

1. LEGEMIDLETS NAVN

Yana 2 mg/0,03 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2 mg dienogest og 0,03 mg etinyløstradiol.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 71 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Hvit, sylindrisk, bikonveks filmdrasjert tablett med en diameter på 6 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Oral antikonsepsjon.

Beslutningen om å forskrive Yana bør være basert på den enkelte kvinnes nåværende risikofaktorer, spesielt for venøs tromboembolisme (VTE) og hvordan risikoen for VTE med Yana er sammenlignet med andre kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsvei

Oral bruk.

Dosering

Hvordan ta Yana

Tablettene skal tas i den rekkefølgen som er angitt på blisterbrettet og tas hver dag til samme tid, med litt væske om nødvendig. Det skal tas én tablett daglig i 21 etterfølgende dager. Neste blisterbrett skal startes etter 7 tablettfrie dager, der det vanligvis inntreer en bortfallsblødning. Blødningen starter vanligvis to til tre dager etter inntak av den siste tabletten, og er ikke nødvendigvis avsluttet før man starter på neste blisterbrett.

Hvordan begynne behandlingen med Yana

- Ingen tidligere bruk av hormonelle prevensjonsmidler (i løpet av den siste måneden)

Tablettinntaket skal begynne på dag 1 av kvinnens naturlige menstruasjonssyklus (dvs. den første dagen med menstruasjonsblødning).

- Bytte fra et annet kombinert oralt prevensjonsmiddel (kombinasjons-p-pille)

Kvinnen bør helst starte behandlingen med Yana dagen etter den siste hormonholdige tablett fra den forrige kombinasjons-p-pillen, men senest dagen etter den vanlige tablettfrie perioden eller perioden med inaktive tabletter fra den forrige kombinasjons-p-pillen.

- Bytte fra vaginalring eller p-plaster

Kvinnen bør helst begynne å bruke Yana den dagen vaginalringen tas ut eller p-plasteret fjernes, men senest dagen for neste inn- eller påsetting.

- Bytte fra gestagenmetode (minipille, injeksjon, implantat) eller fra en hormonspiral som frigir progesteron

Kvinnen kan bytte fra minipillen når som helst. Fra et implantat eller hormonspiral bør hun bytte den dagen de tas ut, og fra et injeksjonspreparat den dagen den neste injeksjonen skulle gis. I alle disse tilfellene anbefales det å bruke en barrieremetode som tilleggsprevensjon de første 7 dagene man tar tabletter.

- Etter abort i første trimester

Kvinnen kan begynne å ta Yana umiddelbart. Når hun gjør dette, trenger hun ikke å bruke tilleggsprevensjon.

- Etter fødsel eller abort i andre trimester

Det anbefales at Yana tas 21 til 28 dager etter fødsel eller abort i andre trimester. Dersom hun begynner senere, bør kvinnen rådes til å bruke en barrieremetode i tillegg de første 7 dagene med tablettinntak. Hvis samleie allerede har funnet sted, må graviditet utelukkes eller kvinnen må vente på sin første menstruasjon før hun begynner å bruke kombinasjons p-piller.

For kvinner som ammer, se pkt. 4.6.

Håndtering av glemte tabletter

Dersom kvinnen tar en tablett **mindre enn 12 timer for sent**, vil ikke den preventive beskyttelsen være redusert. Kvinnen skal ta den glemte tablett så snart hun husker det, og de neste tablettene skal tas til vanlig tid.

Dersom kvinnen tar tablettene **mer enn 12 timer** for sent, kan den preventive beskyttelsen være redusert. Håndteringen av en glemte tablett kan veiledes etter følgende to grunnleggende regler:

1. Tablettinntaket må ikke avbrytes i mer enn 7 dager.
2. Tilstrekkelig suppresjon av hypothalamus-hypofyse-ovarie-aksen krever minst 7 dager med uavbrutt tablettinntak.

I henhold til dette kan følgende råd gis for daglig praksis:

- Glemte tabletter i uke 1

Den siste tablett som ikke er tatt til riktig tid bør tas så snart kvinnen husker det, selv om dette innebærer å ta to tabletter samtidig. Deretter bør de resterende tablettene tas til vanlig tid. I tillegg bør det brukes en barrieremetode som f.eks. kondom de neste 7 dagene. Hvis samleie har funnet sted i løpet av de foregående 7 dagene, må muligheten for graviditet vurderes. Jo flere tabletter som er glemt og jo nærmere dette skjer mot slutten av blisterbrettet, desto større er risikoen for graviditet.

- Glemte tabletter i uke 2

Den siste glemte tablett som ikke er tatt til riktig tid bør tas så snart kvinnen husker det, selv om dette innebærer å ta to tabletter samtidig. Deretter bør de resterende tablettene tas til vanlig tid.

Forutsatt at kvinnen har tatt tablettene riktig i de 7 dagene før den første glemte tablett, er ikke tilleggsprevensjon nødvendig. Hvis hun har glemt å ta mer enn én tablett, bør kvinnen likevel rådes til å bruke tilleggsprevensjon i 7 dager.

- Glemte tabletter i uke 3

Risikoen for redusert pålitelighet er overhengende på grunn av de kommende 7 tablettfrie dagene. Denne reduserte prevensjonsbeskyttelsen kan imidlertid unngås ved å justere det planlagte tablettinntaket. Ved å følge ett av disse to alternativene, er det derfor ikke nødvendig å bruke tilleggsprevensjon, forutsatt at kvinnen har tatt alle tablettene riktig i de 7 dagene forut for den glemte tablett. Dersom dette ikke er tilfellet, bør hun følge det første av disse to alternativene og bruke en annen prevensjonsmetode i tillegg de neste 7 dagene.

1. Kvinnen skal ta den sist glemte tablett så snart hun husker det, selv om dette innebærer å ta to tabletter samtidig. Deretter bør de resterende tablettene tas til vanlig tid. Neste brett startes så snart det nåværende brettet er fullført, dvs. ingen tablettfri uke mellom brettene. Det er ikke sannsynlig at kvinnen vil få en bortfallsblødning før slutten av det andre brettet, men hun kan oppleve sporblødning eller gjennombruddsblødning mens hun tar tablettene.
2. Kvinnen kan også rådes til å avbryte inntaket av tabletter fra det nåværende brettet. Hun skal deretter ha en tablettfri periode på opptil 7 dager, inkludert dagene hun glemte å ta tabletter, og deretter starte på et nytt brett.

