20100196
BG/MA/MP-47000
05-08-2019

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Жанги 0,03 mg/3 mg филмирани таблетки
Jangee 0,03 mg/3 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 0,03 mg етинилестрадиол (*ethinylestradiol*) и 3 mg дроспиренон (*drospirenone*)
Помощно вещество с известно действие: всяка таблетка съдържа 62 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.
Жълти, кръгли, филмирани таблетки с диаметър приблизително 5,7 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Перорална контрацепция.

При вземане на решение за предписване на Жанги трябва да се имат предвид настоящите рискови фактори на отделната жена, особено тези за венозна тромбоемболия (ВТЕ) и това какъв е рискът от ВТЕ при Жанги в сравнение с този при други комбинирани хормонални контрацептиви (КХК) (*вж. точки* 4.3 и 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Как се приема Жанги

Таблетките трябва да бъдат приемани всеки ден по едно и също време, ако е необходимо с малко количество течност, в реда, посочен на блистерната опаковка.
По една таблетка дневно се приема в продължение на 21 последователни дни. Всяка следваща опаковка се започва след 7-дневен свободен от таблетки интервал, 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 Жанги

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

- Ако се преминава от комбиниран хормонален контрацептив (комбиниран перорален контрацептив (КОК), вагинален пръстен или трансдермален пластир)

За предпочитане е жената да започне приема на Жанги в деня след приемането на последната активна таблетка (последната таблетка, съдържаща активни вещества) от предишния ѝ КОК. При използване на вагинален пръстен или трансдермален пластир, жената може да започне употребата на Жанги за предпочитане в деня на отстраняване, но най-късно преди следващото прилагане.

- При преминаване от метод само с прогестоген (прогестоген-съдържаща таблетка, инжекция, имплант) или от прогестоген-освобождаваща интраутеринна система (IUS).

Жената може да премине във всеки един ден от прогестоген-съдържаща таблетка (от имплант или от IUS в деня на отстраняването ѝ, от инжекция – в деня, когато следващата инжекция 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 не е необходимо да използва допълнителни контрацептивни мерки.

- След раждане или аборт през втория триместър

Жените трябва да бъдат посъветвани да започнат на 21 до 28 ден след раждане или аборт през втория триместър. Ако започне приема по-късно, жената трябва да бъде посъветвана да използва допълнителен бариерен метод през първите 7 дни. Въпреки това, ако вече е имала полов контакт, евентуална бременност следва да се изключи преди реалното начало на прием на КОК или жената трябва да изчака първия си менструален период.

За жени, които кърмят, вижте точка 4.6.

Поведение при пропускане на таблетки

Ако жената е закъсняла с **по-малко от 12 часа** с приема на таблетката, контрацептивната защита не е намалена. 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** с приема на таблетката, контрацептивната защита може да бъде намалена. В такъв случай поведението спрямо пропуснатите таблетки може да се ръководи от следните 2 основни правила:

1. Приемът на таблетки никога не трябва да се прекратява за повече от 7 последователни дни
2. Необходим е 7 дневен прием на таблетки за потискане на хипоталамо-хипофизно-овариалната ос.

За всекидневната практика могат да бъдат дадени следните съвети:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

- **Първа седмица**

Пациентката трябва да приеме пропусната таблетка веднага щом си спомни, дори ако това означава прием на две таблетки едновременно.
След това тя продължава да приема останалите таблетки в обичайното време. Като допълнение, трябва да бъде използван бариерен метод, като например презерватив, през следващите 7 дни. В случай на полов акт в предишните 7 дни, съществува вероятност за забременяване. Колкото повече таблетки са пропуснати и колкото това е по-близо до обичайния свободен от таблетки интервал, толкова е по-висок рискът от забременяване.

- **Втора седмица**

Пациентката трябва да приеме пропуснатата таблетка веднага щом си спомни, дори ако това означава прием на две таблетки едновременно. След това тя продължава да приема таблетките в обичайното време. В случай, че жената е приела таблетките правилно през 7-те дни преди деня, в който е пропуснала таблетката, не се налага употреба на допълнителни контрацептивни методи. Обаче, ако е пропуснала повече от 1 таблетка, жената трябва да бъде посъветвана да предприеме допълнителни мерки през следващите 7 дни.

- **Трета седмица**

Рискът от намаляване на надеждността е много висок поради близостта до 7-дневния свободен от таблетки интервал. Въпреки това, чрез адаптиране на схемата на приема на таблетки, намалената контрацептивната защита все още може да бъде предотвратена. При спазване на едно от двете правила не е необходима употребата на допълнителни контрацептивни мерки, при положение, че през седемте дни преди първата пропусната таблетка, жената е приемала правилно всички таблетки. В противен случай пациентката трябва да следва първото от тези две правила и същевременно да използва и допълнителни предпазни мерки в следващите 7 дни.

1. Пациентката трябва да приеме пропусната таблетка веднага щом си спомни, дори ако това означава прием на две таблетки едновременно.
   След това тя продължава да приема таблетките в обичайното време. Приемът на следващата опаковка трябва да започне веднага след като тази опаковка свърши, т.е. не трябва да има интервал между опаковките. Малко вероятно е пациентката да получи отпадно кървене преди 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 трябва да има свободен от таблетки интервал 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 свободен от таблетки интервал, трябва да се вземе предвид вероятността за бременност.

