



REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI MEDICAMENTOS YASMIN®

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține drospirenonă 3 mg și etinilestradiol 0,03 mg.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Contraceptiv oral cu efecte antiminerocorticoide și antiandrogenice indicat pentru pacientele cu retenție hidrică de cauză hormonală având simptome caracteristice retenției și pentru pacientele cu acnee și seboree.

4.2 Doze și mod de administrare

Cum se administrează Yasmin

Comprimatele filmate trebuie administrate în ordinea indicată pe blister, în fiecare zi, la aproximativ aceeași oră, preferabil cu o oră înainte sau după mese și, dacă este necesar, cu puțin lichid. Se administrează câte un comprimat zilnic, timp de 21 zile consecutiv. Administrarea fiecărui blister ulterior se începe după un interval de 7 zile libere, interval în care apare sângerarea de întrerupere (sângerarea menstruală). De obicei, aceasta începe după 2-3 zile de la ultima administrare și se termină după începerea următorului blister.

Cum se începe tratamentul cu Yasmin

- În cazul în care în luna precedentă nu s-a utilizat un contraceptiv hormonal Începerea administrării *Yasmin* trebuie să se facă din prima zi a ciclului menstrual (prima zi de sângerare menstruală). Este admisă și începerea administrării din ziua a 2-a sau a 5-a, dar în acest caz trebuie folosită o metodă contraceptivă ne hormonală suplimentară în primele 7 zile de administrare a comprimatelor filmate.

- În cazul în care se trece de la altă combinație de contraceptive orale Pacienta poate începe administrarea *Yasmin* preferabil imediat după administrarea ultimului contraceptiv oral precedent, dar și în ziua care urmează după terminarea intervalului cu comprimate placebo.

- În cazul în care se trece de la o metodă contraceptivă numai cu progestogen (comprimat,

injecțiile, implant)

Pacienta poate oricând să treacă de la un comprimat (un implant, după ce acesta a fost îndepărtat, o formă injectabilă, după ultima injecție), dar în toate aceste cazuri ar trebui să utilizeze și o altă metodă contraceptivă nehormonală suplimentară în primele 7 zile de la începerea administrării.

- După un avort în primul trimestru de sarcină

Pacienta poate începe imediat administrarea *Yasmin*. Când se procedează astfel pacienta nu trebuie să folosească metode contraceptive suplimentare.

- După naștere sau avort în al doilea trimestru de sarcină

Pentru femeile care alăptează, vezi pct. 4.6 *Sarcina și alăptarea*.

Se recomandă pacientelor să înceapă administrarea *Yasmin* din ziua 21 - 28 de la naștere sau de la avortul din trimestrul doi de sarcină. Când pacientele încep administrarea mai târziu, se recomandă să folosească o metodă contraceptivă nehormonală suplimentară în primele 7 zile. Totuși, dacă a avut loc un contact sexual înainte de începerea tratamentului cu contraceptive orale combinate (COC) trebuie exclusă sarcina sau pacienta va aștepta prima sângerare menstruală.

Cum se procedează dacă s-a omis o administrare

Dacă au trecut mai puțin de 12 ore de la ultima administrare, protecția contraceptivă nu este redusă. Pacienta trebuie să administreze *Yasmin* cât mai curând posibil, imediat ce și-a amintit, administrând următorul comprimat la ora obișnuită.

Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la ultima administrare, protecția contraceptivă poate fi redusă. Când administrarea a fost omisă trebuie urmate două reguli de bază:

- administrarea comprimatelor nu trebuie întreruptă niciodată mai mult de 7 zile
 - pentru a realiza supresia adecvată a axului hipotalamo-hipofizo-ovarian sunt necesare 7 zile de administrare neîntreruptă.

În concordanță cu acestea, pot fi luate următoarele măsuri:

- Săptămâna 1

Pacienta trebuie să administreze doza omisă cât mai curând posibil, imediat ce și-a amintit, chiar dacă aceasta înseamnă să administreze două comprimate odată. Ulterior, va administra celelalte comprimate la ora obișnuită. În plus, în următoarele 7 zile trebuie utilizată o altă metodă contraceptivă de barieră, cum este prezervativul. Dacă în cele 7 zile precedente a avut loc un contact sexual neprotejat, trebuie luată în considerare posibilitatea unei sarcini. Riscul de sarcină este cu atât mai mare cu cât s-au omis mai multe administrări sau dozele omise sunt mai apropiate de intervalul liber.

