

Кратка характеристика на продукта

1.Име на лекарствения продукт

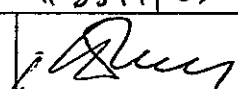
Yarina

Арина

2.Количесвен и качествен състав

Всяка таблетка съдържа

3 mg drospirenone и 0.03 mg ethinylestradiol

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-3944/23.02.01	
610/26.06.01	

3.Лекарствена форма

филмирани таблетки за перорална употреба

4.Клинични особености

4.1.Терапевтични индикации

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

4.2.1. Как се взема Арина

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

4.2.2 Как се започва терапия с Арина

* Когато през изминалия месец не е използван хормонален контрацептив. Приемът на таблетки трябва да започне в първия ден на цикъла (първия ден на менструалното кървене).Може да се започне и на 2-5 ден от цикъла но в този случай трябва да се използва и друг контрацептивен метод / бариерен/ в първите 7 дни на прием на таблетки.

*Когато се заменя друг комбиниран орален контрацептив.

Желателно е приема на Арина да започне в деня след приема на последната активна таблетка от предишната комбинирана орална контрацепция или най- късно от деня,след свободния от прием интервал или интервала на прием на плацебо таблетка.



* Когато са приемани таблетки , съдържащи само прогестоген /минитаблетка,инжекция,имплантант/

Жената може да спре приема , в който и да е ден и да започне приема на Арина на следващия ден по същото време. Необходимо е ползването и на друг контрацептивен метод /бариерен/ в първите 7 дни на приема на Арина.

* Когато заменят инжекционна форма или имплантант.

Започнете употребата на Арина в деня в който е трябвало да бъде следващата Ви инжекция или в деня в който отстранят имплантата.

*След аборт през първото тримесечие

Жената може да започне незабавно приема на Арина

.Не са необходими допълнителни контрацептивни мерки.

*След раждане или аборт през второто тримесечие.

За кърмещи жени вижте раздел 4.6

Жената трябва да бъде посъветвана да започне лечението между 21 и 28 ден след раждането или аборта.В случаи ,че започне по късно е необходим допълнителен бариерен метод за първите 7 дни на прием на таблетки.Ако междувременно е имало полов контакт ,трябва да се изключи бременност преди началото на терапията с Арина или да се изчака появата на нормалния менструален цикъл.

4.2.3. Поведение при пропускане на таблетки

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

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

1.приема на таблетки не бива да се прекратява за повече от 7 дни

2.необходимо е 7 дневен непрекъснат прием на таблетки за

потискане на хипоталамо-хипофизно-овариалната ос.

За всекидневната практика важат следните съвети :

* Първа седмица

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

Следващите таблетки се приемат в обичайното време.Необходимо е използването на други контрацептивни методи /бариерен метод като



ползване на кондом/ в следващите 7 дни. В случай на сношение в предишните 7 дни не може да се изключи бременност. Рискът е толкова по-голям , колкото повече таблетки са пропуснати и когато дните , в които са пропуснати са близо до свободния от прием на таблетки интервал.

*Втора седмица

Пациентката трябва да приеме пропуснатата таблетка веднага щом си спомни дори това да означава прием на две таблетки едновременно. Следващите таблетки се приемат в обичайното време. В случай че жената е взела всички таблетки през първата седмица до деня в който е пропуснала приема, не се налага употреба на допълнителни контрацептивни методи. Използването на такива е необходимо в случаи че са пропуснати повече от една таблетка.

*Трета седмица

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

1. Пациентката трябва да вземе последната пропусната таблетка веднага щом си спомни , дори това да означава да вземе 2 таблетки едновременно. След това приемът трябва да продължи в обичайното време. Щом тази опаковка свърши , веднага се започва следващата , без интервал между тях. В този случаи жената ще получи редовно кървене в края на втората опаковка , но може да има зацапване или прекъснато кървене в дните , в които приема таблетките.

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

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



4.2.4. Съвет в случай на повръщане

Ако повръщането е 3-4 часа след приема на таблетката, абсорбцията може да не е пълна. В такъв случай се прилага съвета, даден в 4.2.3. за поведение при пропуснатата таблетка. Ако жената не иска да промени нормалната схема на прием на таблетките, тя може да вземе необходимата допълнителна таблетка от друга опаковка.

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

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

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

4.3. Противопоказания

Комбинирани орални контрацептиви не трябва да се използват при случаите изброени по долу. Ако някои от тях се появи за пръв път по време на лечението, то трябва да бъде прекратено незабавно.

