

27. juni 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Yana, filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

30483

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Yana

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 2 mg dienogest og 0,03 mg ethinylestradiol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukket tablet indeholder 71 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Hvid, cylinderformet, bikonveks filmovertrukket tablet med en diameter på 6 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Svangerskabsforebyggelse.

Ved beslutning om at ordinere Yana bør der tages hensyn til den enkelte kvindes egne risikofaktorer, især vedrørende venøs tromboemboli (VTE), og hvordan risikoen for VTE med Yana ser ud i sammenligning med andre kombinerede hormonelle kontraceptiva, CHC’er (se pkt. 4.3 og 4.4).

**4.2 Dosering og administration**

Oral anvendelse.

**Dosering**

**Hvordan man tager Yana**

Tabletterne skal tages i den rækkefølge, der er angivet på blisterpakningen, hver dag på samme tidspunkt, evt. med lidt væske. Der skal tages 1 tablet om dagen i 21 på hinanden følgende dage. Den næste blisterpakning skal påbegyndes efter en tabletfri periode på 7 dage, hvorunder en ’falsk menstruation’ normalt finder sted. Denne starter sædvanligvis 2 til 3 dage efter den sidste tablet, og er måske ikke ovre, før den næste pakning påbegyndes.

*Hvordan man starter på Yana*

*Ingen tidligere anvendelse af hormonel prævention (inden for den seneste måned)*

Tabletindtagelsen skal begynde på den første dag af kvindens naturlige menstruationscyclus (dvs. den første dag af hendes menstruelle blødning).

*Skifte fra en anden kombineret hormonel prævention (kombineret oral antikonception, også kaldet p‑piller)*

Kvinden bør så vidt muligt starte Yana på dagen efter den sidste hormontablet af hendes tidligere p‑piller, men senest den følgende dag efter de tidligere p‑pillers sædvanlige tabletfri eller hormonfri pause.

*Skifte fra p-ring eller depotplaster*

Kvinden bør så vidt muligt begynde med at tage Yana på dagen for fjernelsen af den sidste p-ring eller depotplaster, og senest når den næste indsættelse skulle være fundet sted.

*Skifte fra en metode udelukkende med gestagen (tablet kun med gestagen, injektion eller implantat) eller fra et gestagen intrauterint indlæg (IUS).*

Kvinden kan skifte når som helst fra gestagenpræparatet (fra et implantat eller IUS på den dag, det fjernes, fra en injektion, på det tidspunkt den næste injektion skulle være givet), men bør i alle tilfælde rådes til at benytte en barrieremetode i de første 7 dage af tabletindtagelsen.

*Efter første-trimester abort*

Kvinden kan starte indtagelsen af Yana med det samme. Gør hun dette, bør hun ikke træffe ekstra svangerskabsforebyggende forholdsregler.

*Efter fødsel eller andet-trimester abort*

Det anbefales, at Yana indtages 21 til 28 dage efter fødslen eller anden-trimester abort. Hvis hun starter senere, bør kvinden tilrådes at bruge en ekstra barrieremetode de første 7 dage af tabletindtagelsen. Men hvis samleje allerede har fundet sted, bør mulighed for graviditet først udelukkes, før påbegyndelse af p-pillerne, eller også må hun vente på sin næste menstruation.

For ammende kvinder, se pkt. 4.6

**Administration ved glemte tabletter**

Hvis en kvinde er **mindre end 12 timer** forsinket med indtagelse af en tablet, vil den præventive virkning ikke være nedsat. Kvinden skal tage den glemte tablet, så snart hun husker det, og tage de næste tabletter på sædvanligt tidspunkt.

Hvis kvinden er **mere end 12 timer** forsinket med indtagelse af en tablet kan den præventive virkning være reduceret. Håndtering af glemte tabletter kan foregå ved at følge de to grundlæggende regler:

1. Tabletindtagelse må ikke standses længere end 7 dage.

2. Tilstrækkelig hæmning af hypothalamus-hypofyse-ovarie-aksen kræver mindst 7 dages uafbrudt tabletindtagelse.

Derfor kan følgende råd gives i daglig praksis:

* Uge 1

Brugeren bør tage den sidst glemte tablet, så snart hun husker det, selv hvis dette betyder indtagelse af to tabletter på samme tid. Derefter fortsætter hun med at tage tabletter på det sædvanlige tidspunkt. Herudover bør der anvendes en barrieremetode, såsom kondom, i de næste 7 dage. Hvis samleje har fundet sted i de foregående 7 dage, bør man overveje muligheden for graviditet. Jo flere tabletter, der bliver glemt, og jo tættere de er på den almindelige tabletfrie pause, jo højere er risikoen for graviditet.

* Uge 2

Brugeren bør tage den sidst glemte tablet, så snart hun husker det, selv hvis dette betyder indtagelse af to tabletter på samme tid. Derefter fortsætter hun med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Såfremt kvinden har taget tabletterne korrekt i de 7 foregående dage før den første glemte tablet, er det ikke nødvendigt at tage ekstra præventive forholdsregler. Men hvis hun har glemt mere end 1 tablet, bør kvinden rådes til at bruge ekstra prævention i 7 dage.

* Uge 3

Risikoen for reduceret pålidelighed er overhængende på grund af den forestående 7-dages tabletfrie pause. Men ved justering af tidsplanen for tabletindtagelse kan reduceret prævention stadig forhindres. Ved at følge en af følgende to muligheder, er der derfor ingen grund til at anvende ekstra prævention, forudsat at kvinden har taget alle tabletter korrekt i de 7 dage forud for den glemte tablet. Hvis dette ikke er tilfældet, bør hun følge den første af disse to muligheder og bruge en anden præventionsmetode samtidigt i de næste 7 dage.

1. Kvinden bør tage den sidst glemte tablet, så snart hun husker det, selv hvis dette betyder indtagelse af to tabletter på samme tid. De resterende tabletter tages derefter på sædvanligt tidspunkt. Den næste pakning skal påbegyndes, så snart den aktuelle pakning er færdig, dvs. ingen pause mellem de to pakninger. Kvinden forventes ikke at få menstruationsblødning før slutningen af anden pakning, men hun kan opleve pletblødning eller gennembrudsblødning i dagene med tabletindtagelse.
2. Kvinden kan også tilrådes at standse indtagelse af tabletter fra den aktuelle pakning. I det tilfælde bør hun tage en tabletfri pause på op til 7 dage, inklusive dagene med glemte tabletter, og starte på en helt ny pakning.