- Săptămâna a 2-a

Pacienta trebuie să administreze doza omisă cât mai curând posibil, imediat ce și-a amintit, chiar dacă aceasta înseamnă să administreze două comprimate odată. Ulterior, va administra celelalte comprimate la ora obișnuită. Presupunând că femeia a administrat corect comprimatele în primele 7 zile și apoi a omis o administrare, nu este nevoie să folosească o metodă contraceptivă suplimentară. Totuși, dacă a omis mai mult de un comprimat, pacienta trebuie sfătuită să folosească o metodă contraceptivă suplimentară în următoarele 7 zile.

- Săptămâna a 3-a

Riscul reducerii eficacității este iminent datorită viitorului interval de pauză. Totuși, prin

ajustarea schemei de administrare poate fi prevenită reducerea protecției contraceptive. Prin respectarea uneia dintre cele două opțiuni de mai jos nu mai este nevoie să se folosească o metodă contraceptivă suplimentară, cu condiția ca în cele 7 zile care au precedat doza omisă pacienta să fi administrat corect toate comprimatele. Dacă nu este cazul, femeia trebuie să urmeze prima dintre aceste două opțiuni și să folosească o metodă suplimentară de protecție pentru următoarele 7 zile.

1. Pacienta trebuie să administreze ultimul comprimat omis cât mai curând posibil, imediat ce și-a amintit, chiar dacă aceasta înseamnă să administreze două comprimate odată.

Ulterior, va administra celelalte comprimate la ora obișnuită. Următorul blister trebuie început imediat, fără intervalul de pauză dintre blistere. Este puțin probabil ca femeia să prezinte o sângerare de întrerupere înainte de sfârșitul celui de-al doilea blister, dar poate prezenta pete (spotting) sau sângeri neregulate în timpul administrării comprimatelor.

2. De asemenea, pacienta poate fi sfătuită să întrerupă administrarea din blisterul respectiv. Ea trebuie să aibă un interval liber de până la 7 zile, incluzând și zilele când au fost omise comprimatele și să continue cu următorul blister.

Dacă pacienta a omis administrarea comprimatelor și ulterior nu a mai prezentat sângerarea de întrerupere în primele zile din intervalul de pauză, trebuie luată în considerare posibilitatea unei sarcini.

Recomandări în caz de vărsături sau diaree severă

Dacă la 3 - 4 ore de la administrare apar vărsături sau diaree severă, absorbția poate să nu fie completă. În aceste cazuri se procedează ca în cazul omiterii unui comprimat. Dacă pacienta nu vrea să modifice schema uzuală de administrare, trebuie să utilizeze comprimate din alt blister (de rezervă).

Cum se schimbă sau se întârzie apariția sângerării menstruale

Pentru a întârzia apariția sângerării menstruale, femeia trebuie să continue administrarea cu

un alt blister *Yasmin*, fără intervalul de pauză (liber) de 7 zile. Amânarea se poate face până la terminarea blisterului. În acest timp, pacienta poate prezenta sângeri neregulate sau pete (spotting). Ulterior, administrarea regulată a *Yasmin* este reluată după intervalul de pauză de 7 zile.

Pentru a schimba apariția sângerării menstruale în altă zi a săptămânii, femeia trebuie să administreze comprimatele conform schemei obișnuite, dar trebuie să scurteze perioada de pauză de 7 zile cu câte zile dorește. Odată cu scurtarea intervalului de pauză crește riscul ca ea să nu prezinte sângerare de întrerupere, ci să prezinte sângeri neregulate sau pete în timpul blisterului ulterior (așa cum se întâmplă când se întârzie apariția sângerării menstruale).

4.3 Contraindicații.

Contraceptivele orale combinate nu trebuie utilizate în prezența uneia dintre următoarele condiții. Dacă una dintre aceste condiții apare în timpul administrării contraceptivului, administrarea trebuie întreruptă imediat.