* Тромбоза (венозна или артериална) или анамнеза за такава (включително дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия, миокарден инфаркт, мозъчен инцидент)

* Продроми на тромбоза или анамнеза за такива (вкл. преходна исхемична атака, стенокардия)

* Диабет със съдово ангажиране

* Наличието на тежки или множество рискови фактори за развитие на венозна или артериална тромбоза, може също да е контраиндикация. (Виж специални предупреждения при употреба.)

* Тежка степен на хронична бъбречна недостатъчност или остра бъбречна недостатъчност

* Тежко чернодробно заболяване или анамнеза за такова, при което функционалните чернодробни проби не са се нормализирали.

* Тумори на черния дроб /доброкачествени или злокачествени/



- * Известни или подозирани злокачествени тумори на гениталните органи или на гърдата, ако са зависими от половите хормони
- * Вагинално кървене с неизяснен произход.
- * Известна или подозирана бременност.
- *Свръхчувствителност към някои от съставките на Арина

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба

4.4.1.Предупреждения

В случаи че някое от долните условия или рискови фактори е налице, трябва внимателно да се прецени съотношението полза -риск за всяка отделна пациентка и тя трябва да бъде предупредена преди началото на терапията с Арина.

При първа проява,влошаване или изостряне на долните условия или рискови фактори ,жената трябва да се обърне към лекуващия си лекар,който да прецени дали употребата на лекарството трябва да бъде спряна.

*Циркулаторни нарушения.

Епидемиологични проучвания показват връзка между употреба на КОК (комбинирани орални контрацептиви) и увеличен риск от артериални и венозни тромбози и тромбоемболии - инфаркт на миокарда, инсулт,дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм.Тези усложнения рядко се проявяват,

По време на употреба на КОК ,може да се появи венозен тромбемболизъм/ВТЕ/,изявяващ се като дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм.Приблизителната честота на ВТЕ при употребяващите орални контрацептиви/ОК/ с ниско естрогеново съдържание(< 50 µg EE) е повече от 4 на 10 000 жени годишно ,за сравнение 0,5 - 3 на 10000 жени годишно при неупотребяващи ОК. Честотата на ВТЕ при употреба на КОК е значително по-малка от тази възникваща при бременност. (6 на 10000 бременни жени годишно)

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

Симптомите на венозна или артериална тромбоза включват,едностранна болка в долен крайник или подуване и/или внезапна остра нарастваща по сила болка в гръдния кош,независимо дали ирадиира към ляво рамо,внезапен задух,пристъп на кашлица,всяко необичайно силно



продължително главоболие,внезапна частична или пълна загуба на зрение,диплопия,нарушения в речта или афазия, световъртеж,колапс със или без огнищни гърчове,прималяване или внезапна загуба на чувствителност на цялото тяло или на части от него,моторни дисфункции, "остър корем".

Рискът от тромбоемболи /венозна и/или артериална се увеличава с :

- възрастта
- тютюнопушенето /при употреба на повече цигари,както и с нарастване на възрастта,се увеличава риска особено за жени над 35 г./
- фамилно предразположение /напр.венозна или артериална емболия при брат , сестра или родител в относително ранна възраст.Ако съществува наследствено предразположение жената трябва да се обърне към специалист преди да реши да използва КОК
- затлъстяване /индекс на телесна маса над 30 кг/м2/
- дислиппротеинемия
- хипертония
- заболяване на сърдечните клапи
- предсърдно мъждене
- продължителна имобилизация,обширна хирургична намеса,всяка хирургична намеса върху краката или голяма травма.Препоръчва се спиране на КОК при планова хирургична намеса поне 4 седмици предварително,и лечението не се възобновява две седмици след пълно раздвижване.

Не е достигнат консенсус за възможната роля на варикозните вени,повърхностния тромбофлебит и венозния тромбоемболизъм. Трябва да се има предвид повишения риск от тромбоемболия в пуерпериума /за информации Виж."Бременност и лактация".т.4.6/ Други заболявания , свързани със нежелани циркулаторни реакции са захарен диабет, системен лупус еритематодес,хемолитично-уремичен синдром,хронични възпалителни заболявания на червата/Chron или улцерозен колит и сърповидно-клетъчна анемия.