Hvis kvinnen har glemt å ta tabletter og deretter ikke har noen bortfallsblødning i den første tablettfrie perioden, bør muligheten for graviditet vurderes.

Råd ved gastrointestinale forstyrrelser

Alvorlige gastrointestinale forstyrrelser (f.eks. oppkast eller diaré) kan føre til ufullstendig absorpsjon og tilleggsprevensjon bør derfor benyttes. Ved oppkast i løpet av de første 3-4 timene etter tablettinntak, skal en ny tablett tas så snart som mulig. Dersom det har gått mer enn 12 timer, gjelder de samme rådene som ved glemte tabletter, som er beskrevet over i pkt. 4.2 «Håndtering av glemte tabletter». Hvis kvinnen ikke ønsker å endre den vanlige tablettinntaksplanen, må hun ta de(n) ekstra tablett(en) fra et annet brett.

Hvordan utsette en menstruasjonsblødning

For å utsette en menstruasjon kan kvinnen fortsette på et nytt brett med Yana uten en tablettfri periode. Utsettelsen kan fortsette så lenge det er ønsket inntil det andre brettet er slutt. I løpet av utsettelsesperioden kan kvinnen få gjennombruddsblødning eller sporblødning. Yana tas deretter på vanlig måte etter den vanlige 7-dagers tablettfrie perioden.

For å flytte menstruasjonen til en annen ukedag enn kvinnen er vant til på hennes nåværende plan, kan hun forkorte den kommende tablettfrie perioden med så mange dager som ønskelig. Jo kortere intervall, desto større er risikoen for at hun ikke vil få en bortfallsblødning og vil oppleve gjennombruddsblødning og sporblødning i løpet av det etterfølgende brettet (på samme måte som ved utsettelse av en menstruasjonssyklus).

Tilleggsinformasjon om spesielle populasjoner

Barn og ungdom

Yana er kun indisert etter første menstruasjon.

Geriatriske pasienter

Ikke aktuelt. Yana er ikke indisert etter overgangsalder.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Yana er kontraindisert hos kvinner med alvorlig leversykdom. (se pkt. 4.3).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Yana har ikke blitt studert spesifikt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Tilgjengelige data anslår ingen endring i behandling hos denne pasientpopulasjonen.

4.3 Kontraindikasjoner

Kombinerte hormonelle prevensjonsmidler skal ikke brukes ved følgende tilstander. Skulle noen av disse tilstandene inntre for første gang ved bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, skal behandlingen stoppes umiddelbart:

- Forekomst eller risiko for venøs tromboembolisme (VTE)
 - Venøs tromboembolisme - nåværende VTE (på antikoagulantia) eller tidligere VTE (f.eks. dyp venetrombose [DVT] eller lungeemboli [LE]).
 - Kjent arvelig eller ervervet predisposisjon for venøs tromboembolisme, f.eks. APC-resistens, (inkludert faktor V Leiden), antitrombin-III-mangel, protein C-mangel, protein S-mangel.
 - Større kirurgiske inngrep med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4).
 - En høy risiko for VTE på grunn av tilstedeværelsen av flere risikofaktorer (se pkt. 4.4).
- Forekomst eller risiko for arteriell tromboembolisme (ATE)
 - Arteriell tromboembolisme - nåværende arteriell tromboembolisme, tidligere arteriell tromboembolisme (f.eks. hjerteinfarkt) eller prodromal tilstand (f.eks. angina pectoris).
 - Cerebrovaskulær sykdom - nåværende slag, tidligere slag eller prodromal tilstand (f.eks. transitorisk iskemisk anfall, TIA).
 - Kjent arvelig eller ervervet predisposisjon for arteriell tromboembolisme, f.eks. hyperhomocysteinemi og antifosfolipidantistoffer (antikardiolipinantistoffer, lupusantikoagulanter).
 - Tidligere migrene med fokale nevrologiske symptomer.
 - En høy risiko for arteriell tromboembolisme på grunn av flere risikofaktorer (se pkt. 4.4) eller på grunn av tilstedeværelsen av én alvorlig risikofaktor som:
 - diabetes mellitus med vaskulære symptomer
 - alvorlig hypertensjon
 - alvorlig dyslipoproteinemi
- Pankreatitt, eller tidligere pankreatitt assosiert med alvorlig hypertriglyseridemi.
- Nåværende eller tidligere alvorlig leversykdom så lenge leverfunksjonsverdier ikke er normalisert.
- Nåværende eller tidligere levertumorer (godartede eller ondartede).
- Kjente eller mistenkte maligniteter som påvirkes av kjønns hormoner (f.eks. i genitalier eller bryster).
- Udiagnostisert vaginalblødning
- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

Yana er kontraindisert ved samtidig bruk med legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir, legemidler som inneholder glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

Hvis noen av tilstandene eller risikofaktorene nevnt nedenfor er til stede, bør egnethet av Yana diskuteres med kvinnen.

Ved forverring eller første forekomst av noen av disse tilstandene eller risikofaktorene, skal kvinnen rådes til å kontakte legen sin for å avgjøre om Yana skal seponeres.

Ved mistanke eller bekreftet VTE eller ATE skal bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler seponeres. Dersom antikoagulasjonsbehandling er startet opp, skal tilstrekkelig alternative prevensjon initieres på grunn av den teratogenetiske effekten av antikoagulasjonsbehandling (kumariner).

- Sirkulasjonssykdommer

Risiko for venøs tromboembolisme (VTE)

Bruk av alle kombinerte hormonelle prevensjonsmidler innebærer økt risiko for venøs tromboembolisme (VTE) sammenlignet med ingen bruk. **Legemidler som inneholder levonorgestrel, norgestimat eller noretisteron er forbundet med lavest risiko for VTE. Andre legemidler, slik som Yana, kan ha opptil en 1,6-ganger økning av risiko. .** **Beslutningen om å bruke andre legemidler enn de med lavest risiko for VTE må kun tas etter å ha diskutert dette med kvinnen for å sikre at hun forstår risikoen for VTE med kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, hvordan hennes nåværende risikofaktorer påvirker denne risikoen og at risikoen for VTE er høyest det første året. Det foreligger også data som viser at risikoen er økt når bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler startes på nytt etter en pause på 4 uker eller mer.**

Hos kvinner som ikke bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler og som ikke er gravide, vil ca. 2 av 10 000 utvikle VTE i løpet av ett år. Risikoen kan imidlertid være langt høyere for enkelte kvinner, avhengig av underliggende risikofaktorer (se nedenfor).