Съвет в случай на стомашно-чревни нарушения

В случай на тежки стомашно-чревни нарушения (напр. повръщане или диария), абсорбцията може да не е пълна и е необходимо да се предприемат допълнителни контрацептивни мерки. Ако се появи повръщане в рамките на 3-4 часа след приема на таблетка, трябва да се вземе нова (заместваща) таблетка колкото е възможно по-скоро. Новата таблетка трябва да бъде взета в рамките на 12 часа от обичайното време за прием на таблетка, ако е възможно. Ако са минали повече от 12 часа е приложим съветът относно пропуснати таблетки, даден в точка 4.2. „Поведение при пропусната таблетка". Ако жената не иска да промени нормалната

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

схема на прием на таблетките, тя може да вземе необходимата допълнителна таблетка от друга опаковка.

Как да се отложи менструалното кървене
За да се отложи менструацията, жената трябва да продължи приема на следващата опаковка Жанги без свободен от таблетки интервал. Това удължаване може да продължи толкова дълго, колкото е желано до края на втората опаковка. По време на удължаването жената може да получи пробивно кървене или зацапване. Редовният прием на Жанги започва отново след обичайния 7-дневен свободен от таблетки интервал.
За да се измести менструацията в друг ден от седмицата, различен от обичайния за жената с настоящата схема, тя може да бъде посъветвана да съкрати предстоящия свободен от таблетки интервал с толкова дни с колкото иска. Колкото интервалът е по-кратък, толкова е по-голям рискът тя да не получи кървене и да се появи пробивно кървене или зацапване докато използва следващата опаковка (подобно на отлагането на менструацията).

Педиатрична популация
Жанги е показан за приложение само след първата менструация. Въз основа на епидемиологични проучвания, събрани от над 2 000 пациентки на възраст под 18 години, няма данни показващи, че безопасността и ефикасността при тази млада възрастова група е различна от тази, която е известна при жени на възраст над 18 години.

Метод на приложение
За перорално приложение

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 употребата на КОК, продуктът трябва да се спре незабавно.

- Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Наличие на или риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ)
  - Венозна тромбоемболия – настояща ВТЕ (на антикоагуланти) или анамнеза за такава (напр. дълбока венозна тромбоза [ДВТ] или белодробна емболия [БЕ])
  - Известно наследствено или придобито предразположние към венозна тромбоемболия, като резистентност към активиран протеин С (APC) (включително фактор V на Leiden), дефицит на антитромбин III, дефицит на протеин С, дефицит на протеин S
  - Голяма хирургична намеса с продължителна имобилизация (вж. точка 4.4)
  - Висок риск за венозна тромбоемболия вследствие на наличие на множество рискови фактори (вж. точка 4.4)

- Наличие на или риск от артериална тромбоемболия (АТЕ)
  - Артериална тромбоемболия – настояща артериална тромбоемболия, анамнеза за *артериална тромбоемболия (напр. инфаркт на миокарда) или продромално състояние* (напр. стенокардия)
  - Мозъчно-съдова болест – настоящ инсулт, анамнеза за инсулт или продромално състояние (напр. преходна исхемична атака, ПИА)
  - Известно наследствено или придобито предразположение към артериална тромбоемболия, като *хиперхомоцистеинемия и антифосфолипидни антитела* (антикардиолипинови антитела, лупусен антикоагулант).
  - Анамнеза за мигрена с фокални неврологични симптоми.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

- Висок риск от артериална тромбоемболия вследствие на множество рискови фактори (вж. точка 4.4) или на наличието на един сериозен рисков фактор, като например:
  - захарен диабет със съдови симптом
  - тежка хипертония
  - тежка дислипопротеинемия

- 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 (доброкачествени или злокачествени).
- Известен или подозиран злокачествен тумор, зависим от полови хормони (напр. на гениталиите или гърдите).
- Недиагностицирано вагинално кървене.
- Жанги е противопоказан за едновременна употреба с лекарствени продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир (вижте точка 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения
Ако е налично някое от споменатите по-долу състояния или рискови фактори, трябва да се обсъди с жената дали Жанги е подходящ.

В случай на влошаване или първа поява на някое от тези състояния или рискови фактори, жената трябва да бъде посъветвана да се свърже със своя лекар, за да се определи дали употребата на Жанги трябва да се прекрати.

В случай на подозирана или потвърдена ВТЕ или АТЕ, употребата на КХК трябва да се преустанови. В случай, че е започнала терапия с антикоагуланти, трябва да бъде започната адекватна алтернативна контрацепция, поради тератогенността на антикоагулантната терапия (кумарини).

Циркулаторни нарушения

Риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ)

Употребата на всеки комбиниран хормонален контрацептив (КХК) повишава риска от венозна тромбоемболия (ВТЕ) в сравнение с този при лицата, които не употребяват КХК. **Продукти, които съдържат левоноргестрел, норгестимат или норетистерон, са свързани с най-ниския риск от ВТЕ. Други продукти, като Жанги могат да носят до два пъти по-голям риск. Решението за употреба на всеки продукт, различен от някой от тези с най-нисък риск от ВТЕ, трябва да се взема само след обсъждане с жената, за да се гарантира, че тя разбира риска от ВТЕ при Жанги, как нейните настоящи рискови фактори влияят върху този риск и това, че рискът от ВТЕ е най-висок в първата година на употреба. Има също известни данни, че рискът се увеличава, когато приемът на КХК започне отново след прекъсване на употреба от 4 седмици или повече.**

При жени, които не използват КХК и не са бременни, около 2 от 10 000 ще развият ВТЕ за период от една година. Въпреки това, при всяка отделна жена рискът може да бъде далеч по-висок, в зависимост от нейните съществуващи рискови фактори (вж. по-долу):

