

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Yasminelle, 0,02 mg/3 mg, filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,020 mg etinyløstradiol (som betadeksklarat) og 3 mg drospirenon.

Hjelpestoff med kjent effekt: laktose 46 mg (som laktosemonohydrat 48,18 mg)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Lyserøde, runde tabletter med konvekse sider, en side merket med bokstavene "DS" i en likesidet sekskant.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Antikonsepsjon.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsmåte: Oral bruk.

Dosering

Bruksanvisning for Yasminelle

Tabletten skal tas hver dag til omtrent samme tid. Tablettene tas om nødvendig med litt væske og i den rekkefølgen som er angitt på blisterbrettet. Det skal tas en tablett daglig i 21 etterfølgende dager. Etter 7 tablettfrie dager startes et nytt brett. I løpet av de tablettfrie dagene inntreer det vanligvis en bortfallsblødning. Blødningen begynner normalt 2-3 dager etter inntak av den siste tabletten og er kanskje ikke avsluttet når man begynner på neste brett.

Hvordan begynne behandling med Yasminelle

- Ingen tidligere bruk av hormonell antikonsepsjon (i løpet av den siste måneden).

Tablettinntaket skal begynne på den første dagen i kvinnens naturlige menstruasjonssyklus (det vil si menstruasjonsblødningens første dag).

- Overgang fra en prevensjon av kombinasjonstypen (perorale kombinasjons-p-piller, vaginalring eller p-plaster).

Kvinnen bør helst starte behandlingen med Yasminelle dagen etter den siste aktive tablett og senest dagen etter den tablettfrie perioden eller etter siste placebotablett er tatt for den tidligere prevensjonsmetoden av kombinasjonstypen. Hvis det er brukt en vaginalring eller et p-plaster, skal kvinnen helst begynne å bruke Yasminelle samme dag som dette fjernes, men senest på tidspunktet for neste anvendelse.

- Overgang fra en metode som kun inneholder progestogen (minipille, injeksjonspreparat, implantat) eller fra et intrauterint system, som frigjør progestogen (hormonspiral).

Kvinnen kan gå over fra minipillen på en hvilken som helst dag (fra et implantat eller spiral på dagen det fjernes, fra et injeksjonspreparat når neste injeksjon skal gjøres), men bør i alle disse tilfellene anbefales å benytte annen tilleggsprevensjon (barrieremetoden) i de første 7 dagene etter oppstart med Yasminelle.

- Etter abort i første trimester.

Medikasjonen kan startes umiddelbart. Det er da ikke behov for å bruke annen prevensjon.

- Etter fødsel eller abort i andre trimester.

Det anbefales at medikasjonen startes dag 21 til 28 etter fødsel eller abort i andre trimester. Hvis medikasjonen startes senere, anbefales det å bruke annen prevensjon i tillegg de første 7 dagene. Hvis samleie allerede har skjedd, må graviditet utelukkes før behandlingen med kombinasjons-p-pillene starter, eller kvinnen må vente med å bruke preparatet til den første menstruasjonen inntreffer.

For kvinner som ammer, se pkt. 4.6.

Hvis tablettene ikke tas til riktig tid

Hvis tablettene tas **mindre enn 12 timer for sent**, reduseres ikke antikonsepsjonsbeskyttelsen. Kvinnen skal da ta tablett så snart hun husker det. De andre tablettene skal tas til vanlig tid.

Hvis tablettene tas **mer enn 12 timer for sent**, kan dette redusere antikonsepsjonsbeskyttelsen. Følgende to grunnregler gjelder hvis tablettene ikke tas til riktig tid:

1. Inntaket av tablettene må aldri avbrytes i mer enn 7 dager.
2. 7 dager med uavbrutt tablettinntak kreves for å oppnå adekvat hemming av den hypothalamiske-hypofysære-ovariale aksen.

I henhold til dette gjelder det følgende for daglig praksis:

- Uke 1

Den siste tablett som ikke er tatt til riktig tid, skal tas så snart kvinnen husker det, selv om dette innebærer å ta to tabletter samtidig. Deretter skal resten av tablettene tas til vanlig tid. I tillegg må annen prevensjon, f.eks. kondom, brukes de neste 7 dagene. Hvis samleie har funnet sted i løpet av de foregående 7 dagene, må muligheten for graviditet vurderes. Jo flere tabletter som ikke er tatt til riktig tid, og jo nærmere dette skjer den tablettfrie perioden, desto større er faren for graviditet.

- Uke 2

Den siste tablett som ikke er tatt til riktig tid, skal tas så snart kvinnen husker det, selv om dette innebærer å ta to tabletter samtidig. Deretter skal resten av tablettene tas til vanlig tid. Under forutsetning av at tablettene er tatt riktig i de 7 dagene før den første glemte tablett, er annen prevensjon ikke nødvendig. Hvis kvinnen imidlertid har glemt å ta mer enn én tablett, må hun anbefales å bruke ekstra beskyttelse i 7 dager.

- Uke 3

Det er stor fare for redusert pålitelighet på grunn av den kommende 7-dagers tablettfrie perioden. Ved å justere programmet for tablettinntaket kan man imidlertid fremdeles unngå redusert antikonsepsjonsbeskyttelse. Hvis ett av alternativene under benyttes, er det derfor ikke nødvendig å bruke annen prevensjon i tillegg, under forutsetning av at alle tablettene er tatt riktig i de 7 dagene før den første glemte tablett. Hvis dette ikke er tilfellet, må kvinnen følge det første av disse to alternativene og i tillegg bruke annen beskyttelse de neste 7 dagene.

1. Den siste tablett som ikke er tatt til riktig tid, skal tas så snart kvinnen husker det, selv om dette innebærer å ta to tabletter samtidig. Deretter skal resten av tablettene tas til vanlig tid. Det neste brettet må påbegynnes så snart det gjeldende brettet er slutt, det vil si at brettene må tas rett etter hverandre. Det er lite sannsynlig at det inntre en bortfallsblødning før slutten på det andre brettet, men sporblødninger eller gjennombruddsblødninger kan inntre de dagene tablettene tas.
2. Kvinnen kan også instrueres om å avbryte tabletttakingen fra det gjeldende brett. Hvis dette er tilfellet, skal det være en tablettfri periode på opptil 7 dager, inkludert dagene hun glemte å ta tablettene, deretter fortsetter hun med neste brett.