Epidemiologiske studier hos kvinner som bruker lavdose (< 50 mikrog etinyløstradiol) kombinasjons-piller har anslått at mellom ca. 6-12 av 10 000 kvinner vil utvikle VTE i løpet av ett år.

Det er anslått at ca. 6¹ av 10 000 kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder lavdose levonorgestrel vil utvikle VTE i løpet av ett år.

Det er anslått² at ca. 8 til 11 av 10 000 kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder dienogest og etinyløstradiol vil utvikle VTE i løpet av ett år.

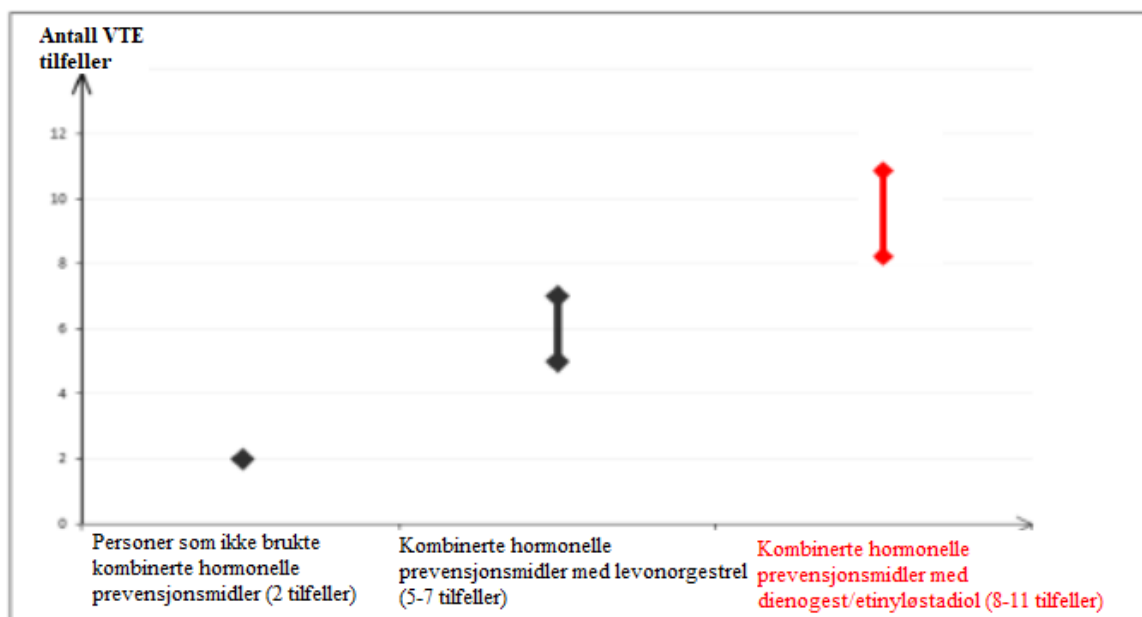
Antallet tilfeller av VTE per år lavere enn antallet som forventes hos kvinner under graviditet eller i postpartum-perioden.

VTE kan være dødelig i 1-2 % av tilfellene.

¹ Gjennomsnitt i området 5-7 per 10 000 kvinneår, basert på en relativ risiko for kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel vs ikke-bruk, på ca. 2,3 til 3,6

² Data fra en metaanalyse estimerer at risikoen for VTE hos brukere av Yana er noe høyere sammenlignet med hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel (Hasard Ratio på 1,57 med risiko som varierer fra 1,07 til 2,30)

Antall tilfeller av VTE per 10000 kvinner i løpet av ett år



I ekstremt sjeldne tilfeller er det rapportert om tromboser i andre blodkar, f.eks. vener og arterier i lever, mesenteriet, nyrer eller retina hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Risikofaktorer for VTE

Risiko for komplikasjoner ved venøs tromboembolisme hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler kan øke betydelig hos en kvinne med ytterligere risikofaktorer, spesielt hvis det er flere risikofaktorer til stede (se tabell).

Yana er kontraindisert ved flere risikofaktorer som gir høy risiko for venetrombose (se pkt. 4.3). Ved flere enn én risikofaktor, er det mulig at økningen i risiko er større enn summen av de enkelte faktorene - i dette tilfellet må kvinnens totale risiko for VTE vurderes. Dersom nytte-risikobalansen anses å være negativ, skal ikke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler forskrives (se pkt. 4.3).

Tabell: Risikofaktorer for VTE

Risikofaktor	Kommentar
Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) over 30 kg/m ²)	Risikoen øker betydelig når BMI stiger. Dette er spesielt viktig å ta hensyn til dersom andre risikofaktorer også er til stede.
Langvarig immobilisering, større operasjoner, ethvert kirurgisk inngrep i bena eller bekkenet, nevrokirurgi, eller store traumer Merk: midlertidig immobilisering inkludert flyreiser > 4 timer kan også være en risikofaktor for VTE, spesielt hos kvinner med andre risikofaktorer	I slike situasjoner anbefales det å seponere bruken av p-plaster/p-pille/vaginalring (minst 4 uker før eventuell planlagt kirurgi) og ikke gjenoppta før 2 uker etter fullstendig remobilisering. Tilleggsprevensjon bør brukes for å unngå utilsiktet graviditet. Antitrombotisk behandling bør vurderes dersom Yana ikke er seponert i forkant.
Positiv familiehistorie (venøs tromboembolisme hos søsken eller foreldre, spesielt i relativt ung alder f.eks. før 50-årsalderen).	Ved mistanke om arvelig predisposisjon, bør kvinnen henvises til en spesialist før beslutningen om å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler tas.
Andre medisinske tilstander forbundet med VTE	Kreft, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk uremisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsykdom (Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt) og sigdcelleanemi.
Økende alder	Spesielt eldre enn 35 år

Det er ikke enighet om den mulige rollen åreknuter og overfladisk tromboflebitt har for utvikling av venetrombose.

