

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Yasmin 0,03 mg/3 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 0,030 mg etinilestradiola i 3 mg drospirenona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza 46 mg (u obliku laktoze hidrata 48,17 mg).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Blago žute, okrugle, konveksne tablete, označene slovima „DO“ u pravilnom šesterokutu na jednoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Oralna kontracepcija.

Kod donošenja odluke o propisivanju lijeka Yasmin treba uzeti u obzir čimbenike rizika prisutne u pojedine žene, osobito one za vensku tromboemboliju (VTE), te visinu rizika od VTE kod uzimanja lijeka Yasmin u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima (KHK) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### *Način primjene*

Kroz usta

##### *Doziranje*

##### **Kako uzimati Yasmin**

Tablete se moraju uzimati svaki dan otprilike u isto vrijeme prema redosljedu navedenu na pakiranju te, ukoliko je potrebno, s nešto tekućine. Dnevno se uzima po jedna tableta u neprekinutu nizu od dvadeset i jednog dana. Svako sljedeće pakiranje počinje se uzimati nakon sedmodnevnog razdoblja neuzimanja tableta tijekom kojeg obično dolazi do prijelomnog krvarenja. Ono obično počinje dva ili tri dana nakon uzimanja posljednje tablete i ne mora završiti prije početka uzimanja sljedećeg pakiranja.

##### **Kako početi uzimati Yasmin**

- Ako prethodno nisu uzimani hormonski kontraceptivi (u prošlom mjesecu)

S uzimanjem tableta potrebno je početi prvoga dana ženina prirodnog ciklusa (tj. prvoga dana menstrualnog krvarenja).

- Prelazak s kombiniranog hormonskog kontraceptiva (kombinirani oralni kontraceptiv (KOK), vaginalni prsten ili transdermalni flaster)

Žena mora početi uzimati Yasmin najbolje dan nakon zadnje aktivne tablete (zadnja tableta koja sadrži djelatne tvari) njenog prethodnog KOK, ali najkasnije dan nakon uobičajene stanke ili razdoblja primjene placebo tableta njezinog prethodnog KOK-a. U slučaju da je žena koristila vaginalni prsten ili transdermalni flaster, Yasmin bi bilo najbolje početi uzimati na sam dan uklanjanja prstena ili flastera, ali najkasnije u vrijeme sljedeće aplikacije.

- Prelazak s metoda zaštite protiv začeca koje sadrže samo progestagen (tableta koja sadrži samo progestagen, injekcija, implantat) ili s intrauterinoga sustava (IUS) koji otpušta progestagen

Žena može prijeći bilo koji dan s tablete koja sadrži samo progestagen (s implantata ili IUS-a na dan njihova uklanjanja, s injekcije u vrijeme sljedeće injekcije), ali treba joj savjetovati u svim ovim slučajevima da primijeni dodatnu mehaničku metodu zaštite tijekom prvih sedam dana uzimanja tableta.

- Nakon pobačaja u prvom tromjesečju

Žena može s uporabom početi odmah. Ako to učini, nije potrebno primjenjivati dodatne metode kontracepcije.

- Nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju

Ženama je potrebno savjetovati da s uzimanjem tableta započnu od 21. do 28. dana nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju. Ako započne kasnije, ženi se mora savjetovati da primijeni dodatnu mehaničku zaštitu tijekom prvih sedam dana uzimanja tableta. Ipak, ukoliko je već došlo do spolnog odnosa, valja isključiti trudnoću prije početka primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva ili žena treba pričekati prvu mjesečnicu.

Za žene koje doje, vidjeti dio 4.6.

### Postupanje u slučaju propuštenih tableta

Ukoliko korisnica kasni s uzimanjem tablete **manje od 12 sati**, kontracepcijska zaštita nije smanjena. Žena treba uzeti propuštenu tabletu čim se sjeti, a sljedeće tablete u uobičajeno vrijeme.

Ukoliko korisnica kasni s uzimanjem tablete **više od 12 sati**, kontracepcijska zaštita može biti smanjena. Postupanje u slučaju propuštenih tableta može se voditi prateći dva osnovna pravila:

1. Uzimanje tableta nikad ne smije biti prekinuto dulje od sedam dana
2. Sedam dana neprekinuta uzimanja tableta potrebno je da se održi odgovarajuća supresija osovine hipotalamus – hipofiza – jajnici.

Sukladno tome, u svakodnevnoj praksi se može dati sljedeći savjet:

- Prvi tjedan

Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači uzimanje dvije tablete istodobno. Nakon toga nastavlja se uzimanje tableta u uobičajeno vrijeme. Dodatno je potrebno

upotrebljavati mehaničku zaštitu, primjerice prezervativ, sljedećih sedam dana. Ukoliko je do spolnog odnosa došlo u prethodnih sedam dana, treba razmotriti mogućnost trudnoće. Više propuštenih tableta i ukoliko su propuštene tablete u danima bližim razdoblju kad se tablete ne uzimaju, znače veći rizik od začeca.