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

Råd ved gastrointestinale forstyrrelser

Alvorlige gastrointestinale forstyrrelser (f.eks. oppkast eller diaré) kan føre til ufullstendig absorpsjon, og annen prevensjon bør derfor benyttes. Ved oppkast i løpet av de første 3-4 timene etter inntak av tablett bør en ny tablett (erstatningstablett) tas så snart som mulig. Den nye tablett bør tas i løpet av 12 timer etter den vanlige tablett er blitt inntatt. Hvis det har gått mer enn 12 timer, gjelder samme retningslinjer som ved tabletter som ikke tas til riktig tid (se pkt. 4.2 Hvis tablettene ikke tas til riktig tid). Hvis kvinnen ikke ønsker å endre det normale tabletttakingsprogrammet, må hun ta de(n) ekstra tablett(e) fra et annet brett.

Hvordan utsette en menstruasjonsblødning

For å utsette en menstruasjon fortsetter kvinnen med et annet brett med Yasminelle uten en tablettfri periode. Utsettelsen kan pågå så lenge som ønsket inntil det andre brettet er slutt. I løpet av denne tiden kan det inntre en gjennombruddsblødning eller sporblødning. Yasminelle tas deretter på vanlig måte etter den vanlige 7-dagers tablettfrie perioden.

For å få menstruasjonen en annen dag i uken enn den vanlige, kan den kommende tablettfrie perioden forkortes med så mange dager som ønskelig. Jo kortere intervallet er, desto større er faren for at det ikke vil inntre en bortfallsblødning, og at det vil inntre en gjennombruddsblødning og sporblødning i løpet av det etterfølgende brettet (på samme måte som ved utsettelse av en menstruasjonssyklus).

Ytterligere informasjon for spesielle pasientgrupper

Pediatrisk populasjon

Yasminelle er kun indisert etter menarke.

Eldre

Yasminelle er ikke indisert etter menopause.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Yasminelle er kontraindisert hos kvinner med alvorlige leversykdommer. Se også pkt. 4.3 og 5.2.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Yasminelle er kontraindisert hos kvinner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller akutt nyresvikt. Se også pkt. 4.3 og 5.2.

4.3 Kontraindikasjoner

Kombinerte hormonelle prevensjonsmidler skal ikke brukes ved følgende tilstander. Hvis noen av disse tilstandene skulle inntre for første gang under bruken av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, seponeres behandlingen straks.

- Forekomst av eller risiko for venøs tromboembolisme
 - Venøs tromboembolisme – nåværende venøs tromboembolisme (på antikoagulerende midler) eller tidligere (f.eks. dyp venøs trombose eller lungeemboli)
 - Kjent arvelig eller tilegnet predisposisjon for venøs tromboembolisme, f.eks. APC-resistens (inkludert Faktor V Leiden), antitrombin III mangel, protein C mangel, protein S mangel
 - Omfattende kirurgi med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4)
 - En høy risiko for venøs tromboembolisme på grunn av tilstedeværelsen av flere risikofaktorer (se pkt. 4.4)
- Forekomst av eller risiko for arteriell tromboembolisme
 - Arteriell tromboembolisme – nåværende arteriell tromboembolisme, tidligere arteriell tromboembolisme (f.eks. hjerteinfarkt) eller prodromal tilstand (f.eks. angina pectoris)
 - Cerebrovaskulær sykdom – nåværende slag, tidligere slag eller prodromal tilstand (f.eks. transitorisk iskemisk attack, TIA)
 - Kjent arvelig eller tilegnet predisposisjon for arteriell tromboembolisme, f.eks. hyperhomocysteinemi og antifosfolipidantistoffer (antikardiolipinantistoffer, lupusantikoagulanter)
 - Migræne med fokale nevrologiske symptomer i anamnesen
 - En høy risiko for arteriell tromboembolisme på grunn av flere enn én risikofaktor (se pkt. 4.4) eller på grunn av tilstedeværelse av én alvorlig risikofaktor som:
 - diabetes mellitus med vaskulære symptomer
 - alvorlig hypertensjon
 - alvorlig dyslipoproteinemi
- Nåværende eller tidligere alvorlig leversykdom så lenge leverfunksjonsverdiene ikke er normale igjen
- Alvorlig nyreinsuffisiens eller akutt nyresvikt
- Tidligere eller nåværende levertumorer (god- eller ondartede)
- Kjente eller mistenkte maligne tilstander som påvirkes av kjønnshormoner (f.eks. i genitalier eller bryster)
- Ikke-diagnostisert vaginal blødning
- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

Hvis noen av tilstandene eller risikofaktorene som er nevnt over, er til stede, bør egnethet av Yasminelle diskuteres med kvinnen.

- Ved forverring eller første forekomst av noen av disse tilstandene eller risikofaktorer skal kvinnen kontakte legen sin. Legen skal da avgjøre om bruk av Yasminelle skal seponeres.
- Ved tilfeller av mistenkt eller bekreftet venøs tromboembolisme eller arteriell tromboembolisme, skal bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler seponeres. Ved tilfeller der behandling med antikoagulanter er igangsatt skal passende alternative prevensjonsmetoder initieres på grunn av antikoagulantbehandlingens teratogenisitet (kumariner).
- Sirkulatoriske sykdommer

Risiko ved venøs tromboembolisme

Bruk av alle typer kombinerte hormonelle prevensjonsmidler innebærer økt risiko for venøs tromboembolisme sammenlignet med ingen bruk. **Produkter som inneholder levonorgestrel, norgestimat eller noretisteron er forbundet med lavest risiko for venøs tromboembolisme. Andre produkter som Yasminelle kan ha opptil to ganger så høy risiko for venøs tromboembolisme. Beslutningen om å bruke andre produkter enn de med lavest risiko for venøs tromboembolisme må kun tas etter å ha diskutert dette med kvinnen for å sikre at hun forstår risikoen for venøs tromboembolisme med Yasminelle, hvordan nåværende risikofaktorer påvirker denne risikoen og at risikoen for venøs tromboembolisme er høyest det første året. Data viser også at risikoen er økt når bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler gjenopptas etter en pause på 4 uker eller mer.**

Hos kvinner som ikke bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler og som ikke er gravide, vil ca. 2 av 10 000 utvikle venøs tromboembolisme i løpet av ett år. Hos hver enkelt kvinne kan imidlertid risikoen være langt høyere avhengig av underliggende risikofaktorer (se under).