Hvis kvinden glemte tabletter, og derefter ikke fik sin blødning inden for den første tabletfrie periode, bør man overveje muligheden for graviditet.

**Forholdsregler i tilfælde af gastrointestinale forstyrrelser**

I tilfælde af svære gastrointestinale forstyrrelser (f.eks. opkastning og diarré), kan absorptionen være ufuldstændig, og der bør tages yderligere svangerskabsforebyggende forholdsregler. Hvis der forekommer opkastning inden for 3‑4 timer efter tabletindtagelse, bør der indtages en ny tablet hurtigst muligt. Hvis der går mere end 12 timer, gælder samme forholdsregler som med glemte tabletter, beskrevet i dette afsnit (pkt. 4.2 ”Administration ved glemte tabletter”). Hvis kvinden ikke ønsker at ændre sin sædvanlige tabletindtagelsesplan, bliver hun nødt til at tage de(n) ekstra tablet(ter) fra en anden blisterpakning.

**Udskydelse af blødningen**

For at udsætte en menstruation, skal kvinden fortsætte med en ny pakning med Yana uden nogen tabletfri pause. Udskydelsen kan fortsættes så længe det ønskes, indtil slutningen af den anden pakning. I løbet af forlængelsesperioden kan kvinden opleve gennembrudsblødning eller pletblødning. Den regelmæssige indtagelse af Yana genoptages efter den sædvanlige tabletfrie pause på 7 dage.

For at ændre menstruationsdagen til en anden dag i ugen end den, hun plejer med sit nuværende skema, kan kvinden rådes til at forkorte den tabletfrie pause med det antal dage, hun ønsker. Jo kortere pausen er, jo højere er risikoen for, at hun ikke får menstruation og kan opleve gennembrudsblødning og pletblødning i løbet af indtagelse af den næste pakning (ligesom at forsinke en menstruation).

**Yderligere oplysninger om specielle populationer**

*Børn og unge*

Yana er kun indikeret efter menarche.

*Ældre patienter*

Ikke relevant. Yana er ikke indikeret efter menopause.

*Patienter med nedsat leverfunkton*

Yana er kontraindiceret hos kvinder med alvorlige leversygdomme (se pkt. 4.3).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Yana er ikke specifikt undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Tilgængelige data antyder ikke en ændring i behandlingen i denne patientpopulation.

**4.3 Kontraindikationer**

Kombinerede hormonelle præventionsmidler bør ikke anvendes under følgende forhold.

Hvis nogen af disse omstændigheder opstår for første gang under brugen af præventionsmidlet, bør lægemidlet standses øjeblikkeligt.

* Tilstedeværelse eller risiko for venøs tromboemboli (VTE)
  + Venøs tromboemboli - aktuel VTE (på antikoagulantia) eller anamnese (f.eks. dyb venetrombose [DVT] eller lungeemboli [PE])
  + Kendt arvelig eller erhvervet disposition for Venøs tromboemboli , såsom APC‑resistens (herunder faktor V Leiden), mangel på antithrombin-III, protein C eller protein S
  + Større operation med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4)
  + Høj risiko for VTE grundet tilstedeværelsen af flere risikofaktorer (se pkt. 4.4).
* Tilstedeværelse eller risiko for arteriel tromboemboli (ATE)
  + Arteriel tromboemboli - aktuel arteriel tromboemboli , anamnese med arteriel tromboemboli (f.eks. myokardieinfarkt) eller prodromal tilstand (f.eks. angina pectoris).
  + Cerebrovaskulær sygdom - aktuelt slagtilfælde, anamnese med hjerteanfald eller prodromal tilstand (f.eks. forbigående iskæmisk anfald)
  + Kendt arvelig eller erhvervet disposition for arteriel tromboemboli, såsom hyperhomocysteinæmi og antiphospholipid-antistoffer (anticaridolipin-antistoffer, lupusantikoagulant)
  + Anamnese med migræne og fokale neurologiske symptomer
  + Høj risiko for arteriel tromboemboli grundet flere risikofaktorer (se pkt. 4.4), eller tilstedeværelsen af én alvorlig risikofaktor såsom:
    - * diabetes mellitus med vaskulære symptomer
      * svær hypertension
      * svær dyslipoproteinæmi
* Pancreatitis, eller disponeret herfor, hvis forbundet med alvorlig hypertriglyceridæmi
* Tilstedeværelse af eller anamnese med alvorlig leversygdom, så længe leverfunktionsværdierne ikke er vendt tilbage til det normale.
* Tilstedeværelse eller anamnese med levertumorer (benigne eller maligne).
* Kendt eller mistænkt kønshormonpåvirket maligniteter (f.eks. af genitalierne eller brystet).
* Ikke-diagnosticeret vaginal blødning
* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1

Yana er kontraindiceret ved samtidig brug med lægemidler, der indeholder ombitasvir/paritaprevir ritonavir og dasabuvir eller lægemidler, som indeholder glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**Advarsler**

Hvis nogen af nedenstående forhold eller risikofaktorer er til stede, bør Yanas egnethed drøftes med kvinden.

I tilfælde af forværring eller første forekomst af nogen af disse tilstande eller risikofaktorer, bør kvinden tilrådes at kontakte sin læge for at afgøre, om brugen af Yana bør standses.

I tilfælde af mistanke om eller bekræftet VTE eller ATE bør brugen af p-piller seponeres. I tilfælde af at antikoagulantbehandling startes, bør passende alternativ prævention initieres på grund af teratogenicitet ved antikoagulantbehandling (coumariner).

