

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yasmin, 0,03 mg + 3,00 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 30 mikrogramów etynyloestradiolu (*Ethinylestradiolum*) i 3 miligramy drospirenonu (*Drospirenonum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza 46 mg (w postaci laktozy jednowodnej 48,17 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Jasnożółte, okrągłe tabletki o wypukłych powierzchniach, z wytłoczonymi po jednej stronie literami DO, wpisanymi w regularny sześciokąt.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna

Decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Yasmin powinna zostać podjęta na podstawie indywidualnej oceny czynników ryzyka u kobiety, zwłaszcza ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Yasmin, w odniesieniu do innych złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

**Sposób podawania:** podanie doustne

##### *Dawkowanie*

Złożone doustne produkty antykoncepcyjne przyjmowane zgodnie z zaleceniami mają współczynnik zawodności około 1% na rok. Ten współczynnik może być większy w przypadku pominięcia tabletki lub przyjmowania tabletek w sposób nieprawidłowy.

#### **Jak stosować produkt leczniczy Yasmin**

Tabletki należy przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej porze, w kolejności wskazanej na opakowaniu, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu. Przez 21 kolejnych dni należy przyjmować jedną tabletkę na dobę. Każde kolejne opakowanie należy zaczynać po 7-dniowej przerwie, podczas której nie przyjmuje się tabletek i kiedy zwykle występuje krwawienie z odstawienia. Krwawienie rozpoczyna się zwykle w 2. do 3. dniu od przyjęcia ostatniej tabletki i może trwać jeszcze po rozpoczęciu następnego opakowania.

## Jak rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Yasmin

- Brak antykoncepcji hormonalnej w poprzednim miesiącu

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu naturalnego cyklu miesięczkowego (tzn. w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego). Przyjmowanie tabletek można również rozpocząć w okresie między 2. a 5. dniem cyklu miesięczkowego; w takim przypadku podczas pierwszego cyklu, przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek zaleca się stosowanie dodatkowej mechanicznej metody antykoncepcji.

- Zmiana ze złożonego produktu antykoncepcyjnego (złożony doustny produkt antykoncepcyjny, system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny)

Kobieta powinna rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Yasmin następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancję czynną poprzedniego złożonego produktu antykoncepcyjnego, ale nie później niż następnego dnia po zakończeniu przerwy lub po przyjęciu tabletek placebo poprzedniego złożonego produktu antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego, przyjmowanie produktu Yasmin zaleca się rozpocząć w dniu usunięcia systemu, ale nie później niż w dniu, w którym należałoby zastosować kolejny system.

- Zmiana z produktu antykoncepcyjnego zawierającego wyłącznie progestagen (tzw. minitabletki, wstrzyknięcie, implant) lub systemu terapeutycznego domacicznego uwalniającego progestagen

Kobiety przyjmujące minitabletkę mogą przejść na stosowanie produktu leczniczego Yasmin w dowolnym dniu. Jeśli stosowano implant lub system terapeutyczny domaciczny, przyjmowanie produktu leczniczego Yasmin można rozpocząć w dniu jego usunięcia, a jeśli iniekcje – w dniu planowanego kolejnego zastosowania iniekcji. Niemniej jednak w takich przypadkach należy poinformować kobietę o konieczności stosowania dodatkowej mechanicznej metody antykoncepcji przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek.

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Przyjmowanie produktu leczniczego Yasmin można rozpocząć natychmiast. W takim przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji.

- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Należy poinformować kobietę, że przyjmowanie tabletek trzeba rozpocząć od 21. do 28. dni po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia stosowania tabletek należy poinformować kobietę o konieczności stosowania dodatkowej mechanicznej metody antykoncepcji przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek. Jeśli doszło do stosunku, przed rozpoczęciem przyjmowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę lub odczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

## W razie pominięcia dawki

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **mniej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie ulega zmniejszeniu. Przypomniawszy sobie o pominiętej dawce, należy natychmiast zażyć tabletkę, a kolejne dawki stosować o zwykłej porze.

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **więcej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może się zmniejszyć. W takim przypadku należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

1. nigdy nie należy przerywać stosowania tabletek na dłużej niż 7 dni,
2. odpowiednie hamowanie osi podwzgórzowo-prysadkowo-jajnikowej uzyskuje się po 7 dniach ciągłego przyjmowania tabletek.

Zgodnie ze wspomnianymi zasadami w codziennej praktyce lekarskiej można udzielać następujących wskazówek na temat zażywania tabletek:

- 1. tydzień

Przypomniawszy sobie o pominiętej dawce, należy natychmiast zażyć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Ponadto przez kolejne 7 dni należy dodatkowo stosować antykoncepcję mechaniczną, np. prezerwatywę. Jeżeli w ciągu poprzednich 7 dni doszło do stosunku, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej dawek pominięto i im mniej czasu upłynęło od zakończenia przerwy w stosowaniu tabletek, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

- 2. tydzień

Przypomniawszy sobie o pominiętej dawce, należy natychmiast zażyć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni przed pominięciem tabletki zachowano właściwe dawkowanie, nie ma konieczności stosowania dodatkowych środków antykoncepcyjnych. Jednak jeśli wcześniej popełniono błędy w dawkowaniu lub jeżeli pominięto więcej niż 1 tabletkę, należy przez 7 dni stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

- 3. tydzień

Istnieje znaczne ryzyko zmniejszenia skuteczności metody ze względu na krótki okres przed rozpoczęciem przerwy w przyjmowaniu tabletek. Jednak odpowiednio dostosowując schemat przyjmowania tabletek, można zapobiec zmniejszeniu skuteczności ochrony antykoncepcyjnej. Stosowanie jednej z poniższych dwóch opcji powoduje, że nie ma konieczności używania dodatkowych metod antykoncepcji, pod warunkiem, że stosowano właściwe dawkowanie przez 7 dni poprzedzających pominięcie dawki. W przeciwnym razie należy poinformować kobietę, że powinna zastosować pierwszą z wymienionych dwóch opcji oraz, że przez 7 kolejnych dni powinna stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

1. Przypomniawszy sobie o pominiętej dawce, należy natychmiast zażyć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Następnego dnia po zażyciu ostatniej tabletki z opakowania należy przyjąć pierwszą z kolejnego opakowania – oznacza to, że trzeba pominąć przerwę w przyjmowaniu tabletek z 2 kolejnych opakowań. Do czasu wykorzystania wszystkich tabletek z drugiego opakowania nie powinno wystąpić krwawienie z odstawienia, niemniej jednak w niektórych przypadkach podczas dni, kiedy stosuje się tabletki, może wystąpić plamienie lub niewielkie krwawienie.
2. Można również zalecić zaprzestanie przyjmowania tabletek z bieżącego opakowania. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego na 7 dni (wliczając dni, w których pominięto przyjmowanie tabletek), a następnie zacząć nowe opakowanie.