Den økte risikoen for tromboembolisme under graviditeten, og spesielt de første 6 ukene av barselperioden, må tas i betraktning (for informasjon om «Graviditet og amming» se pkt. 4.6. Se også grafen som viser risiko for VTE).

Symptomer på VTE (dyp venetrombose og lungeemboli)

Ved symptomer bør kvinner rådes til å oppsøke akutt medisinsk hjelp og informere helsepersonell om at hun bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Symptomer på dyp venetrombose (DVT) kan omfatte:

- unilateral hevelse i benet og/eller foten eller langs en vene i benet
- smerter eller ømhet i benet som i noen tilfeller bare kan merkes når man står eller går
- økt varme i det berørte benet. Rød eller misfarget hud på benet.

Symptomer på lungeemboli (LE) kan omfatte:

- plutselig og uforklarlig kortpustethet eller rask pust
- plutselig hoste som kan være forbundet med hemoptyse
- sterke brystsmerter
- alvorlig ørhet eller svimmelhet
- rask eller uregelmessig hjerterytme.

Noen av disse symptomene (f.eks. kortpustethet og hoste) er ikke spesifikke og kan mistolkes som vanlige eller mindre alvorlige tilstander (f.eks. luftveisinfeksjoner).

Andre tegn på vaskulær okklusjon kan omfatte: plutselige smerter, hevelse og lett blå misfarging av en ekstremitet.

Dersom okklusjonen oppstår i øyet, kan symptomer variere fra smertefritt tåkesyn til utvikling av synstap. Noen ganger kan synstap oppstå nesten umiddelbart.

Risiko for arteriell tromboembolisme (ATE)

Epidemiologiske studier har vist at bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler kan være forbundet med økt risiko for arteriell tromboembolisme (hjerteinfarkt) eller for cerebrovaskulære hendelser (f.eks. transitorisk iskemisk anfall, hjerneslag). Arterielle tromboemboliske hendelser kan være dødelige.

Risikofaktorer for ATE

Hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler øker risiko for arterielle tromboemboliske komplikasjoner eller en cerebrovaskulær hendelse dersom risikofaktorer er til stede (se tabell). Yana er kontraindisert ved én alvorlig eller flere risikofaktorer for ATE som gir henne høy risiko for arteriell trombose (se pkt. 4.3). Ved flere enn én risikofaktor, er det mulig at økningen i risiko er større enn summen av enkeltfaktorene - i slike tilfeller bør kvinnens totale risiko vurderes. Hvis nytte-risikobalansen anses å være negativ, skal ikke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler forskrives (se pkt. 4.3).

Tabell: Risikofaktorer for ATE

Risikofaktor	Kommentar
Økende alder	Spesielt eldre enn 35 år
Røyking	Kvinner bør rådes til ikke å røyke hvis de ønsker å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner over 35 år som fortsetter å røyke, bør sterkt rådes til å bruke en annen prevensjonsmetode.
Hypertensjon	
Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) over 30 kg/m ²)	Risikoen øker betydelig med økende BMI. Dette er spesielt viktig å ta hensyn til hos kvinner med flere risikofaktorer.
Positiv familiehistorie (arteriell tromboembolisme hos søsken eller foreldre, spesielt i relativt ung alder f.eks. før 50-årsalderen).	Ved mistanke om arvelig predisposisjon, skal kvinnen henvises til en spesialist før beslutningen om å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler skal tas.
Migrene	En økning i hyppighet eller alvorlighetsgrad av migrene ved bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (som kan være forløper for en cerebrovaskulær komplikasjon) kan gi grunnlag for umiddelbar seponering.
Andre medisinske tilstander forbundet med vaskulære hendelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjerteklaffsykdom og atrieflimmer, dyslipoproteinemi og systemisk lupus erythematosus.

Symptomer på ATE

Ved forekomst av symptomer bør kvinner rådes til å søke akutt medisinsk hjelp og å informere helsepersonell om at hun tar kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Symptomer på en cerebrovaskulær hendelse kan omfatte:

- plutselig nummenhet eller svakhet i ansiktet, armer eller ben, spesielt på én side av kroppen
- plutselige problemer med å gå, svimmelhet, tap av balanse eller koordinasjon
- plutselig forvirring, problemer med å snakke eller forstå
- plutselige problemer med å se på det ene eller begge øynene
- plutselig, alvorlig eller langvarig hodepine uten kjent årsak
- tap av bevissthet eller besvimelse med eller uten paroksysme.

Forbigående symptomer tyder på at hendelsen er et transitorisk iskemisk anfall (TIA).

Symptomer på hjerteinfarkt kan omfatte:

- smerter, ubehag, følelse av trykk, tyngde, press eller fylde i brystet, armen eller under brystbenet
- ubehag som stråler til ryggen, kjeven, halsen, armen eller magen
- følelse av å være mett, ha fordøyelsesproblemer eller kvalningsfølelse
- svette, kvalme, oppkast eller svimmelhet
- ekstrem svakhet, angst eller kortpustethet
- raske eller uregelmessige hjerteslag.

Tumorer

Det er rapportert om økt risiko for livmorhalskreft hos langtidsbrukere av kombinasjons p-piller i epidemiologiske studier, men det er fortsatt uenighet om i hvilken grad funnene kan relateres til konfundere som seksuell atferd og andre faktorer slik som humant papillomavirus (HPV).

En metaanalyse fra 54 epidemiologiske studier har rapportert en noe forhøyet relativ risiko (RR = 1,24) for brystkreft diagnostisert hos kvinner som bruker kombinasjons-p-piller. I løpet av 10 år etter seponering av kombinasjons-p-piller opphører denne økte risikoen gradvis til den aldersrelaterte bakgrunnsrisikoen. Fordi brystkreft er sjeldent hos kvinner under 40 år, er økningen i antallet brystkreftdiagnoser hos kvinner som bruker eller nettopp har brukt kombinasjons-p-piller liten i forhold til den totale risikoen for brystkreft.

I sjeldne tilfeller er det rapportert om godartede levertumorer, og enda sjeldnere om ondartede levertumorer, hos brukere av kombinasjons-p-piller. I enkelttilfeller har disse tumorene ført til livstruende intraabdominale blødninger. Muligheten for levertumor må vurderes som differensialdiagnose ved sterke øvre abdominalsmerter, forstørrelse av leveren eller tegn på intraabdominal blødning hos kvinner som tar kombinasjons-p-piller.