- Drugi tjedan

Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači uzimanje dvije tablete istodobno. Nakon toga nastavlja s uzimanjem tableta u uobičajeno vrijeme. Uz pretpostavku da je žena pravilno uzimala tablete kroz sedam dana prije prve propuštene tablete, nema potrebe za primjenom dodatnih metoda kontracepcije. Ipak, ukoliko je žena propustila uzeti više od jedne tablete, treba joj savjetovati da primijeni dodatne metode kontracepcije sljedećih sedam dana.

- Treći tjedan

Rizik od smanjene pouzdanosti je neizbježan zbog predstojećeg sedmodnevnog razdoblja neuzimanja tableta. Ipak, prilagodbom rasporeda uzimanja tableta smanjena kontracepcijska zaštita može biti spriječena. Ukoliko se slijedi bilo koja od sljedeće dvije opcije, nema potrebe za primjenom dodatnih mjera kontracepcije, uz pretpostavku da su tablete uzimane pravilno u sedam dana koji su prethodili prvoj propuštenoj tabletu. Ukoliko to nije slučaj, žena treba slijediti prvu od ove dvije opcije te u sljedećih sedam dana primijeniti i dodatne metode kontracepcije.

1. Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači uzimanje dvije tablete istodobno. Nakon toga nastavlja s uzimanjem tableta u uobičajeno vrijeme. Sljedeće pakiranje treba započeti odmah nakon što se prethodno potroši, odnosno nema pauze između uzimanja 2 pakiranja. Malo je vjerojatno da će u korisnice nastupiti prijelomno krvarenje dok se ne potroši drugo pakiranje, ali može se pojaviti točkasto ili probojno krvarenje u dane uzimanja tableta.
2. Ženi također može biti savjetovano da prekine uzimanje tableta iz upravo korištenog pakiranja. Tada treba slijediti razdoblje od sedam dana neuzimanja tableta, uključujući i dane kada je propustila uzeti tabletu, te nakon toga nastaviti s novim pakiranjem.

Ukoliko je žena propustila uzeti tablete i nakon toga nema prijelomno krvarenje u prvom razdoblju neuzimanja tableta, valja razmotriti mogućnost trudnoće.

### **Savjet u slučaju probavnih poremećaja**

U slučaju teških probavnih poremećaja (npr., povraćanje ili proljev), apsorpcija možda nije potpuna te valja primijeniti dodatne metode kontracepcije. Ukoliko dođe do povraćanja tri do četiri sata nakon uzimanja tablete, novu tabletu (zamjensku) treba uzeti što je prije moguće. Ako je moguće, novu tabletu treba uzeti unutar 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja. Ako je prošlo više od 12 sati, može se primijeniti savjet dan u dijelu 4.2 "Postupanje u slučaju propuštenih tableta". Ako žena ne želi mijenjati redovit raspored uzimanja tableta, mora uzeti dodatnu/e tabletu/e iz drugoga blister-pakiranja.

### **Kako odgoditi prijelomno krvarenje**

Da bi odgodila prijelomno krvarenje, žena treba nastaviti sa sljedećim pakiranjem tableta Yasmin preskačući razdoblje neuzimanja tableta. Produljenje se može nastaviti koliko se dugo želi do kraja drugog pakiranja. Tijekom odgađanja žena može imati probojna ili točkasta krvarenja. Redovito uzimanje lijeka Yasmin ponovno započinje nakon sedmodnevnoga razdoblja neuzimanja tableta.

Da bi promijenila dan u tjednu kada dobiva mjesečnicu prema trenutnom rasporedu, ženi se može savjetovati da skрати nadolazeće razdoblje neuzimanja tableta za koliko dana želi. Što je razdoblje neuzimanja tableta kraće, to je veći rizik da neće doći do prijelomnog krvarenja i da će imati probojna i točkasta krvarenja tijekom drugoga pakiranja (kao i u slučaju odgađanja mjesečnice).

### ***Dodatne informacije o posebnim populacijama***

#### *Pedijatrijska populacija*

Yasmin je indiciran samo nakon menarhe. Na temelju epidemioloških podataka prikupljenih na više od 2000 adolescentica mlađih od 18 godina, nema podataka koji ukazuju da su sigurnost i djelotvornost drugačije od onih poznatih u žena starijih od 18 godina.

#### *Stariji*

Yasmin nije indiciran nakon menopauze.