* Kredsløbssygdomme

**Risiko for venøs tromboemboli (VTE)**

Brugen af ethvert kombineret hormonelt præventionsmiddel øger risikoen for venøs tromboemboli (VTE) sammenlignet med ingen brug. **Lægemidler, der indeholder levonorgestrel, norgestimat eller norethisteron er forbundet med den laveste risiko for VTE. Andre produkter som Yana kan have op til 1,6 gange dette risikoniveau.** **Beslutningen om at anvende andre midler end det med den laveste risiko for VTE, bør kun træffes efter en samtale med kvinden for at sikre, hun er klar over risikoen for VTE med kombinerede hormonelle præventionsmidler, hvordan hendes nuværende risikofaktorer påvirker denne risiko, og at hendes risiko for VTE er højest i det første års anvendelse. Der er også tegn på, at risikoen øges, når et kombineret hormonelt præventionsmiddel genstartes efter en pause på 4 uger eller mere**.

Hos kvinder, der ikke bruger kombinerede hormonelle præventionsmidler og ikke er gravide, udvikler 2 ud af 10.000 VTE over en periode på et år. Risikoen kan dog være meget højere hos den enkelte kvinde, afhængigt af hendes underliggende risikofaktorer (se herunder).

Epidemiologiske forsøg hos kvinder, der bruger lavdosis (< 50 μg ethinylestradiol p-piller har vist, at mellem ca. 6 til 12 ud af 10.000 kvinder vil udvikle VTE over et år.

Det anslås, at ca. 61 ud af 10.000 kvinder, der bruger levonorgestrel-holdige p-piller, vil udvikle en VTE over et år.

Det anslås2, at ud af 10.000 kvinder, der bruger p-piller indeholdende dienogest og ethinyløstradiol, vil mellem 8 og 11 kvinder udvikle en VTE over et år.

Dette antal VTE pr. år er færre end det antal, der forventes hos kvinder under graviditeten eller i perioden efter fødslen.

VTE kan i 1-2 % af tilfældene være dødelig.

Antal VTE-tilfælde pr. 10.000 kvinder på et år



1 Midtpunkt i området 5-7 pr. 10.000 WY, baseret på en relativ risiko for CHC'er indeholdende levonorgestrel versus *ikke-brug* på ca. 2,3 til 3,6

2 Data fra en metaanalyse estimerer, at VTE-risikoen hos Yana-brugere er lidt højere sammenlignet med brugere af p-piller indeholdende levonorgestrel (Hazard Ratio på 1,57 med risikoen fra 1,07 til 2,30)

Der er yderst sjældent indberettet forekomst af trombose i andre blodkar, såsom hepatiske, mesenteriale, renale eller retinale vener og arterier hos p-pillebrugere.

**Risikofaktorer for VTE**

Risikoen for venøse tromboemboliske komplikationer hos p-pillebrugere kan stige betydeligt for kvinder med yderligere risikofaktorer, især hvis der er adskillige af disse (se tabel).

Yana er kontraindiceret, hvis en kvinde har multiple risikofaktorer, som giver hende høj risiko for venøs trombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinde har mere end én risikofaktor, er det muligt, at risikostigningen er større end summen af de enkelte faktorer - i dette tilfælde bør hendes samlede risiko for VTE tages i betragtning. Hvis balancen mellem fordele og risici anses for at være negativ, bør der ikke ordineres p-piller (se pkt. 4.3).

**Tabel: Risikofaktorer for VTE**

|  |  |
| --- | --- |
| **Risikofaktor** | **Bemærkning** |
| Obesitet (body mass index over  30 kg/m2) | Risiko stiger væsentligt sammen med stigning i BMI.  Det er særlig vigtigt at tænke på, om der også er andre risikofaktorer til stede. |
| Langvarig immobilisering, større operationer, operation i ben eller bækken, neurokirurgi eller væsentlige traumer.  Bemærk: Midlertidig immobilisering, såsom flyrejser på over 4 timer, kan også udgøre en risikofaktor for VTE, især hos kvinder med andre risikofaktorer. | I sådanne situationer er det tilrådeligt at stoppe brugen af plaster/pille/ring (i tilfælde af elektiv kirurgi mindst fire uger i forvejen) og ingen genoptagelse før to uger efter fuldstændig genmobilisering. Der bør anvendes en anden svangerskabsforebyggende metode for at undgå utilsigtet graviditet.  Der bør overvejes antitrombotisk behandling, hvis Yana ikke allerede er standset. |
| Positiv familiær disposition (arteriel tromboemboli hos søskende eller forældre, især i relativ tidlig alder, dvs. under 50 år). | Hvis der er mistanke om en arvelig disposition, bør kvinden henvises til en specialist, før hun beslutter sig for at bruge p-piller. |
| Andre medicinske tilstande, der sættes i forbindelse med VTE | Cancer, systemisk lupus erythematosus, hæmolytisk uræmisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsygdom (Crohns sygdom eller ulcerøs colitis) og seglcelleanæmi. |
| Stigende med alder | Især over 35 år |

Der er ingen konsensus om den mulige rolle af åreknuder og overfladisk tromboflebitis i opståen eller progression af venøs trombose.

Den øgede risiko for tromboemboli under graviditet, og især barselsperioden på 6 uger, skal tages i betragtning (for information om "Graviditet og amning" se pkt. 4.6, se også graf over risiko for VTE)

**Symptomer på VTE (dyb venetrombose og lungeemboli)**

I tilfælde af symptomer bør kvinder tilrådes at søge øjeblikkelig lægebehandling og informere sundhedspersonalet om, at hun tager p-piller.

Symptomer på dyb venetrombose (DVT) kan omfatte:

- ensidig hævelse af ben og/eller fod eller langs en vene i benet

- smerter eller ømhed i benet, som kun kan mærkes, når hun står eller

går

- øget varmefølelse i det berørte ben, huden på benet er rød eller misfarvet.

Symptomer på lungeemboli (PE) kan omfatte:

- pludselig opstået, uforklarlig åndenød eller hurtig vejrtrækning

- pludselig hoste, som kan være forbundet med hæmoptyse

- skærende smerte i brystet

- stærk følelse af ørhed eller svimmelhed

- hurtig eller uregelmæssig hjerterytme

Nogle af disse symptomer (f.eks. "åndenød" og "hoste") er ukonkrete og kan misfortolkes som mere almindelig eller mindre alvorlige hændelser (f.eks. luftvejsinfektion).