Maligniteter kan være livstruende og ha fatale utfall.

Andre tilstander

Kvinner med hypertriglyseridemi eller en familiær historie for dette, kan ha en økt risiko for pankreatitt ved bruk av kombinasjons-p-piller.

Selv om det er rapportert om små økninger i blodtrykket hos flere kvinner som tar kombinasjons-p-piller, er klinisk signifikante økninger sjeldne. Dersom en vedvarende klinisk signifikant hypertensjon utvikles ved bruk av kombinasjons-p-piller, bør legen seponere kombinasjons-p-pillene og behandle hypertensjonen. Hvis det anses som hensiktsmessig, kan bruken av kombinasjons-p-piller gjenopptas hvis normotensive verdier oppnås ved behandling med antihypertensiva. Dersom det oppstår konstant forhøyet blodtrykk eller en signifikant økning i blodtrykket hos brukere med allerede eksisterende hypertensjon ved bruk av kombinasjons-p-piller og som ikke responderer adekvat på blodtrykkssenkende behandling, må behandlingen med kombinasjons-p-piller seponeres.

Det er rapportert at følgende tilstander kan forekomme eller forverres ved både graviditet og bruk av kombinasjons-p-piller, men en sammenheng med bruken av kombinasjons-p-piller er ikke påvist: gulsott og/eller kløe relatert til kolestase, gallestein, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk uremisk syndrom, Sydenhams chorea, herpes gestationis og otoskleroserelatert hørselstap.

Eksogene østrogener kan indusere eller forverre symptomer på arvelig og ervervet angioødem.

Akutt eller kronisk forstyrrelse av leverfunksjonen kan kreve seponering av kombinasjons-p-piller inntil leverfunksjonsverdiene blir normale. Tilbakevending av kolestatisk gulsott og/eller kolestase-relatert pruritus som tidligere har forekommet under graviditet eller ved tidligere bruk av kjønnshormoner krever seponering av kombinasjons-p-piller.

Selv om kombinasjons-p-piller kan ha en viss effekt på perifer insulinresistens og glukosetoleranse, finnes det ikke bevis for at det er nødvendig å endre den terapeutiske behandlingen hos diabetikere som bruker lavdose kombinasjons-p-piller (som inneholder < 0,05 mg etinyløstradiol). Imidlertid bør kvinner med diabetes observeres nøye, særlig tidlig i stadiet av behandlingen med kombinasjons-p-piller.

Forverring av epilepsi, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt har vært rapportert ved bruk av kombinasjons-p-piller.

Kloasme kan sjeldent forekomme, spesielt hos kvinner som tidligere har hatt chloasma gravidarum. Kvinner med tendens til kloasme bør unngå soleksponering eller ultrafiolett stråling når de bruker kombinasjons-p-piller.

Nedstemthet og depresjon er velkjente bivirkninger ved bruk av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.8). Depresjon kan være alvorlig og er en velkjent risikofaktor for selvmordsrelatert atferd og selvmord. Kvinner bør rådes til å kontakte lege ved humørendringer og depressive symptomer, selv kort tid etter oppstart av behandlingen.

Medisinsk undersøkelse/konsultasjon

Før man starter eller gjenopptar bruk av Yana bør det foretas en fullstendig medisinsk anamnese (inkludert familieanamnese), og graviditet må utelukkes. Blodtrykket skal måles og en fysisk undersøkelse skal utføres med fokus på kontraindikasjonene (se pkt. 4.3) og advarslene (se pkt. 4.4). Det er viktig å gjøre kvinnen oppmerksom på informasjonen om venøs og arteriell trombose, inkludert risikoen ved bruk av Yana sammenlignet med andre kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, symptomer på VTE og ATE, kjente risikofaktorer og hva som skal gjøres i tilfelle trombose mistenkes.

Kvinnen må også få beskjed om å lese nøye gjennom pakningsvedlegget og følge rådene som gis. Hyppighet og type av undersøkelser bør være basert på etablerte kliniske retningslinjer og tilpasses den enkelte kvinnen.

Kvinner bør informeres om at hormonelle prevensjonsmidler ikke beskytter mot hiv-infeksjoner (aids) og andre seksuelt overførbare sykdommer.

Redusert effekt

Effekten av kombinasjons-p-piller kan bli redusert ved f.eks. glemte tabletter (se pkt. 4.2), gastrointestinale forstyrrelser (se pkt. 4.2) eller samtidig medisiner (se pkt. 4.5).

Redusert sykluskontroll

For alle kombinasjons-p-piller kan det forekomme uregelmessige blødninger (sporblødninger eller gjennombruddsblødninger), særlig i løpet av de første månedene. Vurderingen av eventuelle uregelmessige blødninger er derfor kun relevant etter et tilpasningsintervall på omtrent tre menstruasjonssykluser.

Hvis uregelmessige blødninger vedvarer eller oppstår etter menstruasjonssykluser som tidligere har vært regelmessige, bør det vurderes om ikke-hormonelle faktorer kan være årsaken, og adekvate diagnostiske tiltak er indisert for å utelukke malignitet eller graviditet. Disse kan innebære utskrapning.

Hos noen kvinner kan bortfallsblødning utebli i løpet av den tablettfrie perioden. Hvis kombinasjons-p-piller tas i henhold til retningslinjene beskrevet i pkt. 4.2, er det lite sannsynlig at kvinnen er gravid. Hvis kombinasjons-p-piller ikke er tatt i henhold til disse retningslinjene før den første uteblitte

bortfallsblødningen eller ved to uteblitte bortfallsblødninger, må muligheten for graviditet utelukkes før bruken av kombinasjons-p-piller fortsetter.

Inneholder hjelpestoff

Yana inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Merk: Preparatomtalen til samtidig brukte legemidler bør konsulteres for å identifisere potensielle interaksjoner.

- Effekter av andre legemidler på Yana

Interaksjoner kan forekomme med legemidler som induserer mikrosomale enzymer, noe som kan resultere i økt clearance av kjønns hormoner og føre til gjennombruddsblødninger og/eller nedsatt prevensjonseffekt.