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

Биохимичните фактори ,които могат да бъдат белег за вродена или придобита предиспозиция включват активиран С протеин/АПС/резистентност,хиперхомоцистеинемия,дефицит на



антитромбин III, протеин C, протеин S, антифосфолипидни антитела/антикардиолипинови, лупусни антикоагуланти/.

Когато преценява съотношението полза-риск, лекарят трябва да има предвид, че подходящото лечение на дадено състояние може да намали риска от тромбоза и, че рискът, свързан с бременността е по-висок от този при употреба на КОК

Тумори

В някои епидемиологични проучвания се съобщава за увеличен риск от рак на маточната шийка при продължителна употреба на КОК, но те все още са противоречиви относно степента до която тази находка може да се дължи на сексуално поведение и други фактори, напр. Папилома вирус/HPV/.

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

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

Други състояния

При пациенти с бъбречна недостатъчност способностите за екскреция на калий може да е ограничена. В едно клинично проучване приемането на digoxigenone не е оказало влияние върху концентрацията на серумния калий при пациенти с леко или средно тежко бъбречно увреждане. Може да се преценява теоретичния риск от хиперкалиемия само за пациенти



при които серумния калий преди лечението е бил на горната референтна граница и които допълнително използват калий съдържащи лекарства.³⁰

Жените с хипертриглицеридемия или с фамилна обремененост, са с увеличен риск от поява на панкреатит, когато употребяват КОК. Въпреки, че при някои жени, приемащи КОК има съобщения за повишени стойности на кръвното налягане, клинично значимата хипертония е рядкост. Не е установена взаимовръзка между употребата на КОК и хипертонията. Въпреки това ако по време на лечението с КОК се появи клинично значима с постоянни стойности хипертония, желателно е да се прекрати лечението с КОК и да се лекува хипертонията. В случаи на необходимост, при достигнати нормотензивни стойности на кръвното налягане, лечението с КОК може да бъде възобновено.

Следните състояния са свързани или се влошават при бременност или употребата на КОК, но връзката им с КОК не е доказана: жълтеница и/или пруритус, свързан с холестаза; образуване на жлъчни камъни; порфирии; системен лупус еритематозес; хемолитико-уремичен синдром; хорея на Sydenham; Herpes gestationes; загуба на слуха, свързана с отосклероза. При остри или хронични нарушения на чернодробната функция може да се наложи прекратяване употребата на КОК докато се нормализират чернодробните показатели. Рецидив на холестатична жълтеница, която за пръв път се е появила по време на бременност или при предишна употреба на полови хормони също налага да се прекрати употребата на КОК

Въпреки че КОК може да оказват ефект върху периферната инсулинова резистентност и глюкозния толеранс, няма нужда от промяна на терапевтичния режим при диабетички използващи КОК. Въпреки това те трябва да бъдат под редовен медицински контрол.

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

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

4.4.2 Медицински прегледи и консултации

Преди началото на терапия с Арина или преди възобновяването ѝ трябва да се снесе пълна анамнеза и да се извърши пълен преглед с оглед противопоказанията /т.4.3/ и предупрежденията /т.4.4.1/. Този преглед трябва да се повтаря поне веднъж годишно по време на употреба на Арина. Периодичните медицински прегледи са от значение поради противопоказанията /напр. преходна стенокардна криза и други високорискови



фактори /случаи на венозна или артериална тромбоза в семейството/ , които могат да се появят за пръв път по време на използване на Арина. Честотата и естеството на тези прегледи трябва да се адаптира към отделния случай , но най-общо трябва да включва контрол на кръвното налягане , преглед на гърдите , органите в коремната област и таза , цервикална цитологична намазка и лабораторни тестове. Жените трябва да бъдат предупредени , че оралните контрацептиви не предпазват от HIV инфекции /Спин/ и от други болести , които се предават по полов път.

4.4.3. Намалена ефективност

Ефективността на Арина може да бъде намалена при пропускане на таблетки/4.2.3./, повръщане,/4.2.4./и едновременно приемане на други медикаменти/4.5.1/.

4.4.4. Влошен контрол върху цикъла

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

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

При някои жени след интервала в който не се взимат таблетки не се появява менструално кървене. Ако КОК е използвано според указанията описани в т.4.2 малко вероятно е жената да е бременна , но ако указанията не са спазени преди първото липсващо редовно кървотечение или ако 2 пъти не се появи такова кървотечение , трябва да се изключи бременност преди да се продължи използването на КОК.