Det er anslått at ca. 9-12¹ av 10 000 kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder drospirenon, vil utvikle venøs tromboembolisme i løpet av ett år. Til sammenligning er det ca. 6² kvinner ved bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel.

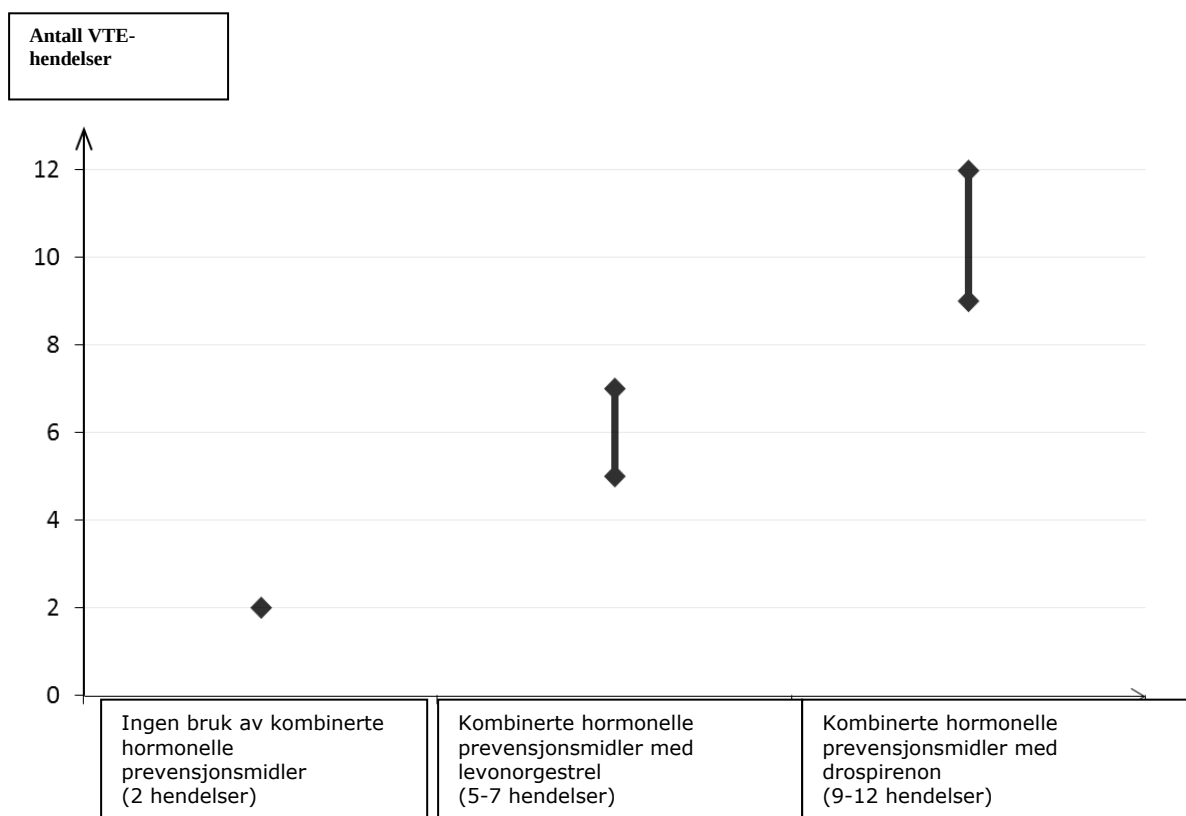
I begge tilfellene er antall tilfeller av venøs tromboembolisme per år lavere enn antallet som er forventet ved graviditet eller i post partum-perioden.

Venøs tromboembolisme kan være dødelig i 1-2 % av tilfellene.

Antall VTE-hendelser per 10 000 kvinner i løpet av ett år

¹ Disse insidensene ble estimert ut fra alle de epidemiologiske studiedataene ved bruk av relativ risiko for de ulike produktene sammenlignet med kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel.

² Midtpunktet i området 5-7 per 10 000 kvinner/år basert på relativ risiko for kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel versus ingen bruk på ca. 2,3- til 3,6



I ekstremt sjeldne tilfeller er det rapportert at trombose har inntruffet i andre blodårer, f.eks. vener og arterier i leveren, mesenteriet, nyrer eller i retina hos brukere av brukere kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Risikofaktorer for venøs tromboembolisme

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

Yasminelle er kontraindisert hvis en kvinne har flere enn én risikofaktor som gir henne høy risiko for venøs trombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinne har flere enn én risikofaktor, er det mulig at økt risiko er større enn summen av de enkelte faktorene – i slike tilfeller bør kvinnens totalrisiko for venøs tromboembolisme tas i betraktning. Dersom nytte-risikobalansen anses å være negativ, skal ikke-kombinerte hormonelle prevensjonsmidler forskrives (se pkt. 4.3).

Tabell: Risikofaktorer for venøs tromboembolisme

Risikofaktor	Kommentar
Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) over 30 kg/m ²)	Risikoen øker betydelig med økende BMI. Dette er spesielt viktig å ta hensyn til dersom andre risikofaktorer også er til stede.
Langvarig immobilisering (inkludert flyreise >4 timer), omfattende kirurgi, all kirurgi som omfatter bein eller bekken, nevrokirurgi eller store traumer	I slike situasjoner anbefales det å seponere bruken av p-piller (minst 4 uker før eventuell planlagt kirurgi) og ikke gjenoppta bruken før 2 uker etter fullstendig remobilisering. Andre prevensjonsmetoder bør brukes for å unngå utilsiktet graviditet. Antitrombotisk behandling skal vurderes dersom

Risikofaktor	Kommentar
Merk: midlertidig immobilisering, inkludert flyreise >4 timer kan også være en risikofaktor for venøs tromboembolisme, spesielt hos kvinner med andre risikofaktorer	Yasminelle ikke er seponert i forkant.
Positiv familiehistorie (venøs tromboembolisme hos søsken eller foreldre spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50 års alder)	Dersom arvelig predisposisjon mistenkes, bør kvinnen henvises til spesialist for rådgivning før beslutningen om å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler tas
Andre medisinske tilstander forbundet med venøs tromboembolisme	Kreft, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk-uremisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsykdom (Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt) og sigdcellesykdom
Høy alder	Spesielt eldre enn 35 år

Det er ikke enighet om rollen åreknuter og overfladisk tromboflebitt har for oppstart eller forverring av venetrombose.