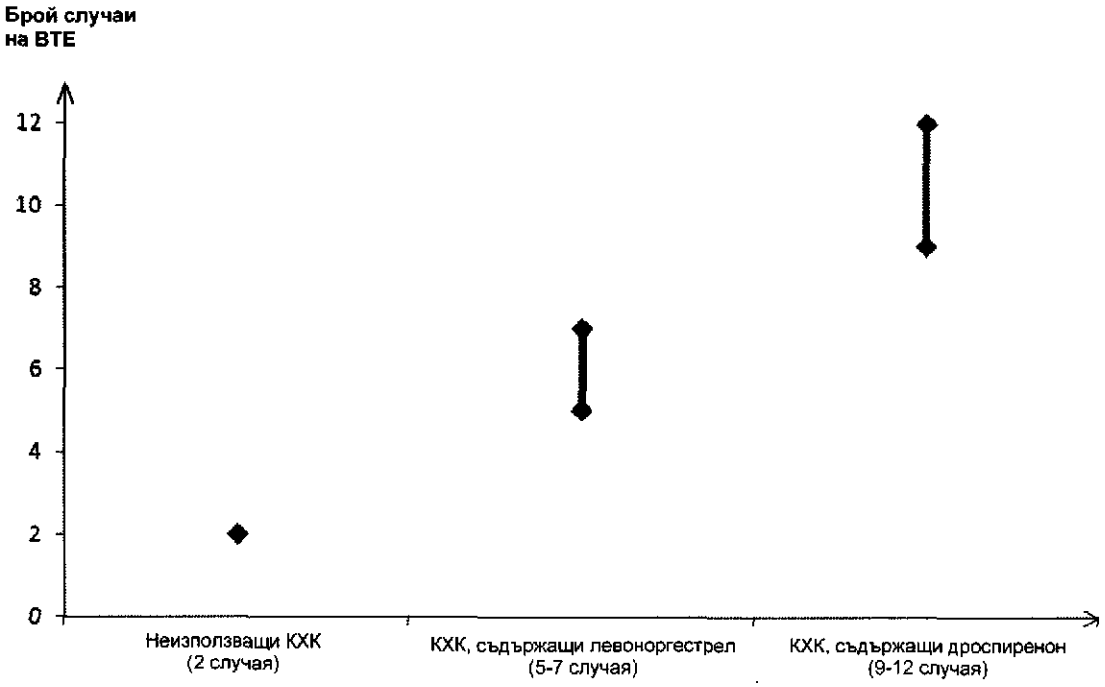
ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Изчислено е,[1] че от 10 000 жени, които използват КХК, съдържащи дроспиренон, между 9 и 12 жени ще развият ВТЕ в рамките на една година; това е сравнимо с около 6[2] при жени, които използват КХК, съдържащи левоноргестрел.

И в двата случая, броят на случаите на ВТЕ годишно е по-малък от броя, очакван при жени по време на бременност или в следродилния период.

ВТЕ може да бъде фатален в 1-2% от случаите.

Брой случаи на ВТЕ на 10 000 жени в рамките на една година



Епидемиологични проучвания показват, че рискът от ВТЕ при КОК, съдържащи дроспиренон е по-голям отколкото при левоноргестрел-съдържащи КОК (така нареченото второ поколение КОК) и може би е подобен на риска при дезогестрел/гестоден – съдържащи КОК (така нареченото трето поколение КОК).
Епидемиологични проучвания също свързват употребата на КОК с повишен риск от артериален тромбоемболизъм (миокарден инфаркт, преходна исхемична атака).
Има изключително редки съобщения за тромбоза в други кръвоносни съдове, напр. чернодробни, мезентериални, бъбречни или ретинални вени и артерии, при жени, използващи КХК.

---

[1] Тези случаи са били изчислени от общия брой данни от епидемиологични проучвания, като се използва относителен риск за различните продукти, сравнени с КХК, съдържащи левоноргестрел.

[2] Средна точка в интервал от 5 -7 от 10 000 жени , въз основа на относителен риск за КХК, съдържащи левоноргестрел спрямо жени, които не използват КХК, от приблизително 2,3 до 3,6

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Рискови фактори за ВТЕ

Рискът от венозни тромбоемболични усложнения при жени, използващи КХК, може съществено да се увеличи при жена с допълнителни рискови фактори, особено ако има множество рискови фактори (вж. таблицата).

Жанги е противопоказан, ако дадена жена има множество рискови фактори, които я излагат на висок риск от венозна тромбоемболия (вж. точка 4.3). Ако дадена жена има повече от един рисков фактор, възможно е увеличението на риска да е по-голямо от сумата на отделните фактори – в този случай общият риск от ВТЕ за нея трябва да се прецени. Ако съотношението полза/риск се счита за отрицателно, КХК не трябва да се предписват (вж. точка 4.3).

Таблица: Рискови фактори за ВТЕ

Рисков фактор	**Коментар**
Наднормено тегло (индекс на телесна маса над 30 kg/m^2)	Рискът значително се увеличава с повишаването на индекса на телесна маса (BMI). Особено важно е да се прецени, ако са налице и други рискови фактори.
Продължителна имобилизация, голяма хирургична намеса, всякаква хирургична намеса на краката или таза, неврохирургична намеса или голяма травма Забележка: временна имобилизация, включително пътуване със самолет >4 часа може също да бъде рисков фактор за ВТЕ, особено при жени с други рискови фактори	При тези условия е препоръчително употребата на хапчетата да се прекрати (в случай на планова операция поне четири седмици по-рано) и приложението им да не започва отново до изтичане на две седмици след пълното раздвижване. Трябва да се използва друг метод за контрацепция, за да се избегне нежелана бременност. Трябва да се обмисли антитромботично лечение, ако употребата на Жанги не е прекратена предварително.
Наличие на фамилна анамнеза (венозна тромбоемболия при брат/сестра или родител, особено в сравнително млада възраст, напр. преди 50 години).	Ако има съмнение за наследствено предразположение, жената трябва да се насочи за консултация със специалист преди да реши дали да използва КХК.
Други заболявания, свързани с ВТЕ	Рак, системен лупус еритематодес, хемолитичен уремичен синдром, хронична възпалителна болест на червата (болест на Crohn или улцерозен колит) и сърповидноклетъчна анемия
Напредваща възраст	Особено над 35 години