– hipersensibilitate la oricare dintre componentii produsului;

- tromboze venoase prezente sau în antecedente (tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară);
- tromboze arteriale prezente sau în antecedente (de exemplu accident vascular cerebral, infarct miocardic) sau condiții prodromale (angină pectorală, atac ischemic tranzitor). - prezența unor factori de risc severi sau numeroși pentru tromboză arterială:
 - diabet zaharat cu simptome vasculare;
 - hipertensiune arterială severă;
- dislipoproteinemie severă;
- predispoziție ereditară sau dobândită pentru tromboză venoasă sau arterială, cum este rezistență la PCA (proteina C activată), deficit de antitrombină III, de activatori ai proteinei C(APC), de proteină S, hiperhomocisteinemie și anticorpi antifosfolipide (anticorpi anticardiolipină, anticoagulant lupic);
- afecțiuni hepatice sau renale severe prezente sau în antecedente, atât timp cât funcția hepatică sau renală nu a revenit la normal;
- tumori hepatice (benigne sau maligne) prezente sau in antecedente;
- tumori maligne cunoscute sau suspectate ale organelor genitale și ale sânilor dacă sunt dependente de hormonii sexuali;
- sângerări vaginale nediagnosticate;
- sarcină cunoscută sau suspectată.

4.4 Atenționări și precauții speciale

Dacă una dintre condițiile sau factorii de risc menționați mai jos sunt prezenți, înainte de a se decide utilizarea contraceptivelor orale combinate trebuie evaluat individual raportul beneficiu terapeutic/risc potențial și discutat cu femeia înainte de începerea tratamentului. În cazul apariției acestor condiții/factori de risc sau agravării lor, femeia trebuie să informeze medicul. Acesta poate decide întreruperea tratamentului.

Tulburări circulatorii

Studiile epidemiologice au evidențiat o asociere între utilizarea contraceptivelor orale combinate și creșterea riscului tromboembolismului venos (tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară) și a tromboemboliilor arteriale (infarct miocardic, atac ischemic tranzitor). Aceste evenimente apar rar.

Tromboembolismul venos (TEV) manifestat prin tromboză venoasă profundă și embolism pulmonar poate să apară în timpul folosirii oricărui contraceptiv oral combinat. Incidența aproximativă a TEV la femeile care utilizează contraceptive cu doză mică de estrogen (<50 gg etinilestradiol) este < 4 la 10000 femei pe an în comparație cu 0,5-3 la 10000 femei pe an care nu folosesc contraceptive orale. Totuși, incidența TEV în timpul utilizării COC este substanțial redusă față de incidența asociată cu sarcina (6 la 10000 femei însărcinate pe an).

Foarte rar, la femeile care utilizează COC s-au raportat cazuri de tromboză apărute în alte vase sanguine, de exemplu la nivelul venelor și arterelor hepatice, mezenterice, renale sau retiniene. Nu există un consens cu privire la apariția acestor cazuri în legătură cu utilizarea contraceptivelor hormonale.

Simptomele trombozelor venoase și arteriale pot include:

- dureri neobișnuite unilaterale la nivelul membrelor inferioare și/sau edeme;

- dureri severe neașteptate în piept, care pot iradia sau nu în brațul stâng;
- dispnee apărută brusc;
- acces de tuse apărut brusc;
- orice cefalee neobișnuită, severă și prelungită;
- pierdere bruscă a vederii parțială sau completă;
- diplopie;
- vorbire greoaie sau afazie;
- vertij;
- colaps cu sau fără convulsii focale;
- slăbiciune sau senzație pronunțată de amorțeală care apare brusc și afectează o jumătate sau o parte a corpului;
- tulburări motorii;
- abdomen acut.

Riscul tromboembolismului (venos și/sau arterial) crește o dată cu vârsta;

- fumatul (cu cât fumează mai mult și înaintează în vârstă, în special, la femeile peste 35 ani);
- antecedentele familiale (de exemplu TEV venos/arterial la o rudă de gradul I la o vârstă relativ tânără) Dacă se suspectează o predispoziție ereditară pacienta trebuie să se adreseze specialistului pentru recomandări înainte de a se decide să utilizeze orice COC;
- obezitatea (indexul greutății~ corporale peste 30 kg/m²),
 - dislipoproteinemia;
 - hipertensiunea arterială;
 - valvulopatiile;
 - fibrilația atrială;
- imobilizarea prelungită, intervențiile chirurgicale majore, orice intervenție chirurgicală la nivelul membrelor inferioare sau orice traumatism major. În aceste situații se recomandă să se întrerupă utilizarea COC (cu cel puțin 4 săptămâni înaintea unei intervenții chirurgicale programate) și să nu se reia până la 2 săptămâni după remobilizarea completă.

Nu există consens asupra rolului posibil al varicelor venoase și tromboflebitelor superficiale în apariția sau progresia trombozelor venoase.

Trebuie avut în vedere riscul crescut al tromboembolismului în perioada postpartum (vezi pct. 4.6).