Håndtering

Enzyminduksjon kan observeres allerede etter noen dagers behandling. Maksimal enzyminduksjon ses vanligvis i løpet av noen uker. Etter at behandlingen med legemidlet er avsluttet kan enzyminduksjonen vedvare i ca. 4 uker.

Korttidsbehandling

Kvinner som behandles med enzyminduserende legemidler bør midlertidig bruke en barrieremetode eller en annen prevensjonsmetode i tillegg til kombinasjons-p-piller. Barrieremetoden må brukes under hele den samtidige behandlingen med legemidlet og i 28 dager etter seponering. Dersom den medikamentelle behandlingen fortsetter etter at alle tablettene på blisterbrettet med kombinasjons-p-piller er tatt, bør neste blisterbrett med kombinasjons-p-piller startes umiddelbart.

Langtidsbehandling

Hos kvinner som får langtidsbehandling med leverenzyminduserende virkestoffer, anbefales en annen pålitelig, ikke-hormonell prevensjonsmetode.

Stoffer som øker clearance av kombinasjons-p-piller (reduisert effekt av kombinasjons-p-piller ved enzyminduksjon), f.eks.:

Barbiturater, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin, og muligens også felbamat, griseofulvin, okskarbazepin, topiramat og naturlegemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Stoffer med variable effekter på clearance av kombinasjons-p-piller:

Ved samtidig inntak med kombinasjons-p-piller, kan flere kombinasjoner av hiv-proteasehemmere og ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere, inkludert kombinasjoner med HCV-hemmere, øke eller redusere plasmakonsentrasjonen av østrogen eller progestin. Nettoeffekten av disse endringene kan være klinisk signifikante i enkelte tilfeller.

Preparatomtalen for samtidige legemidler mot hiv/HCV bør derfor konsulteres for å identifisere potensielle interaksjoner og eventuelle anbefalinger. Ved tvil bør det brukes ekstra prevensjon i form av en barrieremetode hos kvinner i behandling med proteasehemmere eller ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere.

Stoffer som forstyrrer metabolismen av kombinasjons-p-piller (enzym-hemmere):

Den kliniske relevansen for potensielle interaksjoner med enzymhemmere er ikke kjent. Samtidig bruk med sterke CYP3A4-hemmere kan øke plasmakonsentrasjonen av østrogen eller progestin eller begge.

Etioriokoksib doser på 60 til 120 mg/dag har vist å øke plasmakonsentrasjonen av etinyløstradiol henholdsvis 1,4 til 1,6-ganger, spesielt tatt samtidig med et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel som inneholder 0,035 mg etinyløstradiol.

- Effekter av Yana på andre legemidler

Kombinasjons-p-piller kan påvirke metabolismen av visse andre virkestoffer. Plasma- og vevskonsentrasjoner kan dermed enten økes (f.eks. ciklosporin) eller reduseres (f.eks. lamotrigin).

Likevel viser *in vitro*-data at en hemming av CYP-enzymet forårsaket av dienogest er usannsynlig ved terapeutiske doser.

Kliniske data anslår at etinyløstradiol hemmer utskillelse av CYP1A2-substrater som fører til en svak (f.eks. teofyllin) eller moderat (f.eks. tizanidin) økning av deres plasmakonsentrasjoner.

Farmakodynamiske interaksjoner

I kliniske studier med pasienter behandlet for hepatitt C-virusinfeksjoner (HCV) med legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir, med eller uten ribavirin, forekom forhøyede transaminaseverdier (ALAT) over 5 ganger den øvre grensen for normalområdet (ULN) signifikant hyppigere hos kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Forhøyede ALAT-verdier er også observert med legemidler som inneholder glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (se pkt. 4.3) hos kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Derfor må de som bruker Yana bytte til en alternativ prevensjonsmetode (eks. prevensjonsmidler med kun progesteron eller ikke-hormonell metode) før behandlingsstart med disse kombinasjonsbehandlingene. Yana kan gjenopptas to uker etter fullført behandling med disse kombinasjonsbehandlingene.

- Andre former for interaksjoner

Laboratorieundersøkelser

Bruken av hormonelle prevensjonsmidler kan påvirke resultatene av visse laboratorieundersøkelser, inkludert biokjemiske parametre for lever-, skjoldbruskkjertel-, binyre- og nyrefunksjon, plasmanivåer av (transport-)proteiner, f.eks. kortikosteroidbindende globulin og lipid/lipoprotein-fraksjoner, parametre for karbohydratmetabolisme og parametre for koagulasjon og fibrinolyse. Endringene forblir vanligvis innenfor normalområdet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Yana er ikke indisert ved graviditet.

Dersom graviditet oppstår under behandling med Yana, må legemidlet seponeres umiddelbart. Omfattende epidemiologiske studier har verken vist en økt risiko for medfødte misdannelser hos barn født av kvinner som brukte kombinasjonsp-piller før graviditeten, eller teratogene effekter dersom kombinasjons-p-piller ble tatt ved en feiltakelse under graviditeten.

Den økte risikoen for VTE etter fødselen bør vurderes ved gjenoppstart av Yana (se pkt. 4.2 og 4.4).

Dyrestudier har vist skadelige effekter under graviditet og amming (se pkt. 5.3). Basert på disse resultatene kan man ikke utelukke skadelige effekter som skyldes den hormonelle effekten av virkestoffet. Generell erfaring fra bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler under graviditet har imidlertid ikke vist skadelige effekter hos mennesker.

Amming

Kombinerte hormonelle prevensjonsmidler kan påvirke melkeproduksjonen, ettersom de kan redusere mengden og sammensetningen av morsmelk. Små mengder av prevensjonssteroider og/eller deres metabolitter kan utskilles i morsmelken ved bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Disse mengdene kan påvirke barnet. Derfor skal ikke Yana brukes før kvinnen slutter å amme.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Yana har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er ikke observert påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruk av maskiner hos de som bruker kombinasjons-piller.