W przypadku braku krwawienia podczas pierwszej normalnej przerwy w stosowaniu tabletek po pominięciu dawek należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę.

## **Zalecenia w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit**

W razie ciężkich zaburzeń żołądka i jelit wchłanianie produktu leczniczego może nie być całkowite. W takim przypadku należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne.

Jeżeli w ciągu 3 do 4 godzin po przyjęciu tabletki wystąpią wymioty, należy zastosować zalecenia dotyczące pominięcia dawek przedstawione w punkcie 4.2. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać dotychczasowego schematu stosowania tabletek, powinna przyjąć dodatkową(-e) tabletkę(-i) z nowego, dodatkowego opakowania.

## **Jak zmienić lub opóźnić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia**

Aby opóźnić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia, należy kontynuować przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania produktu leczniczego Yasmin (bez stosowania zwyczajowej przerwy). Wydłużenie okresu do wystąpienia krwawienia może trwać według potrzeby nawet do zakończenia opakowania. W czasie wydłużonego cyklu może wystąpić niewielkie krwawienie lub plamienie. Kolejne opakowanie należy rozpocząć po 7-dniowej przerwie.

Aby zmienić dzień wystąpienia krwawienia na inny dzień tygodnia niż w stosowanym obecnie schemacie, można skrócić 7-dniową przerwę w przyjmowaniu tabletek o dowolną liczbę dni. Im krótsza przerwa, tym większe jest prawdopodobieństwo, że krwawienie z odstawienia nie wystąpi i, że w trakcie przyjmowania tabletek z kolejnego opakowania będą występowały niewielkie krwawienia śródcykliczne oraz plamienia, podobnie jak w przypadku opóźnienia wystąpienia krwawienia z odstawienia.

## **Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji**

### *Dzieci i młodzież*

Produkt leczniczy Yasmin jest wskazany tylko po rozpoczęciu miesiączkowania. Dane epidemiologiczne ponad 2000 nastoletnich kobiet w wieku poniżej 18 lat nie wskazują na to, że bezpieczeństwo i skuteczność w tej młodej grupie wiekowej różni się od znanego dla kobiet w wieku powyżej 18 lat.

### *Pacjentki w podeszłym wieku*

Produkt leczniczy Yasmin nie jest wskazany do stosowania po menopauzie.

### *Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby*

Produkt leczniczy Yasmin jest przeciwwskazany u kobiet z ciężkimi chorobami wątroby. Patrz także punkty 4.3 oraz 5.2.

### *Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek*

Produkt leczniczy Yasmin jest przeciwwskazany u kobiet z ciężką niewydolnością nerek lub ostrą niewydolnością nerek. Patrz także punkty 4.3 oraz 5.2.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach. Jeżeli którakolwiek z podanych chorób wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego, należy natychmiast przerwać jego przyjmowanie.

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą (wymienioną w punkcie 6.1).
- Występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE)

- Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE).
  - Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych np. oporność na aktywowane białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden) niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S
  - Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4)
  - Wysokie ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4)
- Występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE)
    - Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa)
    - Choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienności, ang. transient ischaemic attack, TIA)
    - Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulanty toczniowe)
    - Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie
    - Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
      - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi
      - ciężkie nadciśnienie tętnicze
      - ciężka dyslipoproteinemia.
- Aktualna lub przebyta ciężka choroba wątroby (do momentu powrotu wyników prób czynnościowych wątroby do prawidłowych wartości).
  - Ciężka lub ostra niewydolność nerek.
  - Aktualne lub przebyte łagodne bądź złośliwe nowotwory wątroby.
  - Wystąpienie lub podejrzenie wystąpienia nowotworów hormonozależnych (np. nowotworów narządów płciowych lub piersi).
  - Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii.
  - Ciąża lub jej podejrzenie.

Produkt leczniczy Yasmin jest przeciwwskazany w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych zawierających ombitaswir, parytaprewir, rytonawir i dazabuwir (patrz punkty 4.4 i 4.5).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### **Ostrzeżenia**

- Jeśli występuje którykolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu leczniczego Yasmin.

- W razie pogorszenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregokolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zadecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Yasmin.
- W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych bądź tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, powinno się zaprzestać stosowania złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych. Jeśli pacjentka rozpoczęła terapię przeciwwakrepowymi produktami leczniczymi, powinna zastosować inną metodę antykoncepcji, ze względu na ryzyko teratogennego działania przeciwwakrepowych produktów leczniczych (kumaryny).

- **Zaburzenia krążenia**

**Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej**

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimiat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy Yasmin może być związane z dwukrotnie większym ryzykiem. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy najmniejszego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu upewnienia się, że rozumie ona ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z produktem leczniczym Yasmin, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub więcej.**

U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek, ryzyko to może być znacznie wyższe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

Szacuje się<sup>1</sup>, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne zawierające drospirenon, u około 9 do 12 kobiet w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w porównaniu do około 6<sup>2</sup> kobiet stosujących złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel.