Alte condiții care au fost asociate cu evenimente adverse circulatorii includ diabetul zaharat, lupusul eritematos sistemic, sindromul uremic hemolitic, afecțiunile inflamatorii cronice ale intestinului (boala Crohn sau colita ulceroasă) și siclemia.

O creștere a frecvenței sau a severității migrenelor în timpul utilizării COC (care pot preceda un eveniment cerebrovascular) poate fi un motiv pentru întreruperea imediată a COC.

Când este luat în considerare raportul risc/beneficiu, medicul trebuie să țină cont de faptul că tratamentul adecvat al unei condiții poate reduce riscul asociat de tromboză și că riscul asociat cu sarcina este mai mare decât cel asociat cu utilizarea COC.

Tumorile

În unele studii epidemiologice s-a raportat un risc crescut de cancer cervical la femeile care utilizează o perioadă îndelungată COC, dar persistă o controversă în ceea ce privește gradul în care această constatare este atribuită efectelor comportamentului sexual și altor factori, cum este virusul papilomului uman (HPV).

O metaanaliză a 54 studii epidemiologice a arătat că există o creștere ușoară a riscului relativ (RR = 1,24) de a avea cancer de sân diagnosticat la femeile care utilizează în mod curent COC. Riscul crescut dispare gradat în decurs de 10 ani de la întreruperea utilizării COC. Deoarece cancerul de sân este rar la femeile sub 40 ani, numărul suplimentar de cazuri de cancer de sân diagnosticat la femeile care au utilizat recent sau care utilizează în prezent COC este mic în comparație cu riscul general de cancer de sân. Aceste studii nu oferă dovezi privind cauzalitatea. Riscul crescut observat se poate datora unui diagnostic precoce al cancerului de sân la femeile care utilizează COC, efectelor biologice ale COC sau ambelor. Cancerele de sân diagnosticate la fiecare femeie care utilizează COC tind să fie mai puțin avansate clinic decât cancerele diagnosticate la femeile care nu utilizează COC.

În cazuri rare, la femeile care folosesc COC au fost raportate tumori hepatice benigne și, mult mai rar, tumori hepatice maligne. În cazuri izolate, aceste tumori au condus la hemoragii intraabdominale care au pus viața în pericol. La femeile care utilizează COC trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial o tumoră hepatică atunci când apar dureri severe în etajul abdominal superior, hepatomegalie sau semne de hemoragie intraabdominală.

Alte condiții

La pacientele care utilizează concomitent *Yasmin* și produse medicamentoase cu potențial de creștere a kaliemiei cum sunt inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, antagoniștii receptorilor angiotensinei II, antagoniștii de aldosteron, diuretice care economisesc potasiu sau antiinflamatoare nesteroidiene, trebuie monitorizată kaliemia în timpul primului ciclu de tratament.

Capacitatea de excreție a potasiului poate fi limitată la pacientele cu insuficiență renală. La aceste paciente riscul teoretic de hiperkaliemie datorat utilizării *Yasmin* trebuie minimalizat prin monitorizarea kaliemiei în primul ciclu de tratament după inițierea terapiei.

Femeile cu hipertrigliceridemie sau antecedente heredocolaterale pot prezenta un risc crescut de pancreatită în cazul în care utilizează COC.

Deși, la multe femei care utilizează COC, au fost raportate creșteri mici ale tensiunii arteriale, cazurile relevante clinic sunt rare. Nu a fost stabilită o relație între utilizarea COC și hipertensiunea arterială manifestă clinic. Totuși, dacă apare o hipertensiune arterială persistentă semnificativă clinic în cursul utilizării COC, atunci este prudent ca medicul să recomande întreruperea utilizării COC și să trateze hipertensiunea arterială. Când este necesar, utilizarea COC poate fi reluată dacă prin tratament antihipertensiv se poate obține normalizarea tensiunii arteriale.

Următoarele condiții au fost raportate că pot să apară sau se pot agrava atât o dată cu sarcina, cât și cu utilizarea COC, dar dovada unei asocieri cu utilizarea COC este neconcluzivă: icter și/sau prurit legate de colestază, litiază biliară, porfirie, lupus eritematos sistemic, sindrom hemolitic uremic, coree Sydenham, herpes gestațional, pierderea auzului legată de otoscleroză.

Tulburările acute sau cronice ale funcției hepatice pot necesita întreruperea utilizării COC până când testele funcției hepatice revin la normal. Reapariția icterului colestatic

care a apărut pentru prima dată în timpul sarcinii sau utilizării anterioare a steroizilor sexuali necesită întreruperea COC.