4.5 Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие

Лекарствени взаимодействия ,които повишават клирънса на половите хормони могат да доведат до ациклично кървене и понижена ефективност на оралната контрацепция.

Това е установено за хидантоини, барбитурати, пиримидон, карбамазепин, рифампицин, окскарбазепин, топирамат, фелбамат и гризеофулвин.

Механизмът на тези взаимодействия е базиран на индукцията на чернодробните ензими .При 2-3 седмици лечение не е наблюдавана максимална ензимна индукция,но може да бъде поддържана минимум 4 седмици след прекратяване на лечението.

Има съобщения за нарушена контрацептивна защита при употреба на антибиотици: ампицилин и тетрациклини. Механизмът не е изяснен.



Жени, които са на кратко-срочно лечение с някои от споменатите по горе класове лекарства, трябва временно да използват бариерен метод в допълнение на употребата на Арина по време на лечението и 7 дни след приключването му. При жени на рифампицин, допълнителния бариерен метод трябва да бъде използван по време на лечението и 28 дни след спирането му. Ако едновременния прием на лекарства продължава след привършване на таблетките в КОК опаковката, следващата опаковка трябва да се започне веднага, без обичайния интервал без прием на таблетки.

При жени, които приемат продължително време лекарствени средства индуциращи чернодробни ензими се препоръчва увеличение на контрацептивната стероидна доза. Ако такова увеличение не е желателно или изглежда незадоволително и ненадеждно, напр. в случай на нередовно кръвотечение, трябва да се прилага друг контрацептивен метод.

Основните метаболити на drospirenone в човешката плазма се образуват без включване в системата цитохром P450⁵⁰. Следователно инхибиторите на тази ензимна система обичайно не повлияват метаболизма на drospirenone.

- **Влиянието на Арина върху други медикаменти**
Основат се на проучвания на инхибирането *in vitro* и проучванията на взаимодействието *in vivo* при жени доброволци, използвайки omeprazole като маркираща субстанция, drospirenone показва малка тенденция за взаимодействие с метаболизма на други лекарства.
- **Други взаимодействия**
Съществува теоретична възможност за повишаване на серумния калий при жени, приемащи Арина с други лекарства, които могат да повишат нивата на серумния калий. Такива медикаменти включват ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни антагонисти на, някои нестероидни противовъзпалителни средства (например indomethacin), калий съдържащи диуретици и алдостеронови антагонисти. В едно друго проучване обаче, което оценява взаимодействието на drospirenone (комбиниран с estradiol) с ACE инхибитор не са наблюдавани никакви клинични или статистически значими промени в концентрацията на серумния калий при жени след менопауза с лекостепенна хипертония на терапия с enalapril в сравнение с плацебо.

Влияние върху лабораторни тестове

Употребата на контрацептивни стероиди може да влияе върху резултатите от някои лабораторни тестове, включително биохимичните параметри на чернодробната, тиреоидна, надбъбречна и бъбречна функция.



плазмената концентрация на протеини, напр. Глобулин свързващ кортикостероиди и липид/ /липопротеиновите фракции/, параметри на обмяната на въглехидрати и параметри на кръвосъсирване и фибринолиза. Промените обикновено са в порядъка на референтните граници. Drosipenone причинява повишена плазмена активност на ренина и на алдостероновата активност, което се индуцира от неговата антиминералкортикоидна активност.

4.6 Бременност и кърмене

При продължителни епидемиологични изследвания не е открит повишен риск от вродени дефекти у деца, родени от майки използвали КОК преди бременността. Не е установен тератогенен ефект, когато КОК са приемани при неустановена ранна бременност. /Виж противопоказания/ Наличните данни за употреба на Арина по време на бременност са недостатъчни за да позволят заключения относно негативен ефект на Арина върху бременността, здравето на плода и новороденото. Няма значими епидемиологични данни.

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

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не е установено такова влияние

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Тежки нежелани реакции
Виж т. 4.4.1.

Други възможни нежелани реакции

Съобщава се за следните нежелани реакции при употреба на Арина, като връзката с лечението не е нито доказана нито отхвърлена. Напрежение в гърдите, болка, секреция от гърдите, главоболие, мигрена, промени в либидото, депресиви настроения, непоносимост към контактни лещи, гадене, повръщане, промени във вагиналната секреция различни кожни увреждания, задръжка на течности, промени в телесото тегло, реакции на свръхчувствителност



4.9 Предозиране

Все още няма клиничен опит с предозиране на Арина .