Den økte risikoen for tromboembolisme ved graviditet og spesielt de første seks ukene av post-partum-perioden bør tas i betraktning (for informasjon om "Graviditet og amming", se pkt. 4.6. Se også grafene som viser risiko for venøs tromboembolisme).

Symptomer på venøs tromboembolisme (dyp venøs trombose og lungeemboli)

Ved forekomst av symptomer skal kvinner rådes til å oppsøke akutt medisinsk hjelp og informere helsepersonell om bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Symptomer på dyp venøs trombose kan omfatte:

- unilateral hevelse i beinet og/eller foten eller langs en vene i beinet
- smerte eller ømhet i beinet som kun merkes i oppreist stilling eller under gange
- økt varmek følelse i det aktuelle beinet. Rød eller misfarget hud på beinet.

Symptomer på lungeemboli kan omfatte:

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

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

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

Dersom okklusjon forekommer i øyet, kan symptomene strekke seg fra tåkesyn uten smerter til utvikling av synstap. I enkelte tilfeller kan synstap oppstå nesten umiddelbart.

Risiko for arteriell tromboembolisme

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

Risikofaktorer for arteriell tromboembolisme

Hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler øker risiko for arterielle tromboemboliske komplikasjoner eller en cerebrovaskulær hendelse dersom risikofaktorer (se tabell) er til stede. Yasminelle er kontraindisert dersom en kvinne har én alvorlig risikofaktor eller flere risikofaktorer for arteriell tromboembolisme som gir henne høy risiko for arteriell trombose (se pkt. 4.3). Dersom kvinnen har flere enn én risikofaktor, er det mulig at den økte risikoen er større enn summen av enkeltfaktorene – i slike tilfeller bør kvinnens totale risiko tas i betraktning. Dersom nytte-risikobalansen anses å være negativ, skal ikke-kombinerte hormonelle prevensjonsmidler forskrives (se pkt. 4.3).

Tabell: Risikofaktorer for arteriell tromboembolisme

Risikofaktor	Kommentar
Økende alder	Spesielt eldre enn 35 år
Røyking	Kvinner bør rådes til ikke å røyke dersom de ønsker å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner eldre enn 35 år som fortsetter å røyke, bør sterkt oppfordres til å bruke andre prevensjonsmetoder.
Hypertensjon	
Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) over 30 kg/m ²)	Risikoen øker betydelig med økende BMI. Dette er spesielt viktig å ta hensyn til dersom andre risikofaktorer også er til stede.
Positiv familiehistorie (arteriell tromboembolisme hos søsken eller foreldre, spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50 års alder).	Dersom arvelig predisposisjon mistenkes, skal kvinnen henvises til spesialist for råd før beslutningen om å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler tas.
Migrene	Økt hyppighet eller alvorlighetsgrad av migrene ved bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (som kan være forløper for en cerebrovaskulær hendelse) kan være en grunn til umiddelbar seponering.
Andre medisinske tilstander forbundet med negative vaskulære hendelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjerteklaffsykdom og forkammerflimmer, dyslipoproteinemi og systemisk lupus erythematosus.

Symptomer på arteriell tromboembolisme

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

Symptomer på cerebrovaskulær hendelse kan omfatte:

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

Forbigående symptomer antyder at hendelsen er et transitorisk iskemisk angrep (TIA).

Symptomer på hjerteinfarkt kan omfatte:

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

- Tumor

Det er rapportert om økt risiko for cervikalcancer ved langtidsbruk (> 5 år) av perorale kombinasjons-piller. Men det er fortsatt kontroversielt hvorvidt disse funnene kan relateres til seksuell atferd eller andre faktorer, f.eks. HPV (humant papilloma virus).

En metaanalyse fra 54 epidemiologiske studier har rapportert at det er en noe økt relativ risiko (RR = 1,24) for å få diagnostisert brystkreft hos kvinner som bruker perorale kombinasjons-piller. Den noe større risikoen forsvinner gradvis i løpet av 10 år etter avsluttet bruk av den perorale kombinasjons-pillen. Siden brystkreft forekommer sjelden hos kvinner under 40 år, er det noe større antallet brystkreftdiagnoser hos kvinner som bruker eller nettopp har brukt en peroral kombinasjons-pille, lite i forhold til den generelle risikoen for brystkreft. Disse studiene gir ikke bevis for årsakssammenheng. Det observerte mønsteret for økt risiko kan skyldes at brystkreft diagnostiseres tidligere hos kvinner som bruker en peroral kombinasjons-pille, de biologiske virkningene av den perorale kombinasjons-pillen eller en kombinasjon av begge disse faktorene. Brystkreft som er diagnostisert hos kvinner som bruker p-piller, virker å være mindre klinisk fremskreden enn kreft diagnostisert hos kvinner som aldri har brukt p-piller.

I sjeldne tilfeller er det rapportert om godartede levertumorer, og enda sjeldnere om ondartede levertumorer hos kvinner som bruker perorale kombinasjons-piller. I isolerte tilfeller har disse tumorene ført til livstruende intraabdominale blødninger. En levertumor må vurderes i den differensielle diagnosen hvis alvorlig smerte i øvre abdomen, forstørrelse av leveren eller tegn på intraabdominal blødning forekommer hos kvinner som tar en peroral kombinasjons-pille.

Ved bruk av høydoserte kombinasjons-piller (50 mikrogram etinyløstradiol) er risikoen for endometrie- og ovariekreft redusert. Hvorvidt dette også gjelder lavdoserte kombinasjons-piller er ikke bekreftet.

- Andre tilstander

Progestinkomponenten i Yasminelle er en aldosteronantagonist med kaliumsparende egenskaper. I de fleste tilfeller forventes det ingen økning i serumkalium. I en klinisk studie ble det imidlertid observert en svak, men ikke signifikant økning i serumkalium hos noen pasienter som fikk drospirenon og som hadde lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon og samtidig brukte kaliumsparende legemidler. Derfor

anbefales det å måle serumkaliumnivået i den første behandlingssyklusen hos kvinner med nedsatt nyrefunksjon og med serumkaliumnivå i øvre referansesjikt, og særlig ved samtidig bruk av kaliumsparende legemidler. Se også pkt. 4.5.