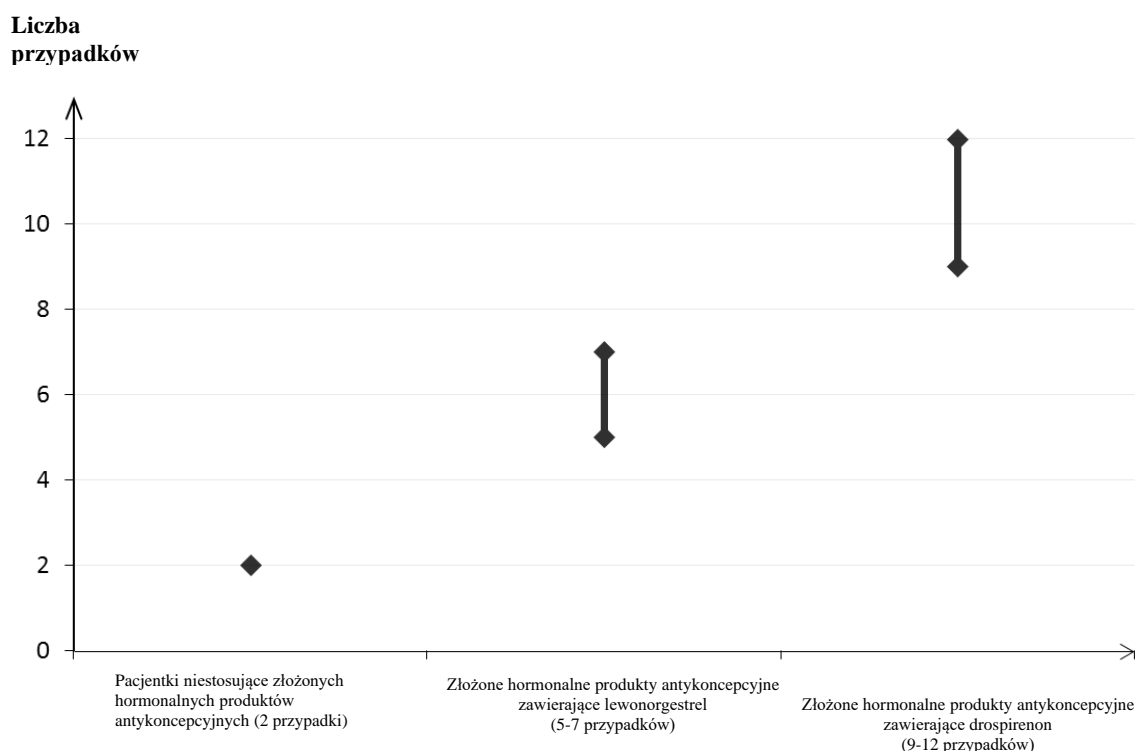
W obydwu sytuacjach, liczba przypadków żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na okres roku jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1-2% przypadków.

<sup>1</sup> Częstość została oszacowana na podstawie wszystkich dostępnych danych epidemiologicznych, z wykorzystaniem relatywnego ryzyka dla różnych produktów leczniczych w porównaniu do złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel.

<sup>2</sup> Punkt środkowy z zakresu od 5 do 7 na 10 000 kobiet w okresie roku, w oparciu o relatywne ryzyko wynoszące około 2,3 do 3,6 dla złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana.

## Liczba przypadków żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na 10 000 kobiet w okresie roku



U pacjentek stosujących złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne niezwykle rzadko zgłaszano przypadki zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, np. wątrobowych, kręzkowych, nerkowych, lub w żyłach i tętnicach siatkówki.

### **Czynniki ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej**

Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne może znacząco wzrosnąć w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka, szczególnie, jeśli występuje kilka czynników ryzyka jednocześnie (patrz tabela).

Stosowanie produktu leczniczego Yasmin jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żylnych (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

**Tabela: Czynniki ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej**

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m <sup>2</sup> )	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie

<p>zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz</p> <p>Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem &gt;4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.</p>	<p>stosowania plastrów/tabletek/systemu dopochwowego na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznawianie stosowania produktu leczniczego przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę.</p> <p>Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Yasmin nie przzerwano odpowiednio wcześniej.</p>
<p>Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50. rokiem życia).</p>	<p>Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego produktu antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty</p>
<p>Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową</p>	<p>Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkową</p>
<p>Wiek</p>	<p>Szczególnie w wieku powyżej 35 lat</p>

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żylaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych na wystąpienie lub progresję żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Ciąża i laktacja” patrz punkt 4.6.)

### **Objawy żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej)**

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne.

Objawy zakrzepicy żył głębokich (ang. deep vein thrombosis, DVT) mogą obejmować:

- obrzęk nogi i (lub) stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w nodze;
- ból lub tkliwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia;
- zwiększona temperatura w zmienionej chorobowo nodze; czerwona lub przebarwiona skóra nogi.



Objawy zatorowości płucnej (ang. pulmonary embolism, PE) mogą obejmować:

- nagły napad niewyjaśnionego spłycenia oddechu lub przyspieszenia oddechu;
- nagły napad kaszlu, który może być połączony z krwiopluciem;
- ostry ból w klatce piersiowej;
- ciężkie zamroczenie lub zawroty głowy;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Niektóre z tych objawów (np. „spłycenie oddechu”, „kaszel”) są niespecyficzne i mogą być niepoprawnie zinterpretowane jako występujące częściej lub mniej poważne stany (np. zakażenia układu oddechowego).

Inne objawy zamknięcia naczyń mogą obejmować: nagły ból, obrzęk oraz lekko niebieskie przebarwienie kończyn.

Jeżeli zamknięcie naczynia wystąpi w oku, objawy mogą obejmować bezbolesne zaburzenia widzenia, które mogą przekształcić się w utratę widzenia. W niektórych przypadkach utrata widzenia może nastąpić niemal natychmiast.

### **Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych produktów antykoncepcyjnych, a zwiększonym ryzykiem tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawału mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijającego napadu niedokrwiennego, udaru). Przypadki tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być śmiertelne.

### **Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

Ryzyko wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego Yasmin jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, które stawiają pacjentkę w grupie wysokiego ryzyka zakrzepicy tętniczej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

**Tabela: Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

<b>Czynnik ryzyka</b>	<b>Uwagi</b>
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat
Palenie	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze	
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m <sup>2</sup> );	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których

	występują również inne czynniki ryzyka
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50. rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego produktu antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.