#### *Bolesnice s oštećenjem funkcije jetre*

Yasmin je kontraindiciran u žena s teškom bolešću jetre. Vidjeti također dijelove 4.3 i 5.2.

#### *Bolesnice s oštećenjem funkcije bubrega*

Yasmin je kontraindiciran u žena s teškom bubrežnom insuficijencijom ili akutnim zatajenjem bubrega. Vidjeti također dijelove 4.3 i 5.2.

### **4.3. Kontraindikacije**

Kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK-i) ne smiju se primjenjivati u sljedećim stanjima. Ukoliko se bilo koje od stanja javi prvi put tijekom primjene kombiniranog hormonskog kontraceptiva, lijek treba odmah prestati uzimati.

- Prисutnost rizika od venske tromboembolije (VTE)
  - Venska tromboembolija – prisutna VTE (na antikoagulansima) ili VTE u povijesti bolesti (npr. duboka venska tromboza [DVT] ili plućna embolija [PE])
  - Poznata nasljedna ili stečena sklonost venskoj tromboemboliji, kao što je rezistencija na aktivirani protein C, (uključujući faktor V Leiden), nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S
  - Veliki kirurški zahvat s dugotrajnom imobilizacijom (vidjeti dio 4.4)
  - Visoki rizik od venske tromboembolije zbog prisutnosti višestrukih čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4)
- Prисutnost rizika od arterijske tromboembolije (ATE)
  - Arterijska tromboembolija – postojeća arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija u povijesti bolesti (npr. infarkt miokarda) ili prodromalno stanje (npr. angina pectoris)
  - Cerebrovaskularna bolest – postojeći moždani udar, moždani udar u povijesti bolesti ili prodromalno stanje (npr. tranzitorna ishemijska ataka, TIA)
  - Poznata nasljedna ili stečena sklonost arterijskoj tromboemboliji, kao što je hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna protutijela (antikardiolipinska protutijela, lupus antikoagulant)
  - Migrena sa žarišnim neurološkim simptomima u povijesti bolesti

- Visoki rizik od arterijske tromboembolije zbog prisutnosti većeg broja čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4) ili jednog ozbiljnog čimbenika rizika kao što je:
  - šećerna bolest s krvožilnim simptomima
  - teška hipertenzija
  - teška dislipoproteinemija
- Teška bolest jetre ili njezino postojanje u anamnezi tako dugo dok se vrijednosti jetrenih funkcija nisu vratile u normalu
- Teška bubrežna insuficijencija ili akutno zatajenje bubrega
- Tumori jetre (benigni ili maligni) ili njihovo postojanje u anamnezi
- Dijagnosticirani ili suspekti maligniteti na koje su utjecali spolni steroidi (npr. genitalnih organa ili dojki)
- Vaginalno krvarenje neutvrđenog uzroka
- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Yasmin je kontraindiciran za istodobnu primjenu s lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, lijekovima koji sadrže glekaprevir/pibrentasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti dio 4.5).

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Upozorenja

- Ako je prisutno neko od niže navedenih stanja ili čimbenika rizika, potrebno je razgovarati sa ženom o prikladnosti lijeka Yasmin.
- U slučaju pogoršanja ili prve pojave nekog od navedenih stanja ili čimbenika rizika, ženi treba savjetovati da se obrati svom liječniku kako bi utvrdio treba li prekinuti primjenu lijeka Yasmin.
- Ako postoji sumnja ili se potvrdi rizik od VTE ili ATE, primjena KHK-a mora se prekinuti. U slučaju da je antikoagulantna terapija počela, mora se primijeniti prikladna zamjenska metoda kontracepcije s obzirom na teratogenost antikoagulantnih lijekova (kumarini).
- Poremećaji u cirkulaciji

##### Rizik od venske tromboembolije (VTE)

Primjena bilo kojeg kombiniranog hormonskog kontraceptiva (KHK-a) povećava rizik od venske tromboembolije (VTE) u odnosu na rizik kad se ne primjenjuje. **Lijekovi koji sadrže levonorgestrel, norgestimat ili noretisteron povezani su s najnižim rizikom od VTE. Drugi lijekovi, kao što je Yasmin, mogu nositi do dvostruko veći rizik. Odluku o primjeni nekog drugog lijeka umjesto onog za kojeg je poznato da ima najniži rizik od VTE treba donijeti samo nakon razgovora sa ženom kako bi se utvrdilo da razumije koliki je rizik od VTE uz Yasmin i kako njezini trenutno prisutni čimbenici rizika utječu na taj rizik te da je njezin rizik od VTE najviši tijekom prve godine primjene. Neki dokazi također pokazuju da je taj rizik povećan kad se KHK-i ponovno počnu primjenjivati nakon stanke u trajanju od 4 ili više tjedana.**