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Няма консенсус относно възможната роля на варикозните вени и повърхностния тромбофлебит в появата или прогресирането на венозна тромбоза.
Повишеният риск от тромбоемболия по време на бременност и особено на 6-седмичния период на пуерпериума трябва да се има предвид (за информация относно „Бременност и кърмене" вж. точка 4.6).

Симптоми на ВТЕ (дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия)
В случай на симптоми, жените трябва да бъдат посъветвани да потърсят спешна медицинска помощ и да информират медицинския специалист, че приемат КХК.

Симптомите на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) могат да включват:
- едностранен оток на крака и/или ходилото, или по продължение на вена в крака;
- болка или тежест в крака, която може да се усеща само при ставане или ходене,
- затопляне на засегнатия крак; зачервяване или промяна в цвета на кожата на крака.

Симптомите на белодробна емболия (БЕ) могат да включват:
- внезапна поява на необясним задух или учестено дишане;
- внезапна кашлица, която може да бъде свързана с хемоптиза;
- остра болка в гръдния кош;
- тежка замаяност или виене на свят;
- ускорен или неправилен сърдечен ритъм.

Някои от тези симптоми (напр. „задух", „кашлица") не са специфични и биха могли да бъдат погрешно интерпретирани като по-често срещани или не толкова тежки събития (напр. инфекции на дихателните пътища).
Други признаци на съдова оклузия могат да включват: внезапна болка, оток и леко посиняване на крайник.
Ако оклузията се получи в окото, симптомите могат да варират от неболезнено замъгляване на зрението, което може да прогресира до загуба на зрение. Понякога загубата на зрение може да се получи почти веднага.

Риск от артериална тромбоемболия (АТЕ)
При епидемиологични проучвания е установена връзка между употребата на КХК и увеличен риск от артериална тромбоемболия (инфаркт на миокарда) или от мозъчно-съдов инцидент (напр. преходна исхемична атака, инсулт). Артериалните тромбоемболични събития могат да бъдат фатални.

Рискови фактори за АТЕ
Рискът от артериални тромбоемболични усложнения или от мозъчно-съдов инцидент при жени, приемащи КХК, е увеличен при жените, които имат рискови фактори (вж. таблицата). Жанги е противопоказан, ако дадена жена има един сериозен или множество рискови фактори за АТЕ, което я поставя във висок риск от артериална тромбоза (вж. точка 4.3). Ако дадена жена има повече от един рисков фактор, възможно е увеличението на риска да е по-голямо от сумата на индивидуалните фактори – в този случай трябва да се прецени общият риск за нея. Ако съотношението полза/риск се счита за отрицателно, КХК не трябва да се предписват (вж. точка 4.3).

Таблица: Рискови фактори за АТЕ

Рисков фактор	**Коментар**
Напредваща възраст	Особено над 35 години
Тютюнопушене	Жените трябва да бъдат съветвани да не

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

	пушат, ако желаят да използват КХК. Жени над 35 години, които продължават да пушат, трябва настойчиво да бъдат съветвани да използват различен метод на контрацепция.
Хипертония	
Наднормено тегло (индекс на телесна маса над 30 kg/m^2)	Рискът значително се увеличава с повишаването на индекса на телесна маса (BMI). Особено важно при жени с допълнителни рискови фактори
Наличие на фамилна анамнеза (артериална тромбоемболия при брат/сестра или родител, особено в сравнително млада възраст, напр. под 50 години).	Ако има съмнение за наследствено предразположение, жената трябва да се насочи за консултация със специалист, преди да реши дали да използва КХК.
Мигрена	Увеличаването на честотата или тежестта на мигренозните пристъпи по време на приемане на КХК (което може да е продромално състояние на мозъчно-съдов инцидент) може да стане причина за незабавно прекратяване на приема.
Други заболявания, свързани с нежелани съдови събития	Захарен диабет, хиперхомоцистеинемия, клапно сърдечно заболяване и предсърдно мъждене, дислипопротеинемия и системен лупус еритематодес.

Симптоми на АТЕ

В случай на симптоми, жените трябва да бъдат посъветвани да потърсят спешна медицинска помощ и да информират медицинския специалист, че приемат КХК.
Симптомите на мозъчно-съдов инцидент могат да включват:

- внезапно изтръпване или слабост на лицето, ръцете или краката, особено от едната страна на тялото;
- внезапно затруднение при ходене, замаяност, загуба на равновесие или координация;
- внезапна объркаост, затруднен говор или затруднено разбиране;
- внезапно затруднено виждане с едното или и с двете очи;
- внезапно, тежко или продължително главоболие без известна причина;
- загуба на съзнание или припадък със или без гърч.

Преходните симптоми предполагат, че събитието е преходна исхемична атака (ПИА).