### **Objawy tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne.

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

- nagłe zdrętwienie lub osłabienie twarzy, rąk lub nóg, szczególnie po jednej stronie ciała;
- nagłe trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utratę równowagi lub koordynacji;
- nagłe splątanie, trudności z mówieniem lub rozumieniem;
- nagłe zaburzenia widzenia w jednym oku lub obydwu oczach;
- nagłe, ciężkie lub długotrwałe bóle głowy bez przyczyny;
- utratę przytomności lub omdlenie z drgawkami lub bez drgawek.

Przejściowe objawy sugerujące, że zdarzenie jest przemijającym napadem niedokrwiennym (ang. transient ischaemic attack, TIA).

Objawy zawału serca (ang. myocardial infarction, MI) mogą być następujące:

- ból, uczucie dyskomfortu, ociężałość, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;
- uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka;
- uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia;
- pocenie się, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłycenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

- Nowotwory

Wyniki niektórych badań epidemiologicznych wskazują, że długotrwałe stosowanie złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych (> 5 lat) może zwiększać ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy. Tym niemniej trwają spory dotyczące znaczenia czynników dodatkowych, np. zachowań seksualnych oraz innych, takich jak zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (*Human Papilloma Virus*, HPV).

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano, że istnieje nieznacznie zwiększone ryzyko względne (*Relative Risk*, RR=1,24) raka piersi u kobiet aktualnie stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne. Zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat od zakończenia przyjmowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego. Rak piersi rzadko występuje u kobiet przed 40. rokiem życia. Tak więc zwiększona liczba rozpoznań raka piersi u kobiet aktualnie lub niedawno stosujących złożony doustny produkt antykoncepcyjny jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. We wspomnianych badaniach nie dostarczono dowodów na istnienie związku przyczynowo-skutkowego. Obserwowane zwiększone ryzyko może wynikać z wcześniejszego rozpoznawania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne, efektów biologicznych złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych lub obu tych czynników łącznie. U kobiet, które stosowały złożone doustne produkty antykoncepcyjne, rozpoznawany rak piersi jest zwykle mniej zaawansowany klinicznie niż u kobiet, które nigdy nie stosowały tych produktów leczniczych.

U kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne w rzadkich przypadkach opisywano występowanie łagodnych nowotworów wątroby, a jeszcze rzadziej złośliwych nowotworów wątroby. W pojedynczych przypadkach te nowotwory prowadziły do wystąpienia zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. U kobiet przyjmujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne w czasie diagnostyki różnicowej silnego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwawienia do jamy brzusznej należy uwzględnić możliwość rozpoznania nowotworu wątroby.

Podczas stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych zawierających większe dawki hormonów (50 µg etynyloestradolu) zmniejsza się ryzyko wystąpienia raka endometrium oraz raka jajnika. Nie potwierdzono, czy dotyczy to również złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych zawierających mniejsze dawki hormonów.

- Inne stany

Progestagenowy składnik produktu leczniczego Yasmin jest antagonistą aldosteronu i posiada właściwości oszczędzające potas. W większości przypadków nie należy spodziewać się zwiększenia stężenia potasu. Tym niemniej w jednym badaniu klinicznym dotyczącym pacjentek z niewielkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, stosujących produkty lecznicze oszczędzające potas w terapii skojarzonej, stwierdzono niewielkie, nieznaczne zwiększenie stężenia potasu w surowicy w trakcie przyjmowania drospirenonu. Zatem zaleca się kontrolę stężenia potasu w surowicy przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego i podczas pierwszego cyklu leczenia u pacjentek z niewydolnością nerek oraz stężeniem potasu w pobliżu górnej granicy normy, szczególnie w przypadku jednoczesnego podawania produktów leczniczych oszczędzających potas. Patrz również punkt 4.5.

U kobiet z hipertriglicydemią lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku hipertriglicydemii może istnieć zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

Wprawdzie u wielu kobiet przyjmujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne obserwowano niewielkie zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, rzadko występowało zwiększenie ciśnienia istotne klinicznie. Tylko w tych rzadkich przypadkach zaleca się natychmiastowe zaprzestanie stosowania doustnych produktów antykoncepcyjnych. Jeżeli podczas stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego u kobiety z wcześniej występującym nadciśnieniem tętniczym stwierdza się stale zwiększone ciśnienie tętnicze lub znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego niereagujące na leczenie

przeciwnadciśnieniowe, konieczne jest zaprzestanie stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego. W uzasadnionych przypadkach można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych u pacjentek, u których pod wpływem leczenia przeciwnadciśnieniowego uzyskano normalizację wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Opisywano występowanie następujących stanów lub pogorszenie ich przebiegu zarówno w czasie ciąży, jak i podczas stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego, jednak nie dowiedziono w pełni istnienia związku pomiędzy tymi stanami, a stosowaniem złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego: żółtaczka i (lub) świąd związane z zastojem żółci, kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchomym egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub pogarszać objawy tej choroby.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać przerwania stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego do czasu powrotu wskaźników czynności wątroby do wartości prawidłowych. Nawrót żółtaczki cholestatycznej i (lub) świądu związanego z zastojem żółci, które po raz pierwszy wystąpiły w ciąży lub podczas poprzedniego stosowania hormonów płciowych, wymagają zaprzestania przyjmowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

Wprawdzie złożone doustne produkty antykoncepcyjne mogą mieć wpływ na insulinooporność obwodową i tolerancję glukozy, ale nie ma dowodów potwierdzających konieczność zmiany ustalonej terapii przeciwcukrzycowej u kobiet przyjmujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne zawierające małą dawkę estrogenów (<0,05 mg etynyloestradiolu). Niemniej jednak należy monitorować stan kobiet chorujących na cukrzycę, szczególnie na początku stosowania doustnych produktów antykoncepcyjnych.

Podczas przyjmowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych donoszono o pogorszeniu padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8). Depresja może mieć ciężki przebieg i jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka zachowań samobójczych i samobójstw. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się z lekarzem.