Andre tegn på vaskulær okklusion kan omfatte: pludselige smerter, hævelse og svag blålig misfarvning af en ekstremitet.

Hvis okklusionen forekommer i øjet, kan symptomer spænde fra smertefri sløring af synet til udvikling af synstab. Nogle gange kan synstab opstå næsten øjeblikkeligt.

**Risiko for arteriel tromboemboli (ATE)**

Epidemiologiske studier har forbundet anvendelsen af p-piller med øget risiko for arteriel tromboemboli (myokardieinfarkt), eller for cerebrovaskulære anfald (f.eks. forbigående iskæmisk anfald, slagtilfælde). Arterielle tromboemboliske hændelser kan være dødelige.

**Risikofaktorer for VTE**

Risikoen for arterielle tromboemboliske komplikationer eller for en cerebrovaskulær hændelse hos p-pillebrugere stiger hos kvinder med visse risikofaktorer (se tabel). Yana er kontraindiceret, hvis en kvinde har én eller flere risikofaktorer for ATE, som giver hende høj risiko for arteriel trombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinde har mere end én risikofaktor, er det muligt, at risikostigningen er større end summen af de enkelte faktorer - i dette tilfælde bør hendes samlede risiko tages i betragtning. Hvis balancen mellem fordele og risici anses for at være negativ, bør der ikke ordineres p-piller (se pkt. 4.3).

**Tabel: Risikofaktorer for ATE**

|  |  |
| --- | --- |
| **Risikofaktor** | **Bemærkning** |
| Stigende med alder | Især over 35 år |
| Rygning | Kvinder bør rådes til at undlade rygning, hvis de ønsker at anvende p-piller. Kvinder over 35 år, der fortsætter med at ryge, bør kraftigt anbefales at bruge en anden præventionsmetode. |
| Hypertension |  |
| Obesitet (body mass index over  30 kg/m2) | Risiko stiger væsentligt som BMI stiger.  Særlig vigtigt hos kvinder med yderligere risikofaktorer |
| Positiv familiær disposition (arteriel tromboemboli hos søskende eller forældre, især i relativt tidlig alder, dvs. under 50 år). | Hvis der er mistanke om arvelig disposition, bør kvinden henvises til en specialist, før hun beslutter sig for at bruge p-piller |
| Migræne | En stigning i frekvens eller sværhedsgrad af migræne under brugen af p-piller (som kan være prodromal for en cerebrovaskulær hændelse) kan give årsag til øjeblikkeligt ophør. |
| Andre medicinske tilstande, der er forbundet med utilsigtede vaskulære hændelser | Diabetes mellitus, hyperhomocysteinæmi, valvulær hjertesygdom og atrieflimren, dyslipoproteinæmi og systemisk lupus erythematosus. |

**Symptomer på ATE**

I tilfælde af symptomer bør kvinder tilrådes at søge øjeblikkelig lægebehandling og informere sundhedspersonalet om, at hun tager p-piller.

Symptomer på en hjerneblødning kan omfatte:

- pludselig følelsesløshed eller svaghed i ansigt, arm eller ben, især i den ene side af kroppen

- pludseligt besvær med at gå, svimmelhed, tab af balance eller koordination

- pludselig forvirring, besvær med at tale eller forstå

- pludselige problemer med at se med det ene eller begge øjne

- pludselig, alvorlig eller langvarig hovedpine uden kendt årsag

- tab af bevidsthed eller besvimelse med eller uden krampeanfald

Midlertidige symptomer kan tyde på et forbigående iskæmisk anfald (TIA).

Symptomer på myokardieinfarkt (MI) kan omfatte:

- smerter, ubehag, trykken, følelse af tyngde, klemmen eller oppustethed i brystet, armen, eller under brystbenet

- ubehag, der udstråler til ryg, kæbe, hals, arm eller mave

- følelse af at være oppustet, forstoppet eller kvælningsfornemmelse

- svedetur, kvalme, opkastning eller svimmelhed

- ekstrem svaghed, angst eller åndenød

- hurtig eller uregelmæssig hjerterytme.

* **Tumorer**

Der er indberettet øget risiko for livmoderhalskræft hos langtidsbrugere af p-piller i visse epidemiologiske studier, men der er stadig uenighed om, i hvilken udstrækning dette fund kan henføres til forstyrrende virkninger af seksuel adfærd og andre faktorer, såsom human papillomavirus (HPV).

En meta-analyse fra 54 epidemiologiske undersøgelser, at der ses en let øget relativ risiko (RR = 1,24) for at få diagnosticeret brystkræft hos kvinder, som bruger p-piller. I løbet af 10 år efter ophør af brug af p-piller vender denne øgede risiko gradvis tilbage til den aldersrelaterede baggrundsrisiko. Eftersom brystcancer er sjældent hos kvinder under 40 år, er det ekstra antal brystcancerdiagnoser hos nuværende og tidligere p-pillebrugere lille i forhold til den samlede risiko for brystcancer.

I sjældne tilfælde er der indberettet benigne levertumorer og endnu sjældnere maligne levertumorer hos brugere af p-piller. I isolerede tilfælde har disse tumorer medført livstruende intra-abdominale blødninger. Muligheden for en levertumor bør overvejes som differentialdiagnose, når alvorlige smerter i øvre abdomen, forstørret lever eller tegn på intraabdominal blødning opstår hos kvinder, der tager p-piller.

Maligniteter kan være livstruende eller kan få fatale følger.

* **Andre forhold**

Kvinder med hypertriglyceridæmi, eller familiær disposition herfor, kan have øget risiko for pancreatitis, når de bruger p-piller.

Skønt små stigninger i blodtrykket er indberettet af mange kvinder, der tager p-piller, er klinisk relevante stigninger dog sjældne. Men hvis en vedvarende klinisk signifikant hypertension udvikles under brug af p-piller, er det klogt af lægen at standse p-pillerne og behandle hypertensionen. Hvor det skønnes hensigtsmæssigt, kan p-pillerne genoptages, hvis der kan opnås normotensive værdier ved antihypertensiv behandling. Hvis der allerede eksisterer hypertension under brugen af p-piller, og konstant forhøjede blodtryksværdier eller en signifikant stigning i blodtrykket ikke responderer tilstrækkeligt på antihypertensiv behandling, skal man standse anvendelse af p-pillerne.