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

Selv om det er rapportert om små økninger i blodtrykket hos mange kvinner som tar perorale kombinasjons-p-piller, er klinisk relevante tilfeller sjeldne. Kun i disse sjeldne tilfellene er det grunn til å avbryte behandlingen med kombinasjons-p-piller umiddelbart. Hvis konstant økt blodtrykk eller en klinisk signifikant økning i blodtrykket ikke responderer adekvat på blodtrykkssenkende behandling hos kvinner med preeksisterende hypertensjon, må bruken av perorale kombinasjons-p-piller seponeres. Der det vurderes som egnet, kan bruken av perorale kombinasjons-p-piller gjenopptas hvis normotensive verdier kan oppnås med behandling mot hypertensjon.

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

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

Åkutt eller kronisk forstyrrelse av leverfunksjon kan kreve at behandlingen med kombinasjons-p-pillen avbrytes inntil leverfunksjonsverdiene blir normale igjen. Tilbakevending av cholestatisk gulsott og/eller cholestase-relatert pruritus som tidligere har forekommet under graviditet, eller ved tidligere bruk av kjønnshormoner krever at bruken av perorale kombinasjons-p-piller avbrytes.

Selv om perorale kombinasjons-p-piller kan ha en innvirkning på perifer insulinresistens og glukosetoleranse, finnes det ikke bevis for at det er nødvendig å endre den terapeutiske behandlingen hos diabetikere som bruker slike preparater (inneholdende < 0,05 mg etinyløstradiol). Diabetikere må imidlertid stå under streng legekontroll, særlig i begynnelsen av behandlingen med perorale kombinasjons-p-piller.

Forverring av epilepsi, Crohns sykdom, eller ulcerøs kolitt har vært rapportert i forbindelse med bruk av perorale kombinasjons-p-piller.

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

Kloasme kan forekomme, særlig hos kvinner som tidligere har hatt chloasma gravidarum. Kvinner med tendens til kloasme bør unngå sollys og ultrafiolett stråling når de tar perorale kombinasjons-p-piller.

Hver tablett inneholder 46 mg laktose. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvet laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose/galaktosemalabsorpsjon, og som har et laktosefritt kosthold, bør ta hensyn til denne laktosemengden.

Medisinsk undersøkelse/konsultasjon

Før igangsetting eller gjenopptak av Yasminelle bør det foretas en fullstendig medisinsk anamnese (inkludert familiehistorie) og graviditet skal utelukkes. Blodtrykket skal måles, og en fysisk undersøkelse skal utføres veiledet av kontraindikasjonene (se pkt. 4.3) og advarslene (se pkt. 4.4). Det

er viktig å gjøre kvinnen oppmerksom på informasjonen om venøs og arteriell trombose, inkludert risiko ved bruk av Yasminelle sammenlignet med andre kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, symptomer på venøs tromboembolisme og arteriell tromboembolisme, kjente risikofaktorer og tiltak dersom trombose mistenkes.

Kvinnen bør også oppfordres til å lese pakningsvedlegget nøye og følge rådene som gis. Hyppighet og type undersøkelser bør være basert på etablerte kliniske retningslinjer og tilpasses den enkelte kvinne.

Kvinnen bør informeres om at hormonelle prevensjonsmidler ikke gir beskyttelse mot HIV-infeksjoner (AIDS) og andre seksuelt overførbare sykdommer.

Redusert effektivitet

Effektiviteten til perorale kombinasjons-p-piller kan bli redusert hvis tablettene ikke tas til riktig tid (se pkt. 4.2), ved gastrointestinale forstyrrelser (se pkt. 4.2) eller hvis de tas samtidig med annen medikasjon (se pkt. 4.5).

Redusert sykluskontroll

Med alle perorale kombinasjons-p-piller kan uregelmessige blødninger (sporbldning eller gjennombruddsblødninger) forekomme, særlig i løpet av de første månedene preparatet tas. Derfor er vurderingen av eventuelle uregelmessige blødninger kun nyttig etter en tilpasningsperiode på ca. tre menstruasjonssykluser.

Hvis uregelmessige blødninger vedvarer eller inntreffer etter menstruasjonssykluser som før var regelmessige, må det vurderes om ikke-hormonelle faktorer kan være årsaken, og ondartede sykdommer eller graviditet må utelukkes. Utskraping kan også komme på tale.

Hos noen kvinner kan bortfallsblødningen utebli i løpet av den tablettfrie perioden. Hvis perorale kombinasjons-p-piller tas i henhold til retningslinjene beskrevet i pkt. 4.2, er det lite sannsynlig at kvinnen er gravid. Hvis perorale kombinasjons-p-piller ikke er tatt i henhold til disse retningslinjene før den første uteblitte bortfallsblødningen eller ved to uteblitte bortfallsblødninger, må graviditet utelukkes før bruken av preparatet fortsettes.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Merk: Forskrivningsinformasjonen skal konsulteres for å identifisere mulige interaksjoner ved samtidig medikamentbruk.

Andre legemidlers effekt på Yasminelle

Interaksjoner kan forekomme med legemidler som induserer mikrosomale enzymer, noe som kan gi økt clearance av kjønnshormoner og som kan føre til gjennombruddsblødninger og/eller gi nedsatt prevensjonseffekt.

Behandling

Enzyminduksjon kan sees allerede etter få dagers behandling. Maksimal enzyminduksjon sees vanligvis innen få uker. Etter at behandling med legemidlet er avsluttet kan enzyminduksjonen vedvare i ca. 4 uker.

Korttidsbehandling

Kvinner som behandles med enzyminduserende legemidler bør midlertidig bruke en barrieremetode eller annen prevensjon i tillegg til kombinasjons-p-pillen. Barrieremetoden må benyttes så lenge samtidig behandling med legemidlet pågår og i 28 dager etter at dette er seponert. Dersom behandlingen med legemidlet fortsetter etter at alle de aktive tablettene i pakningen med

kombinasjons-p-pillene er tatt, bør neste pakning med kombinasjons-p-piller startes med én gang uten den vanlige tablettfrie perioden.

Langtidsbehandling

Hos kvinner som får langtidsbehandling med hepatiske enzyminduserende virkestoffer anbefales en annen pålitelig, ikke-hormonell prevensjon.