Niekiedy może pojawić się ostuda (plamy barwnikowe na twarzy), zwłaszcza u kobiet, u których w przeszłości wystąpiła w ciąży. Kobiety predysponowane do występowania plam barwnikowych powinny unikać ekspozycji na słońce i promieniowanie ultrafioletowe podczas stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

Każda tabletkę produktu leczniczego Yasmin zawiera 46 mg laktozy jednowodnej.

U pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, stosujących dietę bezlaktozową należy uwzględnić zawartość laktozy w opisywanym produkcie leczniczym.

#### Podwyższony poziom ALT

W trakcie badań klinicznych z udziałem pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir, parytaprewir, rytonawir i dazabuwir niezależnie od podawania rybawiryny, wzrost stężenia aminotransferazy (ALT) większy niż pięciokrotność górnej granicy normy (GGN) występował znacząco częściej u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone środki antykoncepcyjne (patrz punkty 4.3 oraz 4.5).

#### Wymagane badania lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Yasmin należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży. Należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz przeprowadzić badanie fizykalne, biorąc pod uwagę przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżenia (patrz punkt 4.4). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Yasmin w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi produktami antykoncepcyjnymi, objawy żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy.

Należy również polecić kobietom dokładne przeczytanie ulotki i stosowanie się do znajdujących się w niej zaleceń. Częstość i rodzaj badań powinny zostać dobrane na podstawie przyjętych zaleceń praktyki i dostosowane do każdej pacjentki.

**Należy poinformować kobiety, że hormonalne produkty antykoncepcyjne nie chronią przed zarażeniem wirusem HIV (AIDS) oraz innym chorobami przenoszonymi drogą płciową.**

### **Zmniejszenie skuteczności**

Skuteczność złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych może być zmniejszona w przypadku np. pominięcia dawki (patrz punkt 4.2), zaburzeń ze strony żołądka i jelit (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

### **Zmniejszona kontrola cyklu**

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienie lub krwawienie śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach przyjmowania tabletek. Dlatego ocena nieregularnych krwawień ma znaczenie po upływie okresu adaptacyjnego trwającego mniej więcej 3 cykle.

Jeżeli nieregularne krwawienia utrzymują się lub występują u kobiety, u której uprzednio występowały regularne cykle, należy rozważyć przyczyny niehormonalne i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne w celu wykluczenia nowotworów złośliwych lub ciąży. Może to wymagać także łyżeczkowania jamy macicy.

U niektórych kobiet nie występują krwawienia z odstawienia podczas przerwy w przyjmowaniu tabletek z kolejnych opakowań. Jeżeli złożony doustny produkt antykoncepcyjny był przyjmowany zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo ciąży jest niewielkie. Jeżeli jednak nie przyjmowano złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego zgodnie ze wspomnianymi wskazówkami, a podczas 7-dniowej przerwy w przyjmowaniu tabletek nie wystąpiło krwawienie lub jeżeli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia, przed kontynuacją stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Uwaga: należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi innych stosowanych jednocześnie produktów leczniczych, aby rozpoznać możliwe interakcje.

- Wpływ innych produktów leczniczych na produkt leczniczy Yasmin

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne w postaci zwiększenia klirensu hormonów płciowych co może prowadzić do krwawienia śródcyklicznego i (lub) nieskuteczności działania antykoncepcyjnego.

Postępowanie

Indukcja enzymów może być widoczna po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów jest ogólnie widoczna w ciągu kilku tygodni. Po zaprzestaniu leczenia indukcja enzymów może się utrzymywać przez około 4 tygodnie.

#### Leczenie krótkoterminowe

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy powinny stosować mechaniczną lub inną metodę antykoncepcji oprócz złożonego doustnego produktu antykoncepcji. Dodatkowe metody muszą być stosowane podczas całego okresu terapii skojarzonej oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia. Jeśli leczenie to trwa dłużej niż koniec przyjmowania tabletek z opakowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego, następne opakowanie należy rozpocząć zaraz po poprzednim, bez zazwyczaj stosowanej przerwy w przyjmowaniu tabletek.

#### Leczenie długoterminowe

U kobiet długotrwale przyjmujących produkty lecznicze indukujące enzymy wątrobowe zaleca się stosowanie innej, niehormonalnej metody zapobiegania ciąży.

Następujące interakcje opisano w literaturze.

*Produkty lecznicze zwiększające klirens złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych (zmniejszające skuteczność poprzez indukcję enzymów) np. barbiturany, bosentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna, produkt leczniczy stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV rytonawir, newirapina, efawirenz, prawdopodobnie również felbamat, gryzeofulwina, okskarbamazepina, topiramata oraz produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).*

Indukcja enzymów może wystąpić po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów występuje w ciągu kilku tygodni. Po zaprzestaniu leczenia indukcja enzymów może się utrzymywać przez około 4 tygodnie.

*Produkty lecznicze wywierające wpływ na klirens złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych*  
Równoczesne stosowanie złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych z inhibitorami proteazy HIV i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, włączając połączenie z inhibitorami HCV, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenów lub progestagenów w osoczu. W niektórych przypadkach zmiany te mogą mieć znaczenie kliniczne.

Dlatego też przepisując równoczesne stosowanie produktów leczniczych przeciwko HIV/HCV należy wziąć pod uwagę możliwe interakcje oraz odpowiednie zalecenia. W przypadku wątpliwości, u kobiet, podczas terapii inhibitorami proteazy lub nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy należy stosować dodatkową, mechaniczną metodę antykoncepcji.

*Produkty lecznicze zmniejszające klirens złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych (inhibitory enzymów)*

Równoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 może zwiększać stężenie estrogenów lub progestagenów lub obu substancji w osoczu.

W wielodawkowym badaniu z zastosowaniem połączenia drospirenon (3mg/dobę) + etynyloestradiol (0,02 mg/dobę) dodanie silnego inhibitora CYP3A4, ketokonazolu przez 10 dni, spowodowało wzrost AUC (0-24h) drospirenonu i etynyloestradiolu odpowiednio 2,7 i 1,4 krotnie.