Deși COC pot avea efect asupra rezistenței periferice la insulină și toleranței la glucoză, nu există nici o dovadă privind necesitatea modificării regimului terapeutic la pacientele cu diabet zaharat care folosesc COC. Totuși, femeile cu diabet zaharat trebuie supravegheate cu atenție în timpul utilizării COC, în special la inițierea tratamentului.

În timpul utilizării COC au fost raportate agravarea bolii Crohn, colitei ulcerose, manifestărilor clinice ale sindromului Dubin-Jonson și sindromului Rotor.

Ocazional, poate să apară cloasmă, mai ales la femeile cu antecedente de cloasmă gravidică. Femeile cu tendință la cloasmă trebuie să evite expunerea la soare sau la radiații ultraviolete în timpul utilizării COC.

Examen/consult medical

Trebuie efectuate o anamneză și un examen medical complete înainte de începerea sau reluarea utilizării *Yasmin*, ținând cont de contraindicații (pct. 4.3) și precauții, acestea trebuie repetate cel puțin anual în timpul utilizării *Yasmin*. De asemenea, este importantă o evaluare medicală periodică deoarece contraindicațiile (de exemplu un atac ischemic tranzitor etc.) sau factorii de risc (de exemplu antecedente heredocolaterale de tromboză arterială sau venoasă) pot să apară pentru prima dată în timpul utilizării *Yasmin*. Frecvența și natura acestor evaluări trebuie individualizate dar, în general, trebuie să cuprindă în special măsurarea tensiunii arteriale, examenul sânilor, abdomenului și organelor pelvine, inclusiv examenul citologic și teste relevante de laborator.

Femeile trebuie avertizate că produsele medicamentoase cum este *Yasmin* nu le protejează de infecția HIV (SIDA) și de alte boli cu transmitere sexuală.

Eficacitate redusă

Eficacitatea COC poate fi redusă în cazul în care se omit comprimate (vezi *Cum se procedează dacă s-a omis o administrare*), în caz de vărsături sau diaree severă (vezi *Recomandări în caz de vărsături sau diaree severă*) sau în cazul unui tratament medicamentos concomitent (vezi *Influența altor medicamente asupra Yasmin*).

Reducerea controlului menstruației

La toate contraceptivele orale combinate pot să apară sângerări neregulate (pete sau sângerări) în special în cursul primelor luni de utilizare. De aceea, evaluarea oricărei sângerări neregulate este semnificativă doar după un interval de adaptare de aproximativ 3 cicluri.

Dacă sângerările neregulate persistă sau apar după cicluri anterioare regulate, trebuie luate în considerare cauze ne hormonale și sunt indicate măsuri adecvate de diagnostic care să excludă prezența malignității sau sarcina. Acestea pot include chiuretajul.

La unele femei, sângerarea de întrerupere poate să nu apară pe parcursul intervalului de pauză. Dacă COC au fost utilizate conform indicațiilor de la pct. 4.2., este puțin posibil ca femeia să fie însărcinată. Totuși, dacă COC nu au fost administrate în conformitate cu aceste indicații, înainte de prima sângerare de întrerupere care nu s-a produs sau dacă nu sau produs 2 sângerări de întrerupere, trebuie exclusă existența unei sarcini înainte de a continua administrarea COC.

4.5 Interacțiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacțiuni

Influența altor medicamente asupra Yasmin

Interacțiunile dintre alte produse medicamentoase și COC ce determină un clearance crescut al hormonilor sexuali pot duce la sângerări de întrerupere și eșecul efectului contraceptiv. Acest lucru a fost stabilit pentru hidantoine, barbiturice, primidonă, carbamazepină și rifamicină; de asemenea, oxcarbazepina, topiramatul, felbamatul și griseofulvina sunt susceptibile. Mecanismul acestor interacțiuni pare să se bazeze pe

inductor enzimatic hepatic al acestor medicamente. În general, efectul inductor enzimatic maxim nu este observat timp de 2-3 săptămâni, dar apoi se menține cel puțin 4 săptămâni după întreruperea tratamentului.

De asemenea, a fost raportat eșecul efectului contraceptiv în cazul utilizării antibioticelor, cum sunt ampicilinele și tetraciclinele. Mecanismul acestui efect nu a fost elucidat.