Симптомите на инфаркт на миокарда (ИМ) могат да включват:

- болка, дискомфорт, напрежение, тежест, усещане за стягане или тежест в гърдите, ръката или под гръдната кост;
- дискомфорт, разпространяващ се към гърба, челюстта, гърлото, ръката, стомаха;
- усещане за ситост, наличие на лошо храносмилане или задавяне;
- изпотяване, гадене, повръщане или замаяност;
- прекомерна слабост, безпокойство или задух;
- ускорен или неправилен сърдечен ритъм.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

- **Тумори**

В някои епидемиологични проучвания е съобщавано за увеличение на риска от цервикален карцином при продължително употребяващи КОК (> 5 години), но данните са противоречиви по отношение на съпътващи ефекти като сексуално поведение и други фактори като човешки папилома вирус (HPV).

Мета-анализ от 54 епидемиологични проучвания показва, че съществува леко увеличен относителен риск (RR = 1,24) за установяване на рак на гърдата при жени, които понастоящем употребяват КОК. Повишеният риск постепенно изчезва в продължение на 10 години след прекратяване употребата на КОК.Тъй като рак на гърдата се среща рядко при жени под 40 годишна възраст, увеличения брой на диагноза на рак на гърдата при жени, употребяващи или наскоро употребявали КОК, е малък в сравнение с общия риск от рак на гърдата. Тези проучвания не дават доказателства за причинната връзка. Наблюдаваното увеличение на риска може да се дължи на по-ранна диагноза на рак на гърдата при жени, употребяващи КОК, на биологичните ефекти на КОК или на комбинация от двете. Ракът на гърдата, диагностициран при жени, които някога са употребявали КОК, е в по-ранен стадий отколкото диагностициран при жени, които никога не са използвали КОК.

В редки случаи, доброкачествени чернодробни тумори, а в още по-редки случаи и злокачествени, са докладвани при употребяващите КОК. В изолирани случаи, тези тумори са довели до живото-застрашаващи интраабдоминални хеморагии. Трябва да се има предвид тумор на черния дроб при диференциална диагноза, когато се появят силни болки в горната част на корема, увеличение на черния дроб или признаци на интраабдоминална хеморагия, при жени, приемащи КОК.

При използване на високо дозови КОК (50 µg етинилестрадиол) се намалява рискът от ендометриален и овариален карцином. Остава да бъде потвърдено дали това важи и за КОК с ниска доза.

Повишавания на нивата на ALT

При клинични изпитвания с пациенти, лекувани за вирусни инфекции с хепатит С (HCV) с лекарствените продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир със или без рибавирин, значително по-често са отчитани повишавания на нивата на трансаминаза (ALT) повече от 5 пъти над горната граница на нормата при жени, използващи лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол, като комбинирани хормонални контрацептиви (КХК) (вижте точка 4.3 и 4.5).

- **Други състояния**

Прогестиновата съставка на Жанги е алдостеронов антагонист с калий-съхраняващи свойства. В повечето случаи не се очаква увеличение на нивата на калий. Въпреки това, в клинични проучвания, при някои 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 дроспиренон. Поради това е препоръчително да се проследява серумния калий през първия цикъл на лечение при пациенти с бъбречна недостатъчност и серумния калий преди лечението в горните нива на референтните стойности, и особено при едновременната употреба на калий съхраняващи лекарствени продукти. Виж също точка 4.5.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

Въпреки че при много жени, приемащи КОК, има съобщения за леко повишени стойности на кръвното налягане, клинично значима хипертония е рядкост. Само в тези редки случаи се препоръчва незабавно спиране на приема на КОК. Ако по време на приема на КОК, при налична хипертония, стойностите на кръвното налягане постоянно се увеличават или значителното увеличение на кръвното налягане не отговаря адекватно на антихипертензивна терапия, приема на КОК трябва да се прекрати. Ако се прецени, че е подходящо, приема на КОК може да се възобнови ако нормотензивни стойности могат да бъдат достигнати с антихипертензивна терапия.

Следните състояния е съобщавано да се появяват или влошават при бременност и употребата на КОК, но връзката им с КОК не е доказана: жълтеница и/или пруритус, свързан с холестаза; жлъчни камъни, порфирии, системен лупус еритематодес, хемолитико-уремичен синдром, хорея на Sydenham, гестационен 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 на употребата на КОК докато не се нормализира чернодробната функция. Рецидив на холестатична жълтеница и/или холестазно свързан пруритус, които са се появили преди това по време на бременност или при предишна употреба на полови хормони, налагат прекратяване на употребата на КОК.

Въпреки, че КОК може да оказват ефект върху периферната инсулинова резистентност и глюкозния толеранс, няма доказателства, че е необходима промяна на терапевтичния режим при диабетички, използващи ниско-дозови КОК (съдържащи < 0,05 mg етинилестрадиол). Въпреки това, жените диабетички трябва да бъдат внимателно наблюдавани, особено при започване на приема на КОК.

Съобщавано е по време на употреба 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.

Добре известни нежелани реакции при употребата на хормонални контрацептиви са депресивно настроение и депресия (вж. точка 4.8). Депресията може да бъде сериозна и е добре известен рисков фактор за суицидно поведение и самоубийство. Жените трябва да бъдат съветвани да се свържат с лекаря си в случай на промени в настроението и депресивни симптоми, включително и скоро след започване на лечението.

Медицински преглед/консултация

Преди започване или подновяване на приема на Жанги трябва да се снеме пълна анамнеза (включително фамилна анамнеза) и трябва да се изключи бременност. Трябва да се измери кръвното налягане и да се направи физикален преглед, ръководен от противопоказанията (вж. точка 4.3) и предупрежденията (вж. точка 4.4). Важно е вниманието на жената да се насочи към информацията за венозна и артериална тромбоза, включително риска при Жанги, сравнен с този

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

при другите КХК, симптомите на ВТЕ и АТЕ, известните рискови фактори и какво да се прави в случай на съмнение за тромбоза.