4.8 Bivirkninger

Frekvensen av bivirkninger ved bruk av dienogest/etinylostradiol i kliniske studier (n = 4942) som orale prevensjonsmidler er gruppert i følgende tabell. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensen av mulige bivirkninger er basert på følgende kategorier: Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Vaginit/ vulvovaginit, vaginal candidiasis eller vulvovaginale soppinfeksjoner	Salpingo-ooforitt urinveisinfeksjoner, blærekatarr, mastitt, cervicitt, soppinfeksjoner, candidiasis, herpes på leppene, influensa, bronkitt, bihulebetennelse, øvre luftveisinfeksjoner, virusinfeksjoner	
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkl. cyster og polypper)			Leiomyom i livmoren, lipom i brystvev	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Anemi	
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet	Forverring av symptomer på arvet og ervervet angioødem
Endokrine sykdommer			Virilisme	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Økt appetitt	Anoreksi	

Psykiatriske lidelser		Nedstemthet	Depresjon, psykiske lidelser, søvnløshet, søvnforstyrrelser, aggresjon	Humør-svingninger, nedsatt libido, økt libido
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Migrene, svimmelhet	Iskemisk hjerne-slag, cerebro-vaskulær sykdom, dystoni	
Øyesykdommer			Tørre øyne, øye-irritasjon, oscillopsi, syns-svekkelse	Kontaktlinse-intoleranse
Sykdommer i øre og labyrint			Plutselig hørselstap, tinnitus, vertigo, nedsatt hørsel	
Hjertesykdommer			Hjerte-karsykdommer, takykardi ¹	
Karsykdommer		Hypertensjon, hypotensjon	Venøs trombo-embolisme, arteriell trombo-embolisme, lungeemboli, tromboflebitt, diastolisk hypertensjon, ortostatisk dysregulering, heteorokter, åreknuter, venøse lidelser, venesmerter	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Astma, hyper-ventilering	
Gastrointestinale sykdommer		Magesmerter ² , kvalme, oppkast, diaré	Gastritt, enteritt, dyspepsi	
Hud og underhuds-sykdommer		Akne, alopesi, utslett ³ , kløe ⁴	Allergisk dermatitt, atopisk dermatitt/nevrodematitt, eksem, psoriasis, hyperhidrose, kloasme, pigment-	Urticaria, erythema nodosum, erythema multiforme

			forstyrrelser/ hyper- pigmentering, seborré, flass, hirsutisme, hud- sykdommer, hudreaksjoner, oransje hud, spider nevus	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelet			Ryggsmerter, muskel- og skjelettubehag, myalgi, smerter i ekstremiteter	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Brystsmerter ⁵	Uregelmessig bortfalls- blødning ⁶ , inter- menstruell blødning ⁷ , brystforstørrelse ⁸ , brystødem, dys- menoré, genital/vaginal utflod, ovariecyste, bekkensmerter	Celle- forandringer i livmor, cyster på adnexa uteri, smerter i adnexa uteri, brystcyste, fibrocystisk brystsykdom, dyspareuni, galaktoré, menstruasjons- forstyrrelser	Brystsekresjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Fatigue ⁹	Brystsmerter, perifert ødem, influenza- lignende sykdom, betennelser, feber, irritabilitet	Væske- ansamling
Undersøkelser		Vektøkning ¹⁰	Økte triglyserider i blod, hyper- kolesterolemi, vekttap, vekt- fluktuasjoner	
Medfødte og familiære/genetiske sykdommer			Manifestasjon av asympto- matisk aksessorisk brystvæv	

¹ Inkludert økning i hjerterefrekvensen

² Inkludert smerter i øvre og nedre del av magen, ubehag i magen/utspilt mage

³ Inkludert makulært utslett

⁴ Inkludert generalisert pruritus

⁵ Inkludert brystubehag og ømhet i brystet

⁶ Inkludert menoragi, hypomenoré, oligomenoré og amenoré

⁷ Omfatter vaginalblødning og livmorblødning

⁸ Inkludert brystforstørrelse og brysthevelse

⁹ Inkludert asteni og uvelhet

¹⁰ Inkludert vektøkning, -reduksjon og -svingninger

De mest egnede MedDRA-termene som beskriver visse bivirkninger er listet opp. Synonymer eller relaterte tilstander er ikke listet opp, men bør også tas i betraktning.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Følgende bivirkninger er rapportert hos kvinner som bruker kombinasjons-p-piller, og er omtalt i pkt. 4.4 «Advarsler og forsiktighetsregler»:

En økt risiko for arteriell og venøs trombotiske og tromboemboliske tilfeller, inkludert hjerteinfarkt, slag, forbigående iskemiske anfall, venøs trombose og lungeemboli, har blitt observert hos kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som er diskutert i mer detalj i pkt. 4.4.

Tumorer

- Frekvensen av diagnostiserte brystkrefttilfeller er noe økt blant brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Fordi brystkreft er sjeldent hos kvinner under 40 år, er det økte antallet lite i forhold til den totale risikoen for brystkreft. Årsakssammenheng med bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler er ikke kjent.
- Leversvulster (godartede og ondartede)
- Livmorhalskreft

Andre tilstander

- Kvinner med hypertriglyseridemi (økt risiko for pankreatitt ved bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler)
- Hypertensjon
- Forekomst eller forverring av tilstander der årsakssammenhengen ved bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler ikke er avklart: gulsott og/eller kløe relatert til kolestase, gallestein, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk uremisk syndrom, Sydenhams chorea, herpes gestationis, otoskleroserelatert hørselstap
- Hos kvinner med arvelig angioødem kan eksogene østrogener forårsake eller forverre symptomer på angioødem
- Leverdysfunksjon
- Endringer i glukosetoleranse eller påvirket perifer insulinresistens
- Crohns sykdom, ulcerøs kolitt
- Kloasme

Interaksjoner

- Gjennombruddsblødning og/eller mislykket prevensjon kan oppstå som følge av interaksjoner med andre legemidler (enzymindusere) sammen med oral prevensjonsmidler (se pkt. 4.5)

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Den akutte orale toksisitet av etinyløstradiol og dienogest er meget lav. Dersom f.eks. et barn skulle ta flere Yana tabletter samtidig, vil det være liten sjanse for symptomer på toksisitet. Symptomer som kan oppstå i slike tilfeller er kvalme, oppkast og, hos unge jenter, lett vaginal blødning. Vanligvis er det ikke nødvendig med spesifikk behandling. Støttende behandling bør gis ved behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Progestogener og østrogener, faste kombinasjoner, dienogest og etinyløstradiol, ATC-kode: G03A A16

Alle hormonelle prevensjonsmetoder har svært lav risiko for å feile dersom det tas i samsvar med instruksene. Risikoen for å feile kan være høyere dersom det ikke tas i samsvar med instruksene (f.eks. glemte pille).