Femeile care urmează un tratament pe termen scurt cu oricare dintre clasele de medicamente menționate mai sus sau cu alte medicamente trebuie să folosească temporar și

o metodă de barieră pe lângă *Yasmin* pe perioada administrării în asociere a medicamentului respectiv și încă 7 zile după întreruperea utilizării acestuia. Femeile care utilizează rifampicină trebuie să folosească o metodă de barieră în timpul utilizării medicamentului respectiv și încă 28 zile după întreruperea administrării lui. Dacă administrarea concomitentă a medicamentului durează până după terminarea comprimatelor din blisterul de *Yasmin*, administrarea următorului blister trel fără să se mai facă pauza obișnuită.

Pentru femeile care urmează un tratament îndelungat cu medicamente inductoare enzimatic, experții au recomandat creșterea dozelor de steroizi contraceptivi. Dacă nu este de dorit o doză mare contraceptivă sau dacă pare să fie nesatisfăcătoare sau nesigură, de exemplu în cazul sângerărilor neregulate, femeia trebuie sfătuită să utilizeze și o altă metodă contraceptivă.

Drospirenona este un substrat pentru citocromul P450 3A4 deși, la om, principalii metaboliți plasmatici sunt generați fără implicarea citocromului P450. *In vitro*, acest medicament are o influență inhibitoare mică-moderată asupra turnover-ului citocromului P450 1A1, citocromului P450 2C9, citocromului P450 2C19 și citocromului P450 3A4. Drospirenona este un inhibitor reversibil al citocromului P450 3A4. Nu poate fi exclusă o interferență între drospirenonă și metabolizarea *in vivo* a altor medicamente, în care sunt implicate aceste izoenzime. *In vitro*, drospirenona nu influențează turnover-ului citocromului P4501A2 și citocromului

P450 2D6.

Influența Yasmin asupra altor produse medicamentoase.

Pe baza studiilor inhibitorii *in vitro* și a unui studiu de interacțiune *in vivo* efectuate la voluntare, utilizând omeprazolul ca substrat marker, drospirenona a prezentat o mică capacitate de a interacționa cu metabolizarea altor produse medicamentoase.

Alte interacțiuni

La pacientele care utilizează concomitent timp îndelungat *Yasmin* și produse medicamentoase cu potențial de creștere a kaliemiei, cum sunt inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, antagoniștii receptorilor angiotensinei II, antagoniștii de aldosteron, diureticele care economisesc potasiu sau antiinflamatoarele nesteroidiene, în timpul primului ciclu de tratament trebuie monitorizată kaliemia.

Pe baza rezultatelor *in vitro* și a metabolismului drospirenonei *in vivo*, la doze clinice *Yasmin* are capacitate mică de a interacționa în mod semnificativ cu citocromul P450. Cu toate acestea, inhibitorii ai citocromului P450 cum sunt ketoconazolul, eritromicina, ciclosporina și altele pot inhiba metabolismul drospirenonei.

Teste de laborator

Utilizarea steroizilor contraceptivi poate influența rezultatele anumitor teste de laborator, incluzând parametrii biochimici ai funcției hepatice, tiroidei, funcției renale și a glandei suprarenale, concentrațiile plasmatice ale proteinelor (transportoare), cum este globulina care leagă corticosteroizii și fracțiunile lipidice/lipoproteice, parametrii metabolismului glucidic, parametrii coagulării și fibrinolizei. În general, modificările sunt în limitele valorilor normale. Drospirenona produce o creștere a activității reninei plasmatice și a aldosteronului plasmatic datorită unei slabe activități antiminerocorticoide.

4.6 Sarcina și alăptarea

Administrarea *Yasmin* este contraindicată în timpul sarcinii.

Dacă sarcina apare în timpul tratamentului cu *Yasmin*, administrarea trebuie întreruptă imediat.

Alăptarea poate fi influențată de COC, care pot reduce cantitatea și pot modifica compoziția laptelui matern. De aceea, în general, utilizarea COC este contraindicată în timpul alăptării. Mici cantități din steroizii contraceptivi și/sau metaboliții lor pot fi excretați în laptele matern.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Yasmin nu influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacții adverse severe

Vezi și pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale.

Alte reacții adverse posibile

La femeile care utilizează COC au fost raportate următoarele reacții adverse, asocierea nefiind nici confirmată, nici infirmată: sensibilitate la nivelul sânilor, dureri și secreții la nivelul sânilor; cefalee, migrenă, modificări ale libidoului, stări depresive, intoleranță la lentilele de contact, greață, vărsături, modificări ale secreției vaginale, diferite afecțiuni cutanate (eritem nodos, eritem multiform, fotosensibilizare, erupții cutanate), retenție de lichide, modificări ale greutateii corporale, reacții de hipersensibilitate.