Няма съобщения за сериозни нежелани реакции при предозиране в предклинични проучвания. На базата на общия опит с комбинирани орални контрацептиви , могат да се очакват следните симптоми: гадене, повръщане и при млади момичета слабо вагинално кървене. Няма специални антидоти, лечението следва да бъде симптоматично.

5. Фармакологични свойства

5.1 Фармакодинамични свойства

Контрацептивния ефект на КОК се базира на взаимодействие на множество фактори, най-важният от които е потискане на овулацията и промени в цервикалната секреция. Освен предпазването от бременност, естроген/прогестагенните комбинации имат множество положителни ефекти, които заедно с отрицателните такива/Виж предупреждения, нежелани реакции/могат да повлияят върху избора на метод за контрол върху раждаемостта. Менструалния цикъл става по редовен, менструацията става по безболезнена, а кървенето по - слабо. Последното може да резултира в намаляване на желязния дефицит.

Drospirenone има благоприятни свойства в допълнение към противозачатъчния ефект. Drospirenone има антиминералкортикоидна активност, която може да предпази от увеличаване на теглото вследствие задръжка на течности. Той противодейства на естроген-свързаната задръжка на натрий, като осигурява много добра поносимост и има положителен ефект върху предменструалния синдром. В комбинация с ethinylestradiol, drospirenone показва благоприятен липиден профил с повишаване на HDL.

Drospirenone проявява антиандрогенна активност, което води до положителен ефект върху кожата и намаление на лезиите от акне и продуцирането на себум.

Drospirenone не възпрепятства увеличението на SHBG (глобулин свързващ половите хормони) което се свързва с етинилестрадиол и е от полза за свързването и инактивирането на ендогенните андрогени.

Drospirenone е лишен от всякаква андрогенна, естрогенна, глюкокортикоидна и антиглюкокортикоидна активност. Това в комбинация с антиминералкортикоидните и антиандрогенни свойства дава на drospirenone биохимичен и фармакологичен профил близък до естествения хормон прогестерон. Освен това с по-високо дозиран КОК (50 mg ethinylestradiol) е на лице намален риск от фиброкистицични нодули



на гърдите, овариални кисти, тазови възпалителни заболявания, ектопична бременност, ендометриален и овариален карцином. Дали това се отнася до по-ниско дозиран КОК остава да бъде потвърдено.

5.2. Фармакологични свойства

-Drospirenone

Абсорбция

Орално приет drospirenone бързо и почти напълно се абсорбира. С единична доза се постигат върхови серумни нива от около 35 ng/ml след около 1-2 часа. Абсолютна бионаличност е между 76 и 85 %. Едновременния прием на храна не оказва влияние върху бионаличността.

Разпределение

След орален прием нивата на drospirenone в серума намаляват двуфазово, което се характеризира с полу-живот от $1,6 \pm 0,7$ часа и $27,0 \pm 7,5$ часа съответно. Drospirenone е свързан със серумен албумин и не се свързва с глобулина, свързващ половите хормони (SHBG) или кортикоид свързващия глобулин (CBG). Само 3-5 % от общите серумни концентрации на медикамента са предоставени като свободен стероид. Повлияването от ethinylestradiol покачване на SHBG не влияе на серумното протеиново свързване на drospirenone. Средният предполагаем обем на разпределение на drospirenone е $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Метаболизъм

Drospirenone се метаболизира напълно след орално приложение. Основните метаболити в плазмата са киселинната форма на drospirenone, възникваща чрез отваряне на лактоновия пръстен, както и 4,5-дехидро-drospirenone-3-сулфат, като и двата са образувани без участие на P 450 системата.

Drospirenone се метаболизира в по-малка степен от цитохром P 450 3A 4 според данни in vitro.

Елиминиране

Степента на метаболитния клирънс на drospirenone в серума е $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenone се екскретира само като следи в непроменена форма. Метаболитите на drospirenone се екскретират с изпражненията и урината в съотношение 1,2 към 1,4. Полу-животът на метаболитните екскрети с урината и изпражненията е около 40 часа.