Følgende betingelser er blevet indberettet som forekommende eller forværres ved både graviditet og brug af p-piller, uden at en forbindelse med p-pillebruget kan påvises: Gulsot og/eller pruritus i forbindelse med kolestase, galdesten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hæmolytisk uræmisk syndrom, sanktvejtsdans, herpes gestationis, otosklerose-relateret nedsat hørelse.

Eksogene østrogener kan inducere eller forværre symptomer på hereditært og erhvervet angioødem.

Akutte eller kroniske forstyrrelser i leverfunktionen kan nødvendiggøre ophør af p-pillebrug, indtil leverfunktionsværdierne vender tilbage til normalt. Tilbagevendende forekomst af kolestatisk gulsot og/eller kolestase-relateret pruritus, som tidligere forekom under graviditet eller under tidligere brug af kønshormoner, nødvendiggør ophør af p-piller.

Skønt p-piller kan have en vis indvirkning på den perifere insulinresistens og glukosetolerance, er der ingen evidens for behovet for at ændre det terapeutiske regime hos diabetikere, der tager lavdosis p-piller (indeholdende < 0,05 mg ethinylestradiol). Kvindelige diabetikere bør dog overvåges nøje, især i den tidlige fase af indtagelse af p-piller.

Forværring af epilepsi, Crohns sygdom og ulcerativ colitis er også indberettet under anvendelse af p-piller.

Chloasma kan forekomme i sjældne tilfælde, især hos kvinder med chloasma gravidarum-anamnese. Kvinder med tendens til chloasma bør undgå at udsætte sig for sollys eller ultraviolet stråling under p-pillebrug.

Nedtrykthed og depression er velkendte bivirkninger ved hormonelle præventionsmidler (se pkt. 4.8). Depression kan være alvorligt og er en velkendt risikofaktor for selvmordsadfærd og selvmord. Kvinder bør rådes til at kontakte deres læge, hvis de oplever humørsvingninger og depressive symptomer, herunder kort tid efter behandlingsstart.

Lægeundersøgelse/konsultation

Før start eller genoptagelse på Yana, bør der ses på kvindens fulde sygehistorie (inklusive familiens historie) og graviditet skal kunne udelukkes. Der bør måles blodtryk og foretages lægeundersøgelse i lyset af kontraindikationerne (se pkt. 4.3) og advarsler (se pkt. 4.4). Det er vigtigt at gøre kvinden opmærksom på informationen om venøs og arteriel trombose, herunder risikoen ved Yana sammenlignet med andre p-piller, symptomerne på VTE og ATE, de kendte risikofaktorer, og hvad man skal gøre ved mistanke om trombose.

Kvinden bør også anvises til omhyggeligt at læse indlægssedlen og overholde de givne råd. Undersøgelsernes hyppighed og natur bør baseres på de etablerede retningslinjer og tilpasset den enkelte kvinde.

Kvinder bør informeres om, at hormonelle præventionsmidler ikke beskytter mod hiv-infektioner (AIDS) og andre seksuelt overførte sygdomme.

**Nedsat virkning**

P-pillernes virkning kan være nedsat f.eks. i tilfælde af glemte tabletter (se pkt. 4.2), gastrointestinale forstyrrelser (se pkt. 4.2) eller anden samtidig administreret medicin (se pkt. 4.5).

**Reduceret cykluskontrol**

Som med alle p-piller, kan uregelmæssig blødning (pletblødning og gennembrudsblødning) forekomme, især i de første måneder af anvendelsen. Derfor er vurderingen af enhver uregelmæssig blødning kun meningsfuld efter et tilpasningsinterval på omkring tre cyklusser.

Hvis uregelmæssig menstruation fortsætter eller optræder efter tidligere regelmæssige cyklusser, bør ikke-hormonelle årsager overvejes med passende diagnostiske forholdsregler for at udelukke malignitet eller graviditet. Disse kan omfatte udskrabning.

Hos visse kvinder forekommer den ’falske menstruation’ ikke under den tabletfrie periode. Hvis p-pillerne er blev taget i henhold til anvisningerne som beskrevet i pkt. 4.2, er det usandsynligt, at kvinden er gravid. Men hvis p-pillerne ikke er taget i henhold til disse anvisninger forud for den første udeblevne menstruationsblødning, eller hvis to menstruationer udebliver, bør muligheden for graviditet først udelukkes, før p-piller fortsættes.

*Advarsel om hjælpestof*

Yana indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Bemærk: Produktinformationen for anden samtidig administreret medicin bør læses for at identificere potentielle interaktioner.

**Virkninger af andre lægemidler på Yana.**

Der kan forekomme interaktioner med lægemidler, som inducerer mikrosomale enzymer, der kan resultere i forhøjet clearance af kønshormoner, og som kan medføre gennembrudsblødning og/eller præventionssvigt.

**Behandling**

Der kan allerede iagttages enzyminduktion efter nogle få dages behandling. Maksimal enzyminduktion ses generelt inden for få uger. Efter ophør af behandlingen kan enzyminduktion vare i ca. 4 uger.

Kortsigtet behandling

Kvinder i behandling med enzyminducerende lægemidler, bør midlertidigt benytte en barrieremetode eller en anden præventionsmetode i tillæg til p-pillerne. Barrieremetoden skal anvendes i hele forløbet med den samtidige medicinske behandling og i 28 dage efter seponering. Hvis medicinsk behandling fortsætter efter slutningen af tabletterne i p-pille-pakningen, skal den næste p-pille-pakning startes med det samme uden den sædvanlige tabletfri periode.

Langsigtet behandling

Hos kvinder i langtidsbehandling med hepatiske enzym-inducerende aktive stoffer, anbefales en anden pålidelig, ikke-hormonel præventionsmetode.

*Stoffer, der øger clearance af p-piller (formindsker p-pillernes virkning ved enzym-induktion) er f.eks.:*

Barbiturater, carbamazepin, phenytoin, primidon, rifampicin, og muligvis også felbamat, griseofulvin, oxcarbazepin, topiramat og produkter, der indeholder naturmedicinen perikon (*hypericum perforatum*).