4.9 Supradozaj

Până în prezent, nu există experiență în ceea ce privește supradozajul cu *Yasmin*. Pe baza experienței generale cu COC, simptomele care pot să apară în acest caz sunt: greață, vărsături și, la fetele tinere, sângerări vaginale ușoare. Nu există antidot și tratamentul ulterior trebuie să fie simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hormoni sexuali și modulatori ai sistemului genital, contraceptive hormonale pentru uz sistemic, progestogeni și estrogeni în combinații fixe. Cod ATC: G03A A12.

Efectul contraceptiv al *Yasmin* se bazează pe interacțiunea a diferite efecte, dintre care cele mai importante sunt inhibarea ovulației și modificările secreției cervicale. Pe lângă protecția contraceptivă, COC are câteva efecte pozitive care, în afară de efectele negative (vezi pct. 4.4 și 4.8), pot fi utile în decizia privind metoda de control a sarcinii. Ciclul menstrual este mai regulat, menstruația este adesea mai puțin dureroasă, iar sângerarea este mai redusă. Aceasta din urmă poate determina o scădere în apariția deficienței de fer. Pe de altă parte, în cazul contraceptivelor care conțin doze mai mari de etinilestradiol (50 μg) există dovezi ale unui risc redus de tumori fibrochistice ale sânilor, chisturi ovariene, boală inflamatorie pelvină, sarcină ectopică și cancer endometrial și ovarian. Rămâne să se confirme dacă acest lucru se aplică la contraceptivele orale care conțin doze mici de etinilestradiol.

Yarina este un contraceptiv oral combinat care conține etinilestradiol și progestogen, drospirenonă. La doze terapeutice, drospirenona prezintă și proprietăți antiandrogenice și antimineralocorticoide slabe. Este lipsită de orice activitate androgenică, estrogenică, glucocorticoidă și antiglucocorticoidă. Acestea, în combinație cu proprietățile antimineralocorticoidă și antiandrogenică, conferă drospirenonei un profil biochimic și farmacologic foarte asemănător cu al progesteronului natural.

Există indicații din studiile clinice că proprietățile antimineralocorticoide slabe ale *Yasmin* se datoresc unui efect natriuretic ușor. La aproximativ 1600 femei care au utilizat *Yasmin* timp de un an, care s-au cântărit săptămânal la domiciliu, s-a observat o scădere medie în greutate de 0,5 kg (95%, interval de confidență: -0,7 la -0,4 kg).

Ca și în cazul altor progestogeni cu proprietăți antiandrogenice, utilizarea *Yasmin* poate avea o influență benefică asupra acneei.

Drospirenona are și alte efecte benefice pe lângă cele contraceptive. Drospirenona are activitate antimineralocorticoidă care poate preveni creșterea în greutate și alte simptome provocate de retenția hidrică. Aceasta contracarează retenția de sodiu provocată de estrogen și are efecte pozitive asupra sindromului premenstrual. În

combinație cu estradiolul, drospirenona are efect favorabil asupra profilului lipidic, cu creșterea HDL. Drospirenona are acțiune antiandrogenică cu efecte benefice cutanate - reducerea leziunilor acneice și a producției de sebum. În plus, drospirenona nu contracarează creșterea SHBG legată de etinilestradiol.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Drospirenonă (3 mg)

După administrări orale repetate, drospirenona este absorbită rapid și complet. După o singură administrare, concentrația plasmatică maximă de aproximativ 35 ng/ml se atinge după 1- 2 ore de la ingestie. După administrări repetate în timpul unui ciclu de tratament, la starea de echilibru concentrația plasmatică maximă de 60 ng/ml este atinsă după 7-14 zile.

Biodisponibilitatea absolută este de 76 - 85%. Administrarea concomitentă de alimente nu influențează biodisponibilitatea.

După administrarea orală, concentrația plasmatică a drospirenonei scade în două faze caracterizate prin timpi de înjumătățire plasmatică de $1,6 \pm 0,7$ ore, respectiv $27 \pm 7,5$ ore. Drospirenona se leagă de albumina plasmatică și nu se leagă de globulinele care leagă hormonii sexuali (SHBG - sex hormone binding globulin) sau globulinele care leagă corilcolzll (CBG-corticoid binding globulin).