Жената трябва също да бъде инструктирана внимателно да прочете листовката за потребителя и да се придържа към дадените съвети. Честотата и естеството на прегледите трябва да се основават на установените практически указания и да се адаптират за всяка отделна жена.

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 (вж. точка 4.2), стомашно-чревни нарушения (вж. точка 4.2) или едновременно приемане на други медикаменти (вж. точка 4.5).

Влошен контрол на цикъла
При всички КОК може да се появи ациклично кървене (зацапващо или пробивно кървене), особено през първите месеци на употреба. Поради това, преценката на всяко ациклично кървене е от значение само след адаптационния период от около три цикъла.

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

При някои жени може да не се появи менструално кървене в свободния от таблетки интервал. Ако КОК е използван според указанията, описани в точка 4.2, малко вероятно е жената да е бременна. Обаче, ако КОК не е използван според тези указания 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.

Този лекарствен продукт съдържа 62 mg лактоза в една таблетка.
Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, които са на диета без лактоза, трябва да имат предвид това количество.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Забележка: Информацията за едновременно предписани лекарства трябва да се вземе предвид за да се идентифицират потенциални взаимодействия.

- Фармакодинамични взаимодействия

Едновременната употреба с лекарствените продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир със или без рибавирин, може да увеличи риска от повишавания на нивата на ALT (вижте точки 4.3 и 4.4). Следователно пациентите, използващи Жанги, трябва да преминат към алтернативен метод за контрацепция (например само прогестагенови контрацептиви или нехормонални методи), преди да започнат лечение с този комбиниран лекарствен режим. Приемът на Жанги може да се възобнови 2 седмици след приключване на лечението с комбинирания лекарствен режим.

- Ефекти на други лекарствени продукти върху Жанги

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Взаимодействия може да възникнат с лекарствени продукти, които индуцират микрозомални ензими, което може да доведе до повишаване на клирънса на половите хормони и до поява на пробивно кървене и/или неуспешна контрацепция.
Контрол
Ензимна индукция може да се наблюдава вече след няколко дни на лечение. Максималната ензимна индукция обикновено се наблюдава в рамките на няколко седмици. След прекратяване на лекарствената терапия ензимната индукция може да се поддържа за около 4 седмици.

Краткосрочно лечение
Жените, на лечение с лекарства, индуциращи ензими, трябва временно да използват бариерен метод или друг метод на контрацепция в допълнение към КОК. Бариерен метод трябва да се използва през цялото време на едновременно лечение и до 28 дни след неговото прекратяване. Ако лекарствената терапия продължи и след края на таблетките в опаковката КОК, следващата опаковка КОК трябва да се започне веднага след предходната, без изчакване на обичайния интервал без прием на таблетки.

Продължително лечение
При жените на продължително лечение с активни вещества, индуциращи чернодробните ензими, е се препоръчва използването на друг надежден нехормонален метод на контрацепция.

В литературата има съобщения за следните взаимодействия:

Вещества, повишаващи клирънса на КОК (понижена ефикасност на КОК поради ензимна индукция), например: Барбитурати, бозентан, карбамазепин, фенитоин, примидон, рифампицин и лекарствата за HIV ритонавир, невирапин и ефавиренц и вероятно също фелбамат, гризеофулвин, окскарбазепин, топирамат и продукти, съдържащи билката жълт кантарион (*hypericum perforatum*).

Вещества с променливи ефекти върху клирънса на КОК:
Когато се прилагат едновременно с КОК, много комбинации от HIV-протеазни инхибитори и ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, включително комбинации с HCV инхибитори, могат да повишат или понижат плазмената концентрация на естроген или прогестини. Окончателният ефект от тези промени може да бъде клинично значим в някои случаи.

Следователно трябва да бъде консултирана информацията за едновременното предписване на HIV/ HCV лекарствени продукти, за да се идентифицират потенциалните взаимодействия и всички свързани с това препоръки. В случай на каквото и да е съмнение, допълнителен бариерен метод за контрацепция трябва да се използва при жени на лечение с протеазен инхибитор или с ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза.

Вещества, понижаващи клирънса на КОК (ензимни инхибитори):
Клиничното значение на потенциалните взаимодействия с ензимни инхибитори не е известно.

Едновременното приложение на силни инхибитори на CYP3A4 може да повиши плазмените концентрации на естроген или прогестин или и двете.

В изпитване с многократни дози на комбинация от дроспиренон (3 mg/ден)/етинилестрадиол (0,02 mg/ден), едновременното приложение на силния CYP3A4 инхибитор кетоконазол в продължение на 10 дни увеличава AUC (0-24h) на дроспиренон и етинилестрадиол съответно 2,7 и 1,4 пъти.

Приложението на еторикоксиб в дози от 60 до 120 mg/ден показва повишение на плазмените концентрации на етинилестрадиол съответно 1,4 до 1,6 пъти, когато се приема едновременно с комбинирана хормонална контрацепция, съдържаща 0,035 mg етинилестрадиол.

Основните метаболити на дроспиренон 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 дроспиренон.

- Ефекти на Жанги върху други лекарствени продукти

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

Базирайки се на in vitro проучвания за инхибиране и проучвания за in vivo взаимодействия при жени доброволки, употребяващи омепразол, симвастатин и мидазолам като маркиращ субстрат, е установено, че не е възможно влияние на дроспиренон в доза 3 mg върху метаболизма на други лекарствени вещества.
Клиничните данни показват, че етинилестрадиол инхибира клиренса на субстратите на CYP1A2, което води до слабо (например теофилин) или умерено (например тизанидин) повишение в тяхната плазмена концентрация.