Стабилни плазмени концентрации

По време на лечебния цикъл максималните „концентрации на drospirenone в серума от около 60 ng/ml се достигат между 7 ия ден и 14 ия ден на лечението. Нивата на серумния drospirenone се акумулират от 2 до 3 пъти като последица от съотношението полу-живот на разграждане и интервалите на дозиране. Удължаване_живота на drospirenone след лечебните цикли се наблюдава между първия цикъл и шестия цикъл, но по-нататък акумулиране не е наблюдавано.

- Ethinylestradiol

Абсорбция

Ethinylestradiol се абсорбира бързо и напълно след приемане. След назначаване на 30 mg плазмени концентрации от около 100 pg./ml, се постигат 1-2 часа след приема . Ethinylestradiol претърпява продължителен first-pass ефект, който показва големи индивидуални различия. Абсолютната бионаличност варира и се съобщава между 36 и 59%. Едновременното приемане на храна намалява бионаличността на ethinylestradiol с около 25% при изследваните, докато при останалите пациенти не са забелязани промени .

Разпределение

Ethinylestradiol има предполагаем обем на разпределение около 5 l/kg и свързване с плазмените протеини около 98 %. Ethinylestradiol повлиява чернодробната синтеза на SHBG / глобулин свързващ половите хормони/ и CBG / глобулин свързващ кортикостероиди/. По време на лечение с 30mg ethinylestradiol дневно плазмената концентрация на SHBG се увеличава от 70 до около 350 pmol/l.

Метаболизъм

Ethinylestradiol е обект на пресистемно свързване както в тънкочревната лигавица, така и в черния дроб. Ethinylestradiol първично се метаболизира чрез хидроксилиране на ароматния пръстен като се образува голямо разнообразие от ходроксилирани и метилирани метаболити и те се явяват като свободни метаболити и като свързани глюкорониди и сулфати. Ethinylestradiol се метаболизира напълно. (Метаболитният клирънс варира и се съобщава между 2,3 и 7,0 ml/min/kg)

Елиминиране

Ethinylestradiol не се екскретира в непроменена форма в някаква значителна степен. Метаболитите на ethinylestradiol се екскретира, чрез урината и жлъчката в съотношение 4:6. Полу-животът е на



метаболитната екскреция е около 1 ден. Полу-животът на елиминирането варира и се съобщава между 6,8 и 26,1 часа.

Стабилна плазмена концентрация

Условията на стабилна плазмена концентрация се достигат през втората половина на лечебния цикъл и серумните нива на ethinylestradiol акумулирани чрез фактор от около 1,4 до 2,1.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проведени са изследвания за токсичност с двете активни съставки, Диеногест и Етинилестрадиол, както и с комбинацията им върху животни

След многократен перорален прием и изследвания за системна поносимост не са наблюдавани ефекти които могат да представляват риск при употреба при хора,

При изследвания за хронична токсичност не се открива туморогенен потенциал. Необходимо е да се има предвид, че половите стероиди могат да потенцират растежа на някои хормон зависими тъкани и тумори. Изследванията за ембриотоксичност и тератогенност на Етинилестрадиол и Диеногест оценките на ефектите на комбинацията на двете активни съставки, върху плодовитостта на животните, развитието на плода, лактацията и репродуктивната способност на котилото, не показват риск от нежелани реакции при употреба от хора. Ин витро и ин виво изследванията не показват мутагенен потенциал на Етинилестрадиол и Диеногест.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества :

lactose monohydrate
maize starch (corn starch),
modified starch(pregelatinized starch)
povidone 25 000
magnesium stearate
hydroxylpropylmethyl cellulose
macrogol 6 000
talk
titanium dioxide
ferric oxide pigment,yellow

6.2 Несъвместимости

Не са известни



6.3 Срок на годност

3 години

Да се съхранява при температура под 25°C

6.4 Специални условия за съхранение

няма

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Арина се предлага в блистерни опаковки , съставени от слой поливинилхлорид и алуминиево фолио

Календарна опаковка съдържаща 21 филмирани таблетки ,

Календарна опаковка съдържаща 3 x 21 филмирани таблетки.

6.6 Инструкции за употреба

Да се съхранява на подходящо място , недостъпно за деца.

7. Производител

Schering GmbH and Co Production KG

Dobereiner Str.20

D-99427 Weimar Germany

Schering AG

D-13342 Berlin, Wedding

Muellerstrabe 170-178

8. Носител на регистрацията:

SCHERING Deutschland GmbH

Max Dohrn strsse 10

D-10589 Berlin Germany

9. Последна редакция на текста

02.11.2000