Dawka etorykoksylu wynosząca 60 do 120 mg/dobę podawana równocześnie ze złożoną antykoncepcją doustną zawierającą 0,035 mg etynyloestradiolu, spowodowała zwiększenie stężenia etynyloestradiolu w osoczu od 1,4 do 1,6 krotnie.

- Oddziaływanie produktu leczniczego Yasmin na inne produkty lecznicze

Doustne produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm niektórych produktów leczniczych i ich stężenia w osoczu i tkankach mogą zwiększać się (np. cyklosporyna) lub zmniejszać (np. lamotrygina).

Na podstawie badań interakcji *in vivo* w grupie ochotniczek przyjmujących omeprazol, symwastatynę oraz midazolam jako substraty markerowe stwierdzono, że klinicznie istotny wpływ drospirenonu w dawce 3 mg na metabolizm innych substancji aktywnych szlakiem cytochromu P450 jest mało prawdopodobny.

Dane kliniczne sugerują, że etynyloestradiol spowalnia klirens substratów CYP1A2, co prowadzi do niewielkiego (np. tiklopidyna) lub umiarkowanego (np. tizanidyna) zwiększenia ich stężenia w osoczu.

### **Interakcje farmakodynamiczne**

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających ombitaswir, parytaprewir, rytonawir i dazabuwir, niezależnie od podawania rybawiryny, może powodować wzrost stężenia aminotransferazy (ALT) (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Z tego względu pacjenci stosujący Yasmin powinni przejść na stosowanie alternatywnych metod antykoncepcji (np. środki antykoncepcyjne zawierające wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne) przed rozpoczęciem leczenia takim połączeniem leków. Można wznowić stosowanie leku Yasmin około 2 tygodnie po zakończeniu leczenia.

- **Inne rodzaje interakcji**

Nie wykazano istotnego wpływu na stężenie potasu w surowicy podczas jednoczesnego stosowania drospirenonu oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentek, które nie mają niewydolności nerek. Niemniej jednak nie prowadzono badań leczenia produktem leczniczym Yasmin oraz antagonistami aldosteronu lub moczopędnymi produktami leczniczymi oszczędzającymi potas. W takich przypadkach podczas pierwszego cyklu leczenia należy oznaczyć stężenie potasu w surowicy. Patrz również punkt 4.4.

- **Wyniki badań laboratoryjnych**

Przyjmowanie antykoncepcyjnych produktów leczniczych zawierających steroidy może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, np. biochemicznych parametrów czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia białek osocza (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów lub lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i parametry krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych. Drospirenon zwiększa aktywność reninową osocza i dzięki niewielkiemu działaniu antagonistycznemu wobec mineralokortykosteroidów, zwiększa stężenie aldosteronu.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Yasmin u kobiet w ciąży. Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego Yasmin, należy przerwać jego stosowanie. Należy jednak zaznaczyć, że w szeroko zakrojonych badaniach epidemiologicznych nie wykazano ani zwiększenia ryzyka wad wrodzonych u dzieci matek, które przed ciążą stosowały złożone doustne produkty antykoncepcyjne, ani działania teratogennego, jeżeli złożone doustne produkty antykoncepcyjne nieumyślnie przyjmowano we wczesnym okresie ciąży.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono działania niepożądane w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 5.3). Na podstawie dostępnych danych pochodzących z badań na zwierzętach nie można wykluczyć działań niepożądanych spowodowanych aktywnością hormonalną substancji czynnych. Tym niemniej powszechne doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych w okresie ciąży nie wskazuje na występowanie rzeczywistych działań niepożądanych u ludzi.

Dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Yasmin w czasie ciąży są zbyt ograniczone, by móc wyciągnąć wnioski co do szkodliwego ich wpływu na ciążę, stan zdrowia płodu lub noworodka. Jak dotąd, dostępne dane epidemiologiczne są niewystarczające.

Podejmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania Yasmin należy wziąć pod uwagę, zwiększone ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### Karmienie piersią

Złożone doustne produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację zmniejszając ilość i zmieniając skład pokarmu, dlatego na ogół nie należy zalecać ich stosowania do czasu zakończenia karmienia piersią. Niewielkie ilości steroidowych substancji antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą być wydzielane z mlekiem kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne. Takie ilości mogą wpływać na dziecko.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. U kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne nie obserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Cięższe działania niepożądane występujące u osób stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne patrz punkt 4.4.

Zgłaszano następujące działania niepożądane występujące podczas stosowania produktu leczniczego Yasmin:

Klasyfikacja układów i narządów(MedDRA)	Częstość występowania działań niepożądanych		
	Często ≥ 1/100 do < 1/ 10	Niezbyt często ≥ 1/1 000 do < 1/ 100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/ 1 000
Zaburzenia oka			nietolerancja soczewek kontaktowych
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, bóle brzucha	wymioty, biegunka	
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość, astma
Zaburzenia ucha i błędnika			upośledzenie słuchu
Zaburzenia naczyniowe	migrena	nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze,	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe
Badania diagnostyczne	zwiększenie masy ciała		zmniejszenie masy ciała
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	migrenowe bóle głowy	
Zaburzenia psychiczne	obniżenie nastroju, zmiany nastroju	zmniejszenie libido, zwiększenie libido	zwiększenie libido
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia miesiączkowania, krwawienie niezwiązane z cyklem	powiększenie piersi, zapalenie pochwy	upławy, wydzielina z piersi



Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Częstość występowania działań niepożądanych		
	Często ≥ 1/100 do < 1/ 10	Niezbyt często ≥ 1/1 000 do < 1/ 100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/ 1 000
	miesiączkowym, kandydoza pochwy i sromu, ból piersi, tkliwość piersi		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik, wyprysk, świąd, łysienie, wysypka, pokrzywka	rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zatrzymywanie płynów, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała	

#### Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet stosujących złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne odnotowano zwiększone ryzyko zakrzepicy żył i tętnic oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału serca, udaru, przemijającego napadu niedokrwinnego, zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.

U kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne opisywano występowanie następujących ciężkich działań niepożądanych, opisanych w punkcie 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”:

- żyłne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- nadciśnienie tętnicze;
- nowotwory wątroby;
- istnieją sprzeczne dane dotyczące związku złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych z wywołaniem lub pogorszeniem przebiegu klinicznego następujących zaburzeń: choroby Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, padaczki, migreny, mięśniaków macicy, porfirii, tocznia rumieniowatego układowego, opryszczki ciężarnych, płasawicy Sydenhama, zespołu hemolityczno-mocznicowego, żółtaczki cholestatycznej;
- ostuda;
- ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby, wymagające niekiedy przerwania stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych
- u kobiet z wrodzoną skłonnością do egzogennej obrzęku naczyń naczynioruchowego estrogeny mogą wywołać lub pogorszyć objawy obrzęku naczyń naczynioruchowego.

Rak piersi rozpoznaje się nieznacznie częściej w grupie kobiet stosujących doustne produkty antykoncepcyjne. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet, które nie przekroczyły 40 lat, wzrost ryzyka jest niewielki po uwzględnieniu całkowitego ryzyka raka piersi. Związek przyczynowo skutkowy ze stosowaniem złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych nie jest znany. Dalsze informacje, patrz punkt 4.3 oraz 4.4.

#### Interakcje

Krwawienie śródcykliczne lub nieskuteczność działania antykoncepcyjnego może być wynikiem interakcji innych produktów leczniczych (induktorów enzymatycznych) z produktami złożonej antykoncepcji doustnej (patrz punkt 4.5)

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: +48 22 49 21 309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Brak doniesień na temat działań niepożądanych po przedawkowaniu produktu leczniczego Yasmin. Na podstawie ogólnych doświadczeń ze złożonymi doustnymi produktami antykoncepcyjnymi, objawami przedawkowania mogą być: nudności, wymioty, krwawienie z odstawienia. Krwawienie z odstawienia może wystąpić nawet u dziewcząt przed pierwszą miesiączką, jeśli omyłkowo przyjęły ten produkt leczniczy. Nie istnieje antidotum. Leczenie powinno być objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna (ATC): Hormonalne środki antykoncepcyjne do stosowania ogólnego; Progestageny i estrogeny; dawki stałe  
Kod ATC: G 03 AA

Złożone doustne produkty antykoncepcyjne przyjmowane zgodnie z zaleceniami mają współczynnik zawodności około 1% na rok. Ten współczynnik może być większy w przypadku pominięcia tabletki lub przyjmowania tabletek w sposób nieprawidłowy. Wskaźnik Pearl'a dla niepowodzenia metody: 0,09. Całkowity wskaźnik Pearl'a (niepowodzenie metody + błąd pacjenta): 0,57 (górna dwustronna 95% granica przedziału ufności: 0,90).

Działanie antykoncepcyjne produktu leczniczego Yasmin oparte jest na współdziałaniu wielu czynników, z których najważniejsze to zahamowanie owulacji i zmiany w endometrium. Produkt leczniczy Yasmin to złożony doustny produkt antykoncepcyjny, który zawiera estrogen - etynyloestradiol i progestagen - drospirenon. W dawkach terapeutycznych drospirenon również wykazuje właściwości antyandrogenne i słabe przeciwmineralokortykosteroidowe. Nie wykazuje aktywności estrogennej, glikokortykosteroidowej ani przeciwglikokortykosteroidowej. To sprawia, że profil farmakologiczny drospirenonu jest podobny do naturalnego progesteronu.

Wyniki badań klinicznych wskazują na to, że ze względu na słabe właściwości przeciwmineralokortykosteroidowe, produkt Yasmin ma słabe działanie przeciwmineralokortykosteroidowe.

Produkty lecznicze zawierające większe dawki hormonów (0,05 mg etynyloestradiolu) zmniejszają ryzyko wystąpienia nowotworu endometrium oraz jajnika. Nie potwierdzono, czy złożone doustne produkty antykoncepcyjne o mniejszej dawce hormonów również wykazują podobne działanie.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

- Drospirenon (3 mg)

### Wchłanianie

Po wielokrotnym podaniu doustnym drospirenon jest szybko i całkowicie wchłaniany. Po pojedynczym podaniu maksymalne stężenie produktu leczniczego we krwi występuje po około 1 do 2 godzinach po podaniu i wynosi 35 ng/ml. Po wielokrotnym podaniu, maksymalne stężenie w stanie równowagi wynosi 60 ng/ml i występuje po 7 do 14 dniach.

Całkowita biodostępność drospirenonu wynosi od 76 do 85%. Przyjmowanie drospirenonu jednocześnie z pożywieniem nie wpływa na biodostępność produktu leczniczego.

### Dystrybucja

Po podaniu doustnym stężenie drospirenonu we krwi zmniejsza się w dwóch fazach, których okres półtrwania wynosi odpowiednio  $1,6 \pm 0,7$  godz. i  $27 \pm 7,5$  godz. Drospirenon wiąże się z albuminami, ale nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG) i globuliną wiążącą kortykosteroidy (CBG). Tylko od 3 do 5% całkowitego stężenia produktu leczniczego we krwi występuje w stanie wolnym. Zwiększenie stężenia SHBG we krwi, spowodowane działaniem etynyloestradiolu, nie wpływa na stężenie białek wiążących drospirenon.

Średnia objętość dystrybucji drospirenonu wynosi około  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

### Metabolizm

Po podaniu doustnym drospirenon jest w znacznym stopniu metabolizowany. Główne metabolity produktu leczniczego we krwi to: postać kwasowa drospirenonu, powstająca na skutek otwarcia się pierścienia laktonowego i siarczan 4,5-dihydro-drospirenon, uzyskiwany poprzez redukcję i następnie sulfatację. Drospirenon podlega metabolizmowi oksydacyjnemu katalizowanemu przez CYP4A4.

In vitro, drospirenon w stopniu niewielkim do umiarkowanego, hamuje enzymy cytochromu P450: CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4.

### Wydalanie

Klirens drospirenonu wynosi około  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg mc. Produkt leczniczy wydalany jest głównie w postaci metabolitów. Metabolity drospirenonu wydane są z kałem i z moczem w stosunku od 1,2 do 1,4, a okres półtrwania wynosi około 40 godzin.

