форми на дроспиренон создадени со отворање на лактонскиот прстен и 4,5-дихидро-дроспиренон-3-сулфат, формиран со редукција и последователна сулфатација. Дроспиренон е исто така предмет на оксидативниот метаболизам катализиран од CYP3A4.

Ин витро, дроспиренон е способен слабо до умерено да ги инхибира цитохром P450 ензимите CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

Елиминација

Серумскиот метаболен клиренс на дроспиренон е 1.5 ± 0.2 ml/min/kg. Дроспиренон се екскретира само во мали количини во непроменета форма. Метаболитите на дроспиренон се екскретираат со фецес и урина во екскреционен однос од околу 1.2 до 1.4. Полуживотот на екскреција на метаболитите со урината и фецесот е околу 40 часа.

Состојби на динамична рамнотежа

За време на терапевтискиот циклус, максималните состојби на динамична рамнотежа на дроспиренон во серумот од околу 70 ng/ml се достигнуваат по околу 8 дена од терапијата. Серумските вредности на дроспиренон се акумулираат со фактор од околу 3 како последица на односот помеѓу терминалниот полу-живот и периодот на дозирање.

Посебни популациони групи

Ефект на бубрежна инсуфициенција

Серумските состојби на динамична рамнотежа на дроспиренон кај жени со лесна бубрежна инсуфициенција (креатинин клиренс CL_{Cr}, 50-80 ml/min) биле споредливи со оние кај жени со нормална бубрежна функција. Серумските вредности на дроспиренон биле во просек за 37 % повисоки кај жени со умерена бубрежна инсуфициенција (креатин клиренс CL_{Cr}, 30-50 ml/min) споредено со жени со нормална функција. Дроспиренон исто така добро се поднесувал кај жени со лесна до умерена бубрежна инсуфициенција. Третманот со дроспиренон не покажал клинички значаен ефект на серумското ниво на калиум.

Ефект на хепатална инсуфициенција

Во студија со единечна доза кај доброволци со умерена хепатална инсуфициенција, оралниот клиренс (CL/F) бил намален за приближно 50 % во споредба со волонтери со нормална хепатална функција. Забележаното намалување на клиренсот на дроспиренон кај доброволци со умерена хепатална инсуфициенција не покажале некоја посебна разлика во однос на серумските концентрации на калиумот. Дури и во состојби на дијабетес и истовремена терапија со спиронолактон (два фактори што можат да предиспонираат хиперкалиемија кај пациенти) не биле забележани зголемени серумски концентрации на калиумот над горните нормални вредности. Може да се заклучи дека дроспиренон добро се поднесува кај пациенти со лесна до умерена хепатална инсуфициенција (Child-Pugh B).

Етнички групи

Не биле забележани клинички значајни разлики во фармакокинетиката на дроспиренон или етинилестрадиол помеѓу јапонските и белите жени.

Етинилестрадиол

Апсорпција



Орално дадениот етинилестрадиол брзо и целосно се апсорбира. После единечна орална администрација, максималните серумски концентрации од 33 pg/ml се постигнуваат за 1-2 часа. Апсолутната биорасположливост, како резултат на пре-системската конјугација и метаболизмот при прво-поминување е приближно 60 %. Истовременото земање на храна ја намалува биорасположливоста на етинилестрадиол за околу 25 % кај испитуваните субјекти, додека не се забележани промени кај останатите.

Дистрибуција

Серумските вредности на етинилестрадиол се намалуваат во две фази, терминалната диспозициона фаза се карактеризира со полуживот од приближно 24 часа. Етинилестрадиол е силно, но неспецифично врзан за серумските албумини (приближно 98.5 %) и предизвикува пораст на серумската концентрација на SHBG и на кортикоид врзувачкиот глобулин (CBG). Беше детерминиран волумен на дистрибуција од приближно 5 l/kg.

Биотрансформација

Етинилестрадиол е предмет на значителен црвен и хепатичен метаболизам при првото поминување. Етинилестрадиол примарно се метаболизира преку ароматична хидроксилација, но со формирање на широк спектар на хидроксилирани и метилирани метаболити, а тие се присутни како слободни метаболити и конјугати со глюкорониди и сулфат. Стапката на метаболен клиренс на етинилестрадиол е околу 5 ml/min/kg.

Елиминација

Етинилестрадиол не се екскретира во непроменета форма, во значајни износи. Неговите метаболити се екскретираат со уринарно билијарен однос од 4:6. Полуживотот на екскрецијата на метаболитите е околу 1 ден.

Состојби на динамична рамнотежа

Состојби на динамична рамнотежа се постигнуваат за време на втората фаза од третманскиот циклус и кога серумските нивоа на етинилестрадиол се акумулирани со фактор околу 2.0 до 2.3.

5.3 Претклинички безбедносни податоци

Кај лабораториски животни, ефектите на дроспиренон и етинилестрадиол биле ограничени со оние поврзани со препознатлива фармаколошка активност. Особено, студиите на репродуктивна токсичност покажаа ембриотоксични и фетотоксични ефекти кај животни кои се сметаат за специфични видови. При изложувања што ги надминуваат оние кај корисничките на Јаз, ефектите на сексуална диференцијација биле набљудувани кај фетуси на стаорци, но не и кај мајмуни. Студиите за проценка на ризиците за животната средина покажале дека етинилестрадиол и дроспиренон имаат потенцијал да претставуваат ризик за водната животна средина (види дел 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Активни филм-обложени таблети (светло розеви):

Јадро:

Лактоза монохидрат
Пченкарен скроб
Магнезиум стеарат (E470b)

Хипромелоза (E464)
Талк (E553b)



Филм-обвивка:

Плацебо филм-обложени таблети (бели):

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Магнезиум стеарат (E470b)

Хипромелоза (E464)
Талк (E553b)

Титаниум диоксид (E171)
Железен оксид црвен (E172)

Титаниум диоксид (E171)

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

5 години

6.4 Посебни услови за чување

Лекот нема посебни услови за чување.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Транспарентен ПВЦ/Алуминиум блистер во картонско цебно пакување.

Големина на пакување:
28 таблети

Секој блистер содржи 24 светло розеви активни филм-обложени таблети и 4 бели плацебо филм-обложени таблети.

6.6 Упатство за употреба/чување на лекот

Лекот се чува на места недостапни за деца.

Овој лек може да претставува потенцијален ризик за животната средина (види дел 5.3). Не го исфрлајте лекот со отпадна вода или со домашниот отпад. Прашајте го фармацевтот како треба да го исфрлите лекот што не го употребувате. Со овие мерки ќе ја заштитите околината.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Bayer doo Ljubljana, Претставништво Скопје,
Ул. Антон Попов бр.1, лок.4/мез./лам.2, 1000 Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

11-5156/5

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

04.02.2019

10. ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

08.2024