I kliniske studier gjort med Yana, ble følgende Pearl indeks beregnet:

Ujustert Pearl indeks: 0,454 (øvre 95 % konfidensgrense: 0,701)

Justert Pearl indeks: 0,182 (øvre 95 % konfidensgrense: 0,358)

Yana er en kombinasjons-p-pille med etinyløstradiol og progesteronet dienogest.

Den preventive effekten av Yana er basert på interaksjonen mellom ulike faktorer, hvor den viktigste av disse er hemming av eggøsning og endringer i sekresjoner fra livmorhalsslimhinnen.

Dienogest er et nortestosteron-derivat med en *in vitro*-affinitet for progesteronreseptoren som er 10-30 ganger mindre enn andre syntetiske progestogener. *In vivo*-data fra dyrestudier har vist en sterk progestogenaktivitet og antiandrogen virkning. Dienogest har ingen vesentlig androgen, mineralkortikoid eller glukokortikoid aktivitet *in vivo*.

Dosen av kun dienogest som hemmer eggøsning er satt til 1 mg/dag.

Ved bruk av høydose kombinasjons-p-piller (0,05 mg etinyløstradiol) er risikoen for livmor- og eggstokkreft redusert. Hvorvidt dette også gjelder for lavdose kombinasjons-p-piller er fortsatt ikke bekreftet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etinyløstradiol

Absorpsjon

Oralt administrert etinyløstradiol absorberes raskt og fullstendig. Maksimal serumkonsentrasjon på ca. 67 pg/ml nås innen 1,5 til 4 timer. Etinyløstradiol metaboliseres i høy grad under absorpsjon og første leverpassasje, noe som resulterer i en gjennomsnittlig oral biotilgjengelighet på rundt 44 %.

Distribusjon

Etinyløstradiol er sterkt, men ikke-spesifikt, bundet til serumalbumin (ca. 98 %), og induserer en økning i serumkonsentrasjonen av SHBG. Et tilsynelatende distribusjonsvolum på rundt 2,8 til 8,6 l/kg har blitt bestemt.

Biotransformasjon

Etinyløstradiol gjennomgår presystemisk konjugering i både slimhinnen i tynntarmen og leveren. Etinyløstradiol metaboliseres hovedsakelig ved aromatisk hydroksylering, men et stort utvalg av hydroksylerte og metylerte metabolitter dannes, og disse er til stede som frie metabolitter og som konjugater med glukuronider og sulfat. Clearance-raten er blitt fastslått til rundt 2,3-7 ml/min/kg.

Eliminasjon

Serumnivåer av etinyløstradiol faller i to faser preget av halveringstider på henholdsvis rundt 1 time og 10-20 timer. Uendret legemiddel utskilles ikke, etinyløstradiolmetabolitter utskilles i et urin-til-galleforhold på 4:6. Halveringstiden for metabolitten er ca. 1 dag.

Steady state-tilstand

Steady state-tilstand oppnås i løpet av andre halvdel av en behandlingssyklus når serumkonsentrasjonen er omtrent dobbelt så høyt sammenlignet med en enkeltdose.

Dienogest

Absorpsjon

Oralt administrert dienogest absorberes raskt og nesten fullstendig. Maksimale konsentrasjoner på 51 ng/ml oppnås på ca. 2,5 timer etter en enkelt administrasjon av Yana. En absolutt biotilgjengelighet på ca. 96 % ble funnet i kombinasjon med etinyløstradiol.

Distribusjon

Dienogest er bundet til serumalbumin og binder seg ikke til seksualhormonbindende globulin (SHBG) eller kortikosteroidbindende globulin (KBG). Ca. 10 % av den totale serumkonsentrasjonen av legemidlet er til stede som fritt steroid, og 90 % er ikke-spesifikt bundet til albumin. Økningen i SHBG induisert av etinyløstradiol påvirker ikke proteinbindingen for dienogest i serum. Tilsynelatende distribusjonsvolum av dienogest er i området mellom 37 og 45 l.

Biotransformasjon

Dienogest metaboliseres hovedsakelig ved hydroksylering og konjugering, med omfattende dannelselse av hormonelt inaktive metabolitter. Disse metabolittene fjernes svært raskt fra plasma, og uendret dienogest forblir den dominerende fraksjonen i humant plasma. Den totale clearance (CL/F) er 3,6 l/time etter en enkelt dose.

Eliminasjon

Serumnivåene av dienogest reduseres med en halveringstid på rundt 9 timer. Bare ubetydelige mengder av dienogest skilles ut via nyrene i uendret form. Etter en oral dose på 0,1 mg per kg kroppsvekt, er forholdet mellom utskilling via urin til feces 3:2. Ca. 86 % av den administrerte dosen elimineres innen 6 dager, med mesteparten av denne mengden, 42 %, eliminert via urinen innen de første 24 timene.

Steady state-tilstand

Farmakokinetikken til dienogest er ikke påvirket av SHBG-nivåer. Ved daglig inntak øker serumnivået av legemidlet omtrent 1,5 ganger og når en steady state-tilstand etter rundt fire dagers behandling.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske studier med etinyløstradiol og dienogest har funnet de forventede effektene for østrogen og progestogen.

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjonstoksisitet. Det bør likevel tas i betraktning at kjønns hormoner kan fremme veksten av visse hormonavhengige vev og tumorer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Povidon

Maisstivelse, pregelatinisert

Laktosemonohydrat

Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Makrogol

Titandioksid (E 171)

Polyvinylalkohol

Talkum (E 553b)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30° C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Yana er pakket i blisterpakninger av PVC/aluminium, og er tilgjengelig i en kalenderpakning.

Pakningsstørrelser på:

21 filmdrasjerte tabletter (blister med 21 tabletter)

63 filmdrasjerte tabletter (blister med 21 tabletter)

126 filmdrasjerte tabletter (blister med 21 tabletter)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

HEATON k.s.

Na Pankráci 332/14

140 00 Praha 4

Tsjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

14-10031

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20.10.2015

Dato for siste fornyelse: 30.09.2020

10. OPPDATERINGSDATO

31.07.2023