*Stoffer med variable virkninger på clearance af p-piller*

Ved samtidig indtagelse af p-piller, kan mange kombinationer af hiv/HCV-proteasehæmmere og non-nukleosid reverse transcriptase-hæmmere øge eller mindske plasmakoncentrationen af østrogen eller progestin. Netto-effekten af disse ændringer kan i visse tilfælde være klinisk relevante.

Derfor bør produktinformationen om samtidig hiv/HCV-medicin gennemlæses for at identificere potentielle interaktioner og eventuelle relaterede henstillinger. I tvivlstilfælde bør kvinder på proteasehæmmere eller ikke-nukleosid RT-hæmmere anvende en supplerende barrierepræventionsmetode.

*Stoffer, der nedsætter clearance af p-piller (enzym-hæmmere):*

Den kliniske relevans af potentielle interaktioner med enzym-hæmmere er endnu ukendt.

Samtidig administration af stærke CYP3A4-hæmmere kan øge plasmakoncentration af østrogen eller af progestin eller af begge.

Doser af Etoricoxib fra 60 til 120 mg/dag har vist at øge plasmakoncentrationen af ethinylestradiol med henholdsvis 1,4 til 1,6 gange, især ved samtidig administration af et kombineret hormonelt præventionsmiddel der indeholder 0,035 mg ethinylestradiol.

**Indvirkning af Yana på andre lægemidler**

P-piller kan påvirke omsætningen af visse andre aktive stoffer. Derfor kan plasma- og vævskoncentrationer enten stige (f.eks. cyclosporin) eller falde (f.eks. lamotrigin).

Baseret på in vitro data er det dog usandsynligt, at dienogest hæmmer CYP‑enzymer, når det anvendes i terapeutiske doser.

Kliniske data antyder, at ethinylestradiol hæmmer clearance af CYP1A2‑substrater, hvilket fører til en svag (f.eks. theophyllin) eller moderat (f.eks. tizanidin) stigning i deres plasmakoncentration.

Farmakodynamiske interaktioner

I forbindelse med kliniske studier med patienter, der blev behandlet for hepatitis C-virusinfektioner (HCV) med lægemidler, der indeholdt ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uden ribavirin, forekom transaminaseforhøjelser (ALAT), der var mere end 5 gange over den øvre normalgrænse (ULN), signifikant hyppigere hos kvinder, der bruger ethinylestradiol-holdige medicin såsom kombinerede hormonelle præventionsmidler (CHC'er). Der blev desuden hos patienter, der blev behandlet med glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir også set ALAT-forhøjelser hos kvinder, der brugte ethinylestradiolholdige lægemidler såsom CHC'er (se pkt. 4.3).

Derfor skal brugere af Yana skifte til en alternativ præventionsmetode (f.eks. kontraception der kun indeholder gestagen, eller ikke-hormonelle metoder), inded de begynder med disse lægemiddelkombinationregimer. Brugen af Yana kan genoptages 2 uger efter afslutning af disse lægemiddelkombinationregimer.

**Andre former for interaktion**

Laboratorietests

Brugen af kontraceptive steroider kan have indvirkning på resultaterne af visse laboratorie­prøver, herunder biokemiske parametre for leverfunktion, skjoldbruskkirtel, binyrefunktion og nyrefunktion, plasmaniveauer for (bærende) proteiner f.eks. kortikosteroid-bindende globulin og lipid/lipoprotein fraktioner, parametre for kulhydratstofskiftet og parametre for koagulation og fibrinolyse. Ændringer forbliver sædvanligvis inden for det normale område af laboratorieværdier.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

**Graviditet**

Yana er ikke indiceret under graviditet.

Hvis graviditet opstår under anvendelse af Yana, skal produktet straks seponeres. Omfattende epidemiologiske studier har hverken vist øget risiko for fødselsdefekter hos småbørn født af kvinder, der tog p-piller før graviditeten eller nogen teratogen virkning, hvis der uforvarende blev taget p-piller under graviditet.

Den øgede risiko for VTE i perioden efter fødslen bør tages i betragtning, når behandling med Yana genoptages (se pkt. 4.2 og 4.4)

Dyreforsøg har vist bivirkninger under drægtighed og diegivning (se pkt. 5.3). Baseret på disse data fra dyr, kan bivirkninger, der skyldes de aktive stoffers hormonale aktivitet, ikke udelukkes. Men den almindelige erfaring med p-piller under graviditet har ikke givet evidens af bivirkninger hos mennesker.

**Amning**

Amning kan påvirkes af p-piller, da disse kan reducere mængden og ændre på sammensætningen af den modermælk som produceres. Der kan blive udskilt små mængder af kontraceptive steroider og/eller deres metabolitter i modermælken under anvendelse af p-piller. Sådanne mængder kan påvirke barnet. Derfor bør Yana ikke anvendes, indtil barnet er fuldstændig fravænnet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Yana påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Hyppigheden af bivirkninger rapporteret i kliniske studier (n = 4942) med dienogest / ethinylestradiol som p-piller er grupperet i nedenstående tabel. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne præsenteret efter faldende alvorlighed. Frekvenser er defineret som almindelige (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelige (≥ 1 / 1.000 til < 1/100) og sjældne (≥ 1 / 10.000 til < 1 / 1.000). Yderligere bivirkninger, der kun er identificeret under overvågning efter markedsføring, og for hvilke en frekvens ikke kunne estimeres, er angivet under "ikke kendt".