Det er rapportert om følgende interaksjoner i faglitteraturen:

Substanser som gir økt clearance av kombinasjons-p-piller (reduserer effekten av kombinasjons-p-piller ved enzyminduksjon), f.eks.:

Barbiturater, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin og legemidlene ritonavir, nevirapin og efavirenz mot HIV, og muligens også felbammat, griseofulvin, oksarbazepin, topiramet og preparater som inneholder prikkperikum (johannesurt/Hypericum perforatum).

Substanser med ulike effekter på clearance av kombinasjons-p-piller:

Samtidig administrering av kombinasjons-p-piller med HIV-proteasehemmere og ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere, inkludert kombinasjoner med hemmere av hepatitt C-virus (HCV), kan gi økte eller reduserte plasmakonsentrasjoner av østrogen eller progestiner. I enkelte tilfeller kan nettoeffekten av disse endringene være klinisk relevante.

Forskrivningsinformasjon for HIV/HCV-legemidler som brukes samtidig skal derfor konsulteres for å identifisere mulige interaksjoner og andre relaterte anbefalinger. I tvilstilfeller skal en barrieremetode benyttes i tillegg hos kvinner som får behandling med en proteasehemmer eller en ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer.

Substanser som reduserer clearance av kombinasjons-p-piller (enzymhemmere):

Den kliniske relevansen av mulige interaksjoner med enzymhemmere er ikke kjent.

Samtidig administrering av sterke CYP3A4-hemmere kan øke plasmakonsentrasjonene av østrogen eller progestin eller begge.

I en flerdosestudie med kombinasjonen drospirenon (3 mg/dag) / etinyløstradiol (0,02 mg/dag) og samtidig administrering av den sterke CYP3A4-hemmeren ketokonazol i 10 dager, økte AUC (0-24 timer) for drospirenon og etinyløstradiol med henholdsvis 2,7 og 1,4 ganger.

Doser med etorikoksib på 60-120 mg/dag økte plasmakonsentrasjonene av etinyløstradiol med henholdsvis 1,4 og 1,6 ganger, når de ble tatt samtidig med et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel som inneholdt 0,035 mg etinyløstradiol.

- Effekter av Yasminelle på andre legemidler

Kombinasjons-p-piller kan påvirke metabolismen av bestemte andre virkestoffer. Dermed kan plasma- og vevskonsentrasjonen enten økes (f.eks. ciklosporin) eller reduseres (f.eks. lamotrigin).

På grunnlag av interaksjonsstudier *in vivo* hos frivillige kvinner som brukte omeprazol, simvastatin eller midazolam som markørsubstrat, er det lite sannsynlig at drospirenon i doser på 3 mg vil gi en klinisk relevant interaksjon med den cytokrom P450-medierte metabolismen til andre virkestoffer.

Kliniske data indikerer at etinyløstradiol hemmer clearance av CYP1A2-substrater og gir en svak (f.eks. teofyllin) eller moderat (f.eks. tizanidin) økning i plasmakonsentrasjonene.

- Farmakodynamiske interaksjoner

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

Brukere av Yasminelle skal derfor bytte til en alternativ prevensjonsmetode (f.eks. prevensjonsmiddel med kun progestogen eller ikke-hormonell metode) før oppstart med disse kombinasjonsregimene. Behandlingen med Yasminelle kan starte opp igjen 2 uker etter at behandlingen med disse kombinasjonsregimene er avsluttet.

Hos pasienter uten nedsatt nyrefunksjon viste ikke samtidig bruk av drospirenon og ACE-hemmere eller NSAID-er noen signifikant effekt på serumkalium. Men samtidig bruk av Yasminelle med aldosteronantagonister eller kaliumsparende diuretika er ikke undersøkt. I slike tilfeller bør kaliumserum kontrolleres i den første behandlingssyklusen. Se også pkt. 4.4.

- Andre typer interaksjoner

Laboratorieundersøkelser

Bruken av antikonsepsjonssteroider kan innvirke på resultatet av visse laboratorieundersøkelser, inkludert biokjemiske parametere for leverfunksjon, skjoldbruskkjertelfunksjon, binyre- og nyrefunksjon, plasmanivåer for (transport-)proteiner, f.eks. kortikosteroidbindende globulin og lipid/lipoprotein-fraksjoner, parametere for karbohydratmetabolisme og parametere for koagulasjon og fibrinolyse. Endringene ligger vanligvis innenfor det normale laboratorieområdet. Drospirenon forårsaker en økning i plasma-renin-aktiviteten og plasmaaldosteron fremmet av dens svake antimineralokortikoide aktivitet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Yasminelle skal ikke brukes under graviditet.

Hvis graviditet inntreffer under bruk av Yasminelle skal behandlingen umiddelbart avsluttes. Store epidemiologiske studier har verken vist forhøyet risiko for medfødte misdannelser hos barn født av kvinner som brukte kombinasjons-p-piller før graviditeten, eller teratogen effekt hvis kombinasjons-p-pillen av vanvare var tatt under graviditeten.

Resultat fra dyrestudier har vist bivirkninger under graviditet og amming (se pkt. 5.3). Basert på disse resultatene kan man ikke utelukke bivirkninger som skyldes hormonelle effekter av virkestoffene. Generell erfaring fra bruk av kombinasjons-p-piller under graviditet har imidlertid ikke vist bivirkninger hos menneske.

Tilgjengelige data om bruk av Yasminelle i løpet av graviditet er for begrensede til at det er mulig å komme med en konklusjon når det gjelder Yasminelles innvirkning på graviditet eller på helsen til fosteret eller det nyfødte barnet. Foreløpig finnes det ingen relevante epidemiologiske data.

Økt risiko for venøs tromboembolisme i løpet av post partum-perioden bør tas i betraktning når bruk av Yasminelle gjenopptas etter fødsel (se pkt. 4.2 og 4.4).

Amming

Perorale kombinasjons-p-piller kan innvirke på morsmelken, idet de kan redusere mengden av og endre sammensetningen på melken. Derfor bør bruk av slike preparater vanligvis ikke anbefales før kvinnen har sluttet å amme. Små mengder med antikonsepsjonssteroider og/eller deres metabolitter kan utskilles med melken i løpet av bruken av perorale kombinasjons-p-piller. Disse mengdene kan påvirke barnet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er ikke sett noen form for påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner hos brukere av kombinasjons-p-piller.

4.8 Bivirkninger

For mer informasjon om alvorlige bivirkninger hos brukere av kombinasjons-p-piller, se pkt. 4.4.