- Други форми на взаимодействия

При пациенти, които не са с бъбречна недостатъчност не са наблюдавани клинично значими ефекти върху серумния калий при едновременната употреба на дроспиренон и АСЕ-инхибитори или НСПВС. Въпреки това не е проучвана едновременната употреба на Жанги и алдостеронови антагонисти или калий-съхраняващи диуретици. При този случай е необходимо да се изследва серумния калий през първия цикъл на лечение. Виж също точка 4.4.

- Лабораторни тестове

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Жанги не е показан по време на бременност.

Ако настъпи бременност по време на приема на Жанги, продуктът трябва незабавно да бъде спрян. При продължителни епидемиологични проучвания не е открит нито повишен риск от вродени дефекти у деца, родени от майки, използвали КОК преди бременността, нито тератогенен ефект, когато КОК са приемани по невнимание по време на бременност.

Проучвания с животни са показали проява на нежелани реакции по време на бременност и кърмене (виж точка 5.3). Базирайки се на тези данни, нежелани реакции поради хормоналната активност на

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

лекарствените вещества не могат да бъдат изключени. Въпреки това, наличните данни за употреба на КОК по време на бременност не дават доказателства за реалните нежелани ефекти при човека.

Наличните данни за употребата на Жанги по време на бременност са твърде ограничени, за да се направи заключение за негативното влияние на Жанги върху бременността, здравето на плода или новороденото. Към момента, не са налични епидемиологични данни.

При възобновяване на приема на Жанги трябва да се има предвид повишеният риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ) по време на следродовия период (вж. точки 4.2 и 4.4).

Кърмене
КОК могат да окажат ефект върху кърменето, като намаляват количеството на кърмата и променят състава й. Поради това, употребата на КОК не се препоръчва докато майката не отбие детето изцяло. Малки количества контрацептивни стероиди и/или техни метаболити могат да се екскретират в кърмата по време на употреба на КОК. Тези количества могат да повлияят на детето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани 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 лекарствени реакции
За сериозни нежелани реакции при жени, приемащи КОК вижте точка 4.4.

Следните нежелани лекарствени реакции са съобщавани по време на употреба на Жанги.

Системно-органни класове	**Честота на нежеланите реакции**		
	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1 000 до <1/100	Редки ≥10 000 до <1/1000
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност Астма
Психични нарушения	Депресивно настроение	Повишено либидо Понижено либидо	
Нарушения на нервната система	Главоболие		
Нарушения на ухото и лабиринта			Хипакузис
Съдови нарушения	Мигрена	Хипертония Хипотония	Венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) Артериален тромбоемболизъм (АТЕ)
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Повръщане Диария	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Акне Алопеция Екзема Пруритус	Еритема нодозум Еритема мултиформе
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Менструални смущения Междуменструално кървене Болка в гърдите Чувствителност на гърдите Вагинално течение Булвовагинална кандидоза	Уголемяване на гърдите Вагинална инфекция	Секреция от гърдите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Задръжка на течности Увеличено тегло Намалено тегло	

Описание на избрани нежелани реакции

Наблюдаван е повишен риск от артериални и венозни тромботични и тромбоемболични събития, включително инфаркт на миокарда, инсулт, преходни исхемични атаки, венозна тромбоза и белодробна емболия, при жени, използващи КХК, които са разгледани по-подробно в точка 4.4.

Следните сериозни нежелани реакции са съобщавани при жени, употребяващи КОК, които са обсъдени и в точка 4.4:
• 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, маточна миома, порфирия, системен лупус еритематозус, гестационен херпес, хорея на Sydenham, хемолитичен уремичен синдром, холестатична жълтеница;
• Хлоазма;
•Остри или хронични нарушения на чернодробната функция могат да наложат спиране на КОК докато чернодробните параметри се върнат до нормалните си стойности.
•При жени с наследствен ангиоедем, екзогенните естрогени могат да предизвикат или обострят симптомите на ангиоедема.

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 вижте точка 4.3 и 4.4.

Взаимодействия

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Пробивно кървене и/или неуспешна контрацепция могат да възникнат като резултат от взаимодействие на други лекарствени продукти (ензимни индуктори) с перорални контрацептиви (вж. точка 4.5).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Прогестогени и естрогени, фиксирана комбинация
АТС код: G03AA12
Индекс на Pearl за неуспех на метода: 0,11 (горен двустранен 95% доверителен интервал: 0,60).
Общ индекс на Pearl (неуспех на метода + неуспех при пациента): 0,31 (горен двустранен 95% доверителен интервал: 0,91).

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

Фармакодинамични ефекти
Жанги е комбиниран орален контрацептив с етинилестрадиол и прогестогена дроспиренон. В терапевтични дози, дроспиренон също така притежава антиандрогенни и умерени антиминералкортикоидни свойства. Няма естрогенна, глюкокортикоидна и антиглюкокортикоидна активност. Това дава на дроспиренон фармакологичен профил, близък до естествения хормон прогестерон.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Дроспиренон

Абсорбция

Перорално приложен дроспиренон се абсорбира бързо и почти напълно. Максималната серумна концентрация на лекарственото вещество в серума, от около 38 ng/ml 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
След перорално приложение серумните нива на дроспиренон намаляват с елиминационен полуживот от 31 часа.
Дроспиренон е свързан със серумния албумин и не се свързва с полово хормон свързващия глобулин (SHBG) или кортикоид свързващия глобулин (CBG). Само 3 - 5 % от общата серумна концентрация на активното вещество са под формата на свободен стероид. Предизвиканото от етинилестрадиол увеличение на SHBG не влияе на серумното протеинно свързване на дроспиренон. Основният обем на разпределение на дроспиренон е 3,7 ± 1,2 l/kg.