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Organklasser** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt** |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  | Vaginitis/vulvovagi­nitis vaginal candidiasis eller vulvovaginal svampeinfektioner | Salpingo-oophoritis, urinvejsinfektioner, cystitis, mastitis, cervicitis, svampeinfektioner, candidiasis, læbeherpes, influenza, bronkitis, sinusitis, infektioner i de øvre luftveje, virusinfektioner |  |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) |  |  | Fibroma uteri, brystlipom |  |
| Blod og lymfesystem |  |  | Anæmi |  |
| Immunsystemet |  |  | Overfølsomhed | Forværring af symptomer på hereditært og erhvervet angioødem |
| Det endokrine system |  |  | Virilisme |  |
| Metabolisme og ernæring |  | Nedsat appetit | Anoreksi |  |
| Psykiske forstyrrelser |  | Nedtrykthed | Depression, sindslidelser, søvnløshed, søvnforstyrrelser, aggression | Humørsvingninger, nedsat libido, øget libido |
| Nervesystemet | Hovedpine | Migræne, svimmelhed | Iskæmisk slagtilfælde, cerebrovaskulære lidelser, dystoni |  |
| Øjne |  |  | Tørre øjne, øjenirritation, oscillopsi, forringelse af synet | Intolerance over for kontaktlinser |
| Øre og labyrint |  |  | Pludseligt høretab, tinnitus, svimmelhed, forringelse af hørelsen |  |
| Hjerte |  |  | Kardiovaskulære lidelser, takykardi1 |  |
| Vaskulære sygdomme |  | Hypertension, hypotension | venøs tromboemboli (VTE),  Arteriel tromboemboli (ATE),  Lungeemboli,  Tromboflebitis,  diastolisk hypertension,  ortostatisk dysregulering,  hedeture,  åreknuder,  venøse lidelser,  venesmerter, |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  | Astma, hyperventilation |  |
| Mave-tarmkanalen |  | Mavesmerter2, kvalme, opkastning, diarré | Gastritis, enteritis, dyspepsi |  |
| Hud og subkutane væv |  | Acne, alopeci, udslæt3, pruritus4 | Allergisk dermatitis, atopisk dermatitis/neurodermatitis, eksem, psoriasis, hyperhidrosis, chloasma, pigmenteringslidelse/ hyperpigmentering, seborrhoea, skæl, hirsutisme, hudlæsioner, hudreaktioner, appelsinhud, spider naevus | Nældefeber, erythema nodosum, erythema multiform |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  | Rygsmerter, muskuloskeletale smerter, myalgi, smerter i ekstremiteterne |  |
| Det reproduktive system og mammae | Brystsmerter5 | Uregelmæssig menstruationsblød­ning6, intermenstrual blødning7  Brystforstørrelse8, brystødem, dysmenoré, udflåd, æggestokkecyster, bækkensmerter. | Cervikal dysplasi, adnexa livmodercyster, adnexa uteri-smerter, brystcyste, fibrocystisk brystsygdom, dyspareuni, galaktorré, menstruations-forstyrrelser. | Brystsekret |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  | Udmattelse9 | Brystsmerter,  perifert ødem, influenzalignende symptomer, inflammation, feber, irritabilitet | Væskeophobning |
| Undersøgelser |  | Vægtændringer10 | Forhøjet triglycerider i blodet, hyperkolesterolæmi |  |
| Medfødte familiære og genetiske sygdomme |  |  | Tegn på symptomfri bryst accessoria |  |

1 Herunder øget hjertefrekvens

2 Herunder smerter i den øvre og nedre del af maven, mavesmerter, flatulens

3 Herunder makulært udslæt

4 Herunder generaliseret pruritus

5 Herunder brystubehag og brystømhed

6 Herunder menorragi, hypomenorrhea, oligomenorré og amenoré

7 Bestående af vaginal blødning og metroragi

8 Herunder brysthævelse/hævelse

9 Herunder asteni og utilpashed

10 Herunder vægtøgning, vægttab og udsving

Der er angivet den mest relevante MedDRA term til beskrivelse af bivirkninger i tabellen. Synonymer eller relaterede tilstande er ikke anført, men bør også tages i betragtning.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Følgende alvorlige bivirkninger er indberettet af kvinder, der bruger p-piller, som redegjort i pkt. 4.4 “Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen”:

En øget risiko for arterielle og venøse trombotiske og tromboemboliske hændelser, herunder myokardieinfarkt, slagtilfælde, forbigående iskæmiske anfald, venøs trombose og lungeemboli er blevet observeret hos kvinder, der bruger p-piller, som er beskrevet mere detaljeret i afsnit 4.4

*Tumorer*

Hyppigheden af brystcancer-diagnoser er let øget blandt p-pillebrugere. Da brystcancer er sjælden hos kvinder under 40 år, er det forhøjede antal lille i forhold til den generelle risiko for brystcancer. Evt. kausal sammenhæng med p-piller er ukendt. For yderligere oplysninger henvises til pkt. 4.3 og 4.4.

• Levertumorer (godartede og ondartede)

• Livmoderhalskræft

*Andre* forhold

• Kvinder med hypertriglyceridæmi (øget risiko for pancreatitis under brug af p-piller)

• Forhøjet blodtryk

• Forekomst eller forværring af tilstande, hvor evt. sammenhæng med p-pillebrug ikke er afgjort: Gulsot og/eller pruritus i forbindelse med kolestase, galdestensdannelse, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hæmolytisk uræmisk syndrom, sanktvejtsdans, svangerskabsherpes, otosklerose-relateret høretab

• Eksogene østrogener kan inducere eller forværre symptomer på hereditært og erhvervet angioødem.

• Forstyrrelser af leverfunktionen

Ændringer i glukosetolerance eller påvirkning af perifere insulinresistens

• Crohns sygdom, ulcerativ colitis

• Chloasma.

*Interaktioner*

Gennembrudsblødning og/eller kontraceptivt svigt kan skyldes interaktioner mellem andre lægemidler (enzym-induktorer) og p-piller (se pkt. 4.5).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Akut oral toksicitet med ethinylestradiol og dienogest er meget lav. Hvis for eksempel et barn tager flere Yana-tabletter på samme tid, er det usandsynligt, at der opstår toksiske symptomer.

Symptomer, der kan forekomme i sådanne tilfælde er kvalme, opkastning og hos unge piger en mindre vaginalblødning. Specifik behandling er normalt ikke påkrævet. Der kan evt. ydes støttebehandling.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Progestogener og østrogener, faste kombinationer, dienogest og ethinylestradiol. ATC-kode: G 03 AA 16.