Følgende bivirkninger er rapportert ved av bruk av Yasminelle:

I tabellen under er bivirkningene klassifisert etter MedDRA organklasser. Frekvensen er basert på data fra kliniske utprøvinger.

Organklasser (MedDRA)	Frekvens av bivirkninger			Ikke kjent
	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100	Sjeldne ≥1/10 000 til <1/1000	
Infeksiøse og parasitære sykdommer		Candidiasis Herpes simplex		
Forstyrrelser i immunsystemet		Allergisk reaksjon	Astma	Forverrede symptomer på arvet eller ervervet angioødem
Stoffskifte -og ernæringsbetingede sykdommer		Økt appetitt		
Psykiatriske lidelser	Emosjonell labilitet	Depresjoner Nervøsitet Søvnproblemer		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Parestesi Vertigo		
Sykdommer i øre og labyrint			Hypakusi	
Øyesykdommer		Synsforstyrrelser		
Hjertesykdommer		Ekstrasystoler Takykardi		
Karsykdommer		Lungeemboli Hypertensjon Hypotensjon Migrene Varikose vener	Venøs tromboembolisme Arteriell tromboembolisme	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Faryngitt		
Gastrointestinale sykdommer	Abdominal smerte	Kvalme Oppkast Gastroenteritt Diaré Konstipasjon Gastrointestinale lidelser		
Hud- og underhudssykdommer	Akne	Alopesi Eksem Pruritus Utslett Tørr hud Seborré Hudlidelser	Erythema nodosum Erythema multiforme	
Sykdommer i muskler, bindevev og		Nakkesmerte Smerte i ekstremiteter		

Organklassesystem (MedDRA)	Frekvens av bivirkninger			Ikke kjent
	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100	Sjeldne ≥1/10 000 til <1/1000	
skjelett		Muskelkramper		
Sykdommer i nyre og urinveier		Cystitt		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Brystsmerter Forstørrede bryst Ømme bryst Dysmenoré Metroragi	Brystneoplasi Fibrocystisk brystsykdom Galaktoré Ovariecyster Hetetokter Menstruasjonsforstyrrelser Amenoré Menoragi Vaginal candidiasis Vaginitt Utfloed Vulvovaginal sykdom Vaginal tørrhet Bekkenmerter Mistenkelig Papanicolaou-utstryk Nedsatt libido		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Ødem Asteni Smerter Ekstrem tørst Økt svetting		
Undersøkelser	Vektøkning	Vekttap		

Det mest passende MedDRA-uttrykket brukes til å beskrive en bestemt reaksjon og dens synonymer og relaterte tilstander.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Økt risiko for arterielle og venøse trombotiske og tromboemboliske hendelser, inkludert hjerteinfarkt, slag, såkalt transitorisk iskemisk attack, venetrombose og lungeemboli er observert hos kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. For flere detaljer, se pkt. 4.4.

Følgende alvorlige bivirkninger er rapportert hos brukere av kombinasjons-p-piller, se tekst under pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler:

- Venøse tromboemboliske lidelser
- Arterielle tromboemboliske lidelser
- Hypertensjon
- Leversvulster
- Forekomst eller forverring av tilstander der årsakssammenhengen med kombinasjons-p-piller ikke er sikker: Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, epilepsi, uterin myom, porfyri, systemisk lupus erytematosus, herpes gestationis, Sydenhams chorea, hemolytisk uremisk syndrom, kolestatisk gulsott
- Kloasme
- Akutte eller kroniske forstyrrelser i leverfunksjon som gjør det nødvendig å seponere bruk av til leverfunksjonsmarkørene er normalisert.

Hyppigheten av diagnostisert brystkreft er meget svakt økt blant brukere av kombinasjons-p-piller. Da brystkreft forekommer sjeldent hos kvinner under 40 år, vil det økte antallet være lite sammenlignet med den generelle risikoen for brystkreft. Årsakssammenheng med bruk av kombinasjons-p-piller er ikke kjent. For ytterligere informasjon, se pkt. 4.3 og 4.4.

Interaksjoner

Gjennombruddsblødninger og/eller nedsatt prevensjonseffekt kan oppstå som følge av interaksjoner med andre legemidler (enzyminduktorer) og orale prevensjonsmidler (se pkt. 4.5).

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Det har foreløpig ikke forekommet overdosering med Yasminelle. På grunnlag av generell erfaring med perorale kombinasjons-p-piller, er symptomer som kan forekomme i disse tilfellene kvalme, oppkast og bortfallsblødning. Bortfallsblødning kan også forekomme hos jenter før menarke dersom de inntar legemidlet ved et uhell. Det finnes ingen motgift og videre behandling bør være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe (ATC): Progestogener og østrogener, faste kombinasjoner G03AA12

Pearl Index for metodesvikt: 0,11 (øvre tosidig 95 % konfidensgrense: 0,60). Generell Pearl Index (metodesvikt + pasientsvikt): 0,31 (øvre tosidig 95 % konfidensgrense: 0,91).

Virkningsmekanismen til Yasminelle er basert på interaksjonen til en rekke faktorer, der den viktigste er undertrykkelse av ovulasjonen og endringer i endometrium.

Yasminelle er en peroral kombinasjons-p-pille med etinyløstradiol og progestogenet drospirenon. I en terapeutisk dosering har drospirenon også antiandrogene og milde antimineralokortikoide egenskaper. Det har ingen østrogen, glukokortikoid og antiglukokortikoid aktivitet. Dette gir drospirenon en farmakologisk profil som ligger nært opp til det naturlige hormonet progesteron.

Det er indikasjoner fra kliniske studier på at de milde antimineralokortikoide egenskapene til Yasminelle fører til en svak antimineralokortikoid effekt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

- Drospirenon

Absorpsjon

Drospirenon som administreres peroralt absorberes hurtig og nesten fullstendig. Etter en enkelt administrering oppnås maksimal serumkonsentrasjon av virkestoffet på ca. 38 nanogram/ml etter ca. 1-2 timer. Biotilgjengeligheten ligger mellom 76 og 85 %. Samtidig inntak av mat påvirker ikke biotilgjengeligheten av drospirenon.