Numai 3- 5% din concentrația plasmatică totală de medicament este prezentă sub formă de steroid liber. Etinilestradiolul determină creșterea SHBG și nu influențează legarea de proteinele plasmatice a drospirenonei. Volumul aparent mediu de distribuție al drospirenonei este de $3,7 \pm 1,21$ /kg.

După administrare orală, drospirenona este metabolizată în proporție mare. Metaboliții principali din plasmă sunt reprezentați de forma acidă a drospirenonei generată de ruperea inelului lactonei și 4,5-dihidro-drospirenon-3 sulfat, ambii fiind formați fără implicarea citocromului P450. Drospirenona este metabolizată în proporție mică de citocromul P450 3A4 și a demonstrat capacitatea de a inhiba această enzimă, precum și citocromul P450 1 A 1, citocromul P450 2C9 și citocromul P450 2C 19, *in vitro*.

Rata clearance-ului metabolic al drospirenonei în plasmă este de $1,5 \pm 0,2$ ml/min și kg. Drospirenona se excretă în cantități foarte mici sub formă neschimbată. Metaboliții drospirenonei sunt excretați prin materiile fecale și urină într-un raport de aproximativ 1,2-1,4. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al metaboliților în urină și materiile fecale este de aproximativ 40 ore.

În timpul unui ciclu de tratament, concentrația plasmatică maximă a drospirenonei la starea de echilibru de aproximativ 60 ng/ml este atinsă între zilele 7-14. Acumularea drospirenonei în plasmă cu un factor de aproximativ 2-3 este un rezultat al raportului

dintre timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare și intervalul de administrare. Ulterior, în timpul tratamentului, acumularea drospirenonei s-a observat între ciclul 1 și 6; apoi nu s-a mai observat acumulare.

Etinilestradiol (30 μg)

După administrare orală, etinilestradiolul este absorbit rapid și complet. După administrarea a 30 μg concentrația plasmatică maximă de 88-100 pg/ml este atinsă la 1-2 ore după administrare. Biodisponibilitatea absolută ca urmare a conjugării presistemice la nivelul mucoasei intestinale și la primul pasaj hepatic este de aproximativ 60%. Ingestia concomitentă de alimente reduce biodisponibilitatea etinilestradiolului cu 25% la unii dintre subiecții investigați, în timp ce la alții nu se observă nici o modificare.

Concentrația plasmatică a etinilestradiolului scade în două faze, cu un timp de înjumătățire prin eliminare de aproximativ 24 ore. Etinilestradiolul se leagă în proporție mare (aproximativ 98,5%), dar nespecific de albumina plasmatică și induce creșterea concentrației plasmatice a SHBG. Pentru etinilestradiol a fost determinat un volum aparent de distribuție de aproximativ 5 l/kg

Etinilestradiolul este conjugat presistemic atât la nivelul mucoasei intestinului subțire cât și în ficat.

Etinilestradiolul este metabolizat îndeosebi prin hidroxilare aromatică cu formarea unei varietăți largi de metaboliți hidroxilați și metilați; aceștia sunt prezenți ca metaboliți liberi și conjugați cu glucuronide și sulfați. Clearance-ul plasmatic al etinilestradiolului este de aproximativ 5 ml/min și kg.

Etinilestradiolul este excretat în cantitate nesemnificativă sub formă nemetabolizată. Metaboliții etinilestradiolului sunt excretați urinar și biliar într-o proporție de 4:6, cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 1 zi.

Starea de echilibru este realizată în timpul celei de a doua jumătăți a unui ciclu de tratament și etinilestradiolul se acumulează în plasmă cu un factor de aproximativ 1,4 - 2,1.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele observate în studiile preclinice au fost concordante cu cele farmacologice recunoscute.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat, amidon de porumb, amidon pregelatinizat, povidonă K 25, stearat de magneziu.

Film

Hidroxipropilmetilceluloză, macrogol 6000, talc, dioxid de titan (E 171), oxid galben de fer (E 172).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura Și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister tip calendar a 21 comprimate filmate.

6.6 Instrucțiuni privind pregătirea produsului medicamentos în vederea administrării și manipularea sa

Nu sunt necesare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Schering AG

Mullerstrasse 178, D-13342, Berlin, Germania

8. NUMARUL DIN REGISTRUL PRODUSELOR MEDICAMENTATOASE

405912003/01

9. DATA AUTORIZĂRII SAU A ULTIMEI REAUTORIZĂRI

Autorizare, Decembrie 2003

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2004