Alle hormonelle præventionsmetoder har en meget lav fejlrate, hvis de tages i henhold til instruktionerne. Fejlraten kan være højere, hvis de ikke tages i henhold til instruktionerne (f.eks. ved glemte tabletter).

I kliniske studier med Yana blev følgende Pearl-indeks beregnet:

Ikke-justeret *Pearl Index*: 0,454 (øvre 95 % konfidensgrænse: 0,701)

Justeret *Pearl Index*: 0,182 (øvre 95 % konfidensgrænse: 0,358).

Yana er et kombineret oralt svangerskabsforebyggende middel med ethinylestradiol og gestagenet dienogest.

Den svangerskabsforebyggende effekt af Yana er baseret på interaktionen af forskellige faktorer, hvoraf den vigtigste er hæmning af ovulationen og ændringer i den cervikale slim.

Dienogest er et nortestosteronderivat, med en *in vitro* affinitet for gestagenreceptoren, som er 10-30 gange mindre end i andre syntetiske gestagener. *In vivo* data fra dyr har vist kraftig gestogen- og antiandrogenaktivitet. Dienogest har ingen væsentlig androgen-, mineralkortikoid- eller glukokortikoidaktivitet *in vivo.*

Dosis af dienogest alene for inhibering af æggeløsning blev bestemt til at være 1 mg/dag.

Ved anvendelse af højdoserede p-piller (0,05 mg ethinylestradiol), reduceres risikoen for endometrie-og ovariecancer. Om dette også gælder for lavdoserede p‑piller er endnu ikke fastslået.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

*Ethinylestradiol*

*Absorption*

Oralt administreret ethinylestradiol bliver hurtigt og fuldstændigt absorberet. Højeste serumkoncentrationer på omkring 67 pg/ml opnås inden for 1,5 til 4 timer. Under absorption og første leverpassage, bliver ethinylestradiol stærkt metaboliseret, hvilket resulterer i en gennemsnitlig oral biotilgængelighed på omkring 44%.

*Fordeling*

Ethinylestradiol er meget, men ikke-specifikt bundet til serumalbumin (ca. 98%), og inducerer en stigning i serumkoncentrationen af SHBG. Der er fastsat en angivelig fordelingsvolumen på omkring 2,8 ‑ 8,6 l/kg.

*Biotransformation*

Ethinylestradiol er underlagt præsystemisk konjugation i både tyndtarmens slimhinde og i leveren. Ethinylestradiol omsættes primært ved aromatisk hydroxylering, men en bred vifte af hydroxylerede og methylerede metabolitter dannes, og disse er til stede som frie metabolitter og som konjugater med glukuronider og sulfat. Clearance‑raten er opgjort til omkring 2,3 ‑ 7 ml/min/kg.

*Elimination*

Ethinylestradiols serumniveau falder i to faser karakteriseret ved halveringstider på ca. 1 time og 10-20 timer, hhv. Uændret lægemiddel udskilles ikke, ethinylestradiolmetabolitter udskilles via urin og galde i forholdet 4**:**6. Metabolit-eliminering-halveringstiden er ca.1 dag.

*Steady-state tilstand*

Steady-state opnås i løbet af anden halvdel af en behandlingscyklus, når serumstofniveauet er omkring dobbelt så højt sammenlignet med en enkelt dosis.

*Dienogest*

*Absorption*

Oralt administreret dienogest bliver hurtigt og næsten totalt absorberet. Der opnås maks. serumkoncentrationer på 51 ng/ml i løbet af omkring 2,5 timer efter en enkelt indgivelse af Yana. Der er påvist en absolut biotilgængelighed på omkring 96 % i kombination med ethinylestradiol.

*Fordeling*

Dienogest er bundet til serumalbumin, men binder ikke til kønshormon-bindende globulin (SHBG) eller kortikoidbindende globulin (CBG). Omkring 10 % af præparatets totale serumkoncentrationer er til stede som frit steroid, og 90 % er ikke-specifikt bundet til albumin. Den ethinylestradiol-inducerede stigning i SHBG påvirker ikke serumproteinbindingen af dienogest. Den angivelige fordelingsvolumen for dienogest er i området mellem 37 og 45 l.

*Biotransformation*

Dienogest metaboliseres hovedsageligt ved hydroxylering og konjugering, med omfattende dannelse af endokrinologisk inaktive metabolitter. Disse metabolitter cleares meget hurtigt fra plasma, og uændret dienogest er stadig den dominerende fraktion i humant plasma. Den totale clearance (CL/F) er 3,6 l i timen efter en enkelt dosis.

*Elimination*

Serumniveauet af dienogest falder med en halveringstid på ca. 9 timer. Kun ubetydelige mængder dienogest udskilles i uændret form. Efter en oral dosis på 0,1 mg pr. kg kropsvægt er forholdet mellem nyre- og fæcesekretion 3,2. Ca. 86 % af den administrerede dosis elimineres inden for 6 dage, hvor størstedelen, 42 %, hovedsageligt elimineres med urinen i de første 24 timer.

*Steady-state tilstand*

Farmakokinetikken af dienogest påvirkes ikke af SHBG-niveauet. Efter daglig indtagelse stiger stoffets serumkoncentration omkring 1,5 gange, og det når steady-state tilstand efter omkring 4 dages behandling.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske forsøg med ethinylestradiol og dienogest har bekræftet de forventede østrogene og gestogene effekter.

Prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker baseret på konventionelle undersøgelser af toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet. Dog bør det tages i betragtning, at kønshormoner kan fremme vækst af visse hormonafhængige væv og tumorer.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Tabletkernen:*

Povidon

Pregelatineret majsstivelse

Lactosemonohydrat

Magnesiumstearat

*Filmovertræk*

Macrogol

Titandioxid (E171)

Polyvinylalkohol

Talcum (E553b)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Yana er pakket i PVC/aluminiumblistre og findes i kalenderpakning.

Pakningsstørrelser

21 filmovertrukne tabletter (blister med 21 tabletter)

63 filmovertrukne tabletter (blister med 21 tabletter)

126 filmovertrukne tabletter (blister med 21 tabletter)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Heaton k.s.

Na Pankráci 14

140 00 Prag

Tjekkiet

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

58528

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

22. marts 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

27. juni 2024