Distribusjon

Etter peroral administrering synker drospirenonverdiene i serum med en halveringstid på 31 t. Drospirenon binder seg til serumalbumin, og ikke til kjønns hormonbindende globulin (SHBG) eller til kortikoidbindende globulin (CBG). Kun 3-5 % av den totale virkestoffkonsentrasjonen i serum finnes som frie steroider. Økningen i SHBG som induseres av etinyløstradiol, påvirker ikke serumproteinbindingen til drospirenon. Det betyr at tilsynelatende gjennomsnittlig distribusjonsvolum av drospirenon er $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformasjon

Drospirenon metaboliseres i stor grad etter peroral administrering. Hovedmetabolittene i plasma er den sure formen av drospirenon, som dannes ved åpningen av laktonringen og 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfat, dannet ved reduksjon og deretter sulfatering. Drospirenon gjennomgår også oksidativ metabolisme katalysert av CYP3A4.

Drospirenon kan *in vitro* gi en svak til moderat hemming av cytokrom P450-enzymene CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4.

Eliminasjon

Den metabolske utskillelsesraten (clearance) for drospirenon i serum er $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon utskilles kun i spormengder i uendret form. Drospirenonmetabolittene utskilles via fæces og urin ved en utskillelsesrate på rundt 1,2 til 1,4. Halveringstiden for metabolittutskillelsen via urin og fæces er på rundt 40 timer.

Steady-state

I en behandlingssyklus oppnås maksimale steady-state konsentrasjoner av drospirenon i serum på ca. 70 nanogram/ml etter 8 behandlingsdager. Serumdrospirenonnivåer ble akkumulert med en faktor på ca. 3 som en følge av forholdet mellom den terminale halveringstiden og doseringsintervallet.

Spesielle pasientgrupper

Konsekvensen av nedsatt nyrefunksjon

Likevektskonsentrasjonen av drospirenon hos kvinner med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance CLcr, 50-80 mL/min) var sammenlignbare med konsentrasjonen hos kvinner med normal nyrefunksjon. Serumkonsentrasjonen av drospirenon var i gjennomsnitt 37 % høyere hos kvinner med moderat nedsatt nyrefunksjon (CLcr, 30 - 50 mL/min) sammenlignet med kvinner med normal nyrefunksjon. Drospirenonbehandlingen ble også godt tolerert av kvinner med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon. Drospirenonbehandlingen viste ingen klinisk signifikant effekt på serumkalium.

Konsekvenser ved nedsatt leverfunksjon

I en enkeltdosestudie ble oral utskillelse (CL/f) redusert med ca. 50 % hos frivillige med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Den observerte nedgangen i drospirenon-clearance hos frivillige med moderat nedsatt leverfunksjon kunne ikke overføres til noen åpenbar forskjell når det gjaldt serumkalium. Selv hos pasienter med diabetes og med samtidig behandling med spironolakton (to faktorer som kan gjøre en pasient disponert for hyperkalemi), ble det ikke observert noen økning i serumkalium over normalområdet. Det kan konkluderes med at drospirenon er godt tolerert hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh grad B).

Etniske grupper

Det er ikke observert noen klinisk relevant forskjell i farmakokinetikken til drospirenon eller etinyløstradiol mellom japanske og kaukasiske kvinner.

- Etinyløstradiol

Absorpsjon

Etinyløstradiol administrert peroralt absorberes raskt og fullstendig etter inntak. Etter administrering av en enkeltdose oppnås maksimale plasmakonsentrasjoner på ca. 33 pikogram/ml etter 1-2 timer. Etinyløstradiol gjennomgår en betydelig "first-pass"-effekt og presystemisk metabolisme, og den absolutte biotilgjengeligheten er på ca. 60 %. Samtidig inntak av mat reduserte biotilgjengeligheten til etinyløstradiol hos ca. 25 % av de undersøkte personene, mens man ikke så noen endring hos de resterende.

Distribusjon

Serumkonsentrasjonen av etinyløstradiol faller i to faser; halveringstiden i terminale disposisjonsfasen er omtrent 24 timer. Etinyløstradiol har en høy, men ikke-spesifikk binding til serumalbumin (ca. 98,5 %). Den fører til en økning i serumkonsentrasjonen av SHBG og kortikoidbindende globulin (CBG). Etinyløstradiol har et tilsynelatende distribusjonsvolum på 5 l/kg.

Biotransformasjon

Etinyløstradiol gjennomgår en betydelig førstepassasjemetabolisme i tarm og lever. Etinyløstradiol metaboliseres hovedsakelig ved aromatisk hydroksylering, men det dannes et bredt spekter av hydroksylerte og metylerte metabolitter. Disse finnes som frie metabolitter og som konjugater med glukoronider og sulfat. Den metabolske plasmaclearance av etinyløstradiol er ca. 5 ml/min/kg.

Etinyløstradiol er *in vitro* en reversibel hemmer av CYP2C19, CYP1A1 og CYP1A2, samt en mekanismebasert hemmer av CYP3A4/5, CYP2C8 og CYP2J2.

Eliminasjon

Etinyløstradiol utskilles så godt som ikke i uendret form. Etinyløstradiolmetabolittene utskilles ved en urin til biliær-ratio på 4:6. Halveringstiden for metabolittutskillelsen er på rundt en dag.

Steady-state

Steady-state oppnås i løpet av den andre halvdel av en behandlingssyklus, og serumnivåene for etinyløstradiol akkumuleres med en faktor på rundt 2,0 til 2,3.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier av effektene av drospirenon og etinyløstradiol i laboratoriedyr begrenset seg til å omfatte kjente farmakologiske virkninger. Reproduksjonstoksikologiske studier viste embryo- og fosterskader, hvilke anses å være artspesifikke. Ved eksponering for høyere doser enn hva en kan oppnå ved bruk av Yasminelle, ble det sett effekter på differensiering av forplantningsorgan hos rotte, men ikke hos ape. Studier med evaluering av miljørisiko har vist at etinyløstradiol og drospirenon kan utgjøre en risiko for det akvatiske miljøet (se pkt. 6.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

Maissstivelse

Magnesiumstearat (E 470b)

Tablettdrasjering:

Hypromellose (E 464)

Talkum (E 553b)

Titandioksid (E 171)

Fargestoff: Jernoksid, rødt (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Transparent PVC/aluminium blister.

Pakninger:

21 tabletter

3x21 tabletter

6x21 tabletter

13x21 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AB

Box 606

SE-169 26 Solna

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

05-3792

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. juni 2006

Dato for siste fornyelse: 04. august 2015

10. OPPDATERINGSDATO

22.05.2023