Биотрансформация
Дроспиренон се метаболизира екстензивно след перорално приложение. Основните метаболити в плазмата са киселинната форма на дроспиренон, образуваща се при отваряне на лактонен пръстен и на 4,5-дихидро-дроспиренон-3-сулфат, образуван чрез редукция и последващо сулфатиране. Дроспиренон също така е подложен на оксидативен метаболизъм, катализиран от CYP3A4.

Дроспиренон е в състояние да инхибира слабо до умерено цитохром P450 ензимите, CYP1A1, CYP2C9, и CYP2C19 и CYP3A4 *in vitro*.

Елиминиране
Серумният метаболитен клиърънс на дроспиренон е 1,5 ± 0,2 ml/min/kg. Дроспиренон се екскретира само като следи в непроменена форма. Метаболитите на дроспиренон се екскретират с фецеса и урината в съотношение 1,2 към 1,4. Елиминационния полуживот на метаболитите с урината и фецеса е около 40 часа.

Равновесни състояния
По време на цикъла на лечение, максимални равновесни концентрации на дроспиренон в серума от около 70 ng/ml се достигат след около 8 дни на терапия. Серумните нива на дроспиренон акумулират при фактор 3 като последица от съотношението терминален полуживот и дозов интервал.

Специални популации

Ефект при бъбречно увреждане
Равновесните серумни нива на дроспиренон при жени с умерено бъбречно увреждане (креатининов клиърънс CLcr, 50-80 mL/min) са сравними с тези при жени с нормална бъбречна функция. Серумните нива на дроспиренон средно са със средно 37 % по-високи при жени с умерена бъбречна недостатъчност (CLcr, 30 - 50 mL/min) в сравнение с жени с нормална бъбречна функция. Дроспиренон терапията е също 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 при чернодробно увреждане
При проучване с еднократна доза, пероралния клиърънс (CL/F) е бил намален с приблизително 50 % при доброволци с умерена чернодробна недостатъчност в сравнение с такива с нормална чернодробна функция. Наблюдаваното намаление на клиърънса на дроспиренон при доброволци с

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

умерена степен на чернодробна недостатъчност не преминава в значителна разлика по отношение на серумните калиеви нива. Дори при наличие на диабет и съпътстващо лечение със спиронолактон (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
Не са наблюдавани клинично значими разлики по отношение на фармакокинетиката на дроспиренон или етинилестрадиол между японските и европейските жени.

Етинилестрадиол

Абсорбция
След перорално приложение етинилестрадиол се абсорбира бързо и напълно. След приложение на 30 µg максималната плазмена концентрация от 100 pg/ml се достига 1-2 часа след приема. Етинилестрадиол се подлага на екстензивен метаболизъм при първото преминаване през черния дроб с големи междувидови вариации. Абсолютната бионаличност е приблизително 45%.
Разпределение
Етинилестрадиол има видим обем на разпределение от 5 l/kg и се свързва с плазмените протеини приблизително в 98%. Етинилестрадиол индуцира чернодробната синтеза на SHBG и кортикоид свързващия глобулин (CBG). При лечение с 30 µg етинилестрадиол плазменте концентрации на SHBG се повишават със 70 до около 350 nmol/l.
Етинилестрадиол преминава в малки количества в кърмата (0,02% от дозта).

БиотрансформацияЕтинилестрадиол е обект на пресистемна конюгация в лигавицата на тънките черва и черния дроб. Етинилестрадиол се метаболизира основно чрез ароматно хидроксилиране, но се образуват голямо разнообразие от хидроксилирани и метилирани метаболити, които се срещат като свободни метаболити и като конюгати с глюкурониди и сулфати. Скоростта на метаболитен клирънс е около 5 ml/min/kg. In vitro, етинилестрадиол е обратим инхибитор на CYP2X19, CYP1A1 и CYP1A2, както и базиран на механизма на действие инхибитор на CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2J2.

Елиминиране
Етинилестрадиол не се екскретира в особено значима степен в непроменена форма. Метаболитите на етинилестрадиол се екскретират в урината и жлъчката в съотношение в 4:6. Полуживотът на метаболитна екскреция е около 1 ден. Елиминационният полуживот е 20 часа.

Равновесни състояния
Равновесни плазмени нива се постигат през втората половина на терапевтичния цикъл и серумните нива на етинилестрадиол акумулират при фактор от около 2,0 до 2,3.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При лабораторни животни ефектите на дроспиренон и етинилестрадиол са близки до тези, свързани с познатите им фармакологични действия. В частност, репродуктивни токсикологични проучвания разкриват ембриотоксични и фетотоксични ефекти при животни, които се считат за видово специфични. При експозиция на дроспиренон, надвишаваща тази при използващите Жанги, са наблюдавани ефекти върху половото диференциране при фетуси на плъхове, но не и на маймуни.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:
Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Прежелатинизирано нишесте (царевично)
Кросповидон (тип А и тип В)
Повидон К30
Полисорбат 80
Магнезиев стеарат

Покритие:
Поливинилов алкохол, частично хидролизиран
Титанов диоксид (Е171)
Макрогол 3350
Талк
Жълт железен оксид (Е172)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°С.

6.5 Данни за опаковката

Блистери от алуминиево (push-through) фолио и PVC/PVDC покритие.

Видове опаковки:
1 x 21 филмирани таблетки
2 x 21 филмирани таблетки
3 x 21 филмирани таблетки
6 x 21 филмирани таблетки
13 x 21 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки може да са пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praha 7,
Чешка Република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20100196

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16.03.2010
Дата на последно подновяване: 11.07.2016

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА: 02/2019