### Stan stacjonarny

W czasie stosowania produktu leczniczego maksymalne stężenie drospirenonu we krwi w stanie stacjonarnym (60 ng/ml) osiągnęto między 7. a 14. dniem cyklu. Stężenie drospirenonu we krwi wzrasta od 2 do 3 razy. Jest to możliwe dzięki długości okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji i przerwom w przyjmowaniu produktu leczniczego. Dodatkowo, obserwuje się zwiększenie stężenia drospirenonu między 1. a 6. cyklem leczenia; nie obserwowano innych zwiększeń stężenia drospirenonu we krwi.

### Specjalna grupa pacjentów

#### *Działanie w przypadku niewydolności nerek*

Stężenia drospirenonu we krwi u kobiet z łagodną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $CL_{cr}$ , 50 do 80 ml/min) były porównywalne do wyników uzyskanych u kobiet z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny  $CL_{cr}$ , >80 ml/min). Stężenia drospirenonu we krwi były o około 37% wyższe u kobiet z umiarkowaną niewydolnością nerek ( $CL_{cr}$ , 30 do 50 ml/min) w porównaniu do kobiet z prawidłową czynnością nerek. Drospirenon był dobrze tolerowany przez wszystkie grupy i nie wykazywał znaczącego wpływu na stężenie potasu we krwi.

#### *Działanie w przypadku niewydolności wątroby*

U kobiet z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, (klasa B w skali Child-Pugh) średnie profile zależności stężenia drospirenonu od czasu w surowicy krwi były porównywalne do wyników uzyskanych u kobiet z prawidłową czynnością wątroby w fazie absorpcji/dystrybucji z podobnymi

stężeniami  $C_{max}$  zmniejszenie stężeń drospirenonu w surowicy krwi podczas końcowej fazy rozmieszczania było około 1,8 razy większe u ochotniczek z umiarkowaną niewydolnością wątroby niż u ochotniczek z prawidłową czynnością wątroby. U ochotniczek z umiarkowaną niewydolnością wątroby zaobserwowano około 50% zmniejszenie pozornego klirensu po podaniu doustnym (CL/f) w porównaniu do wyników uzyskanych u kobiet z prawidłową czynnością wątroby. Obserwowane zmniejszenie klirensu drospirenonu u ochotniczek z niewydolnością wątroby w porównaniu do ochotniczek z prawidłową czynnością wątroby nie przekłada się na żadne zależności stężeń potasu we krwi między tymi dwoma grupami ochotniczek. Nawet w przypadku cukrzycy i leczenia skojarzonego ze spironolaktonem (dwa czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia hiperkaliemii) nie obserwowano zwiększenia stężenia potasu we krwi powyżej prawidłowego limitu. Można wnioskować, że drospirenon jest dobrze tolerowany przez pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (klasa B w skali Child-Pugh).

#### *Grupy etniczne*

Wpływ czynników etnicznych na farmakokinetykę drospirenonu i etynyloestradiolu był badany po jednorazowym i wielokrotnym podaniu doustnym u młodych, zdrowych kaukaskich i japońskich kobiet. Wyniki wykazały, że etniczne różnice między japońskimi i kaukaskimi kobietami nie miały istotnego wpływu na farmakokinetykę drospirenonu i etynyloestradiolu.

- Etynyloestradiol (0,03 mg)

#### Wchłanianie

Etynyloestradiol podany doustnie jest szybko i całkowicie wchłaniany.

Po podaniu 0,03 mg, maksymalne stężenie produktu leczniczego we krwi występuje po około 1 do 2 godzinach po podaniu i wynosi 100 pg/ml. Etynyloestradiol podlega efektowi pierwszego przejścia, który wykazuje dużą zmienność indywidualną. Całkowita biodostępność wynosi około 45%.

#### Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji etynyloestradiolu wynosi około 5 l/kg m.c. Etynyloestradiol indukuje wątrobową syntezę SHBG i CBG i wiąże się z białkami osocza w około 98%. Podczas podawania 0,03 mg etynyloestradiolu, stężenie osoczowe SHBG wzrasta od 70 do 350 nmol/l.

Etynyloestradiol w małej ilości przenika do mleka matki (0,02% dawki).

#### Metabolizm

Etynyloestradiol w znaczącym stopniu ulega metabolizmowi pierwszego przejścia w jelicie i wątrobie. Etynyloestradiol jest głównie metabolizowany na drodze hydroksylacji pierścienia aromatycznego, jednak powstaje również wiele metabolitów hydroksylowanych i metylowanych, występujących w postaci wolnej oraz związanej z kwasem glukuronowym i siarkowym. Klirens metaboliczny etynyloestradiolu wynosi około 5 ml/min/kg.

In vitro, etynyloestradiol jest odwracalnym inhibitorem enzymów CYP2C19, CYP1A1 i CYP1A2 jak również nieodwracalnym inhibitorem CYP3A4/5, CYP2C8 i CYP2J2.

#### Wydalenie

Etynyloestradiol nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Etynyloestradiol jest wydalany w postaci metabolitów w moczu i w żółci, w stosunku 4 : 6, z okresem półtrwania wynoszącym około 1 doby. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 20 godzin.

#### Stan stacjonarny

Stężenie w stanie stacjonarnym występuje w drugiej połowie cyklu, stężenie etynyloestradiolu we krwi wzrasta od 1,4 do 2,1 razy.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne uwzględniające wyniki standardowych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności, działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję nie wykazały występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Należy jednak mieć na uwadze, że steroidowe hormony płciowe mogą nasilać wzrost

niektórych tkanek i nowotworów zależnych od hormonów.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### rdzeń:

laktoza jednowodna  
skrobia kukurydziana  
skrobia modyfikowana  
powidon 25 000  
magnezu stearynian

#### otoczka:

hypromeloza  
makrogol 6000  
talk  
tytanu dwutlenek (E 171)  
żelaza tlenek żółty (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Brak.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

21 tabletek powlekanych w blisterze PVC/Al.  
1 lub 3 blistry w tekturowym pudełku.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1  
51373 Leverkusen  
Niemcy

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

11011

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.04.2004

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.02.2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

08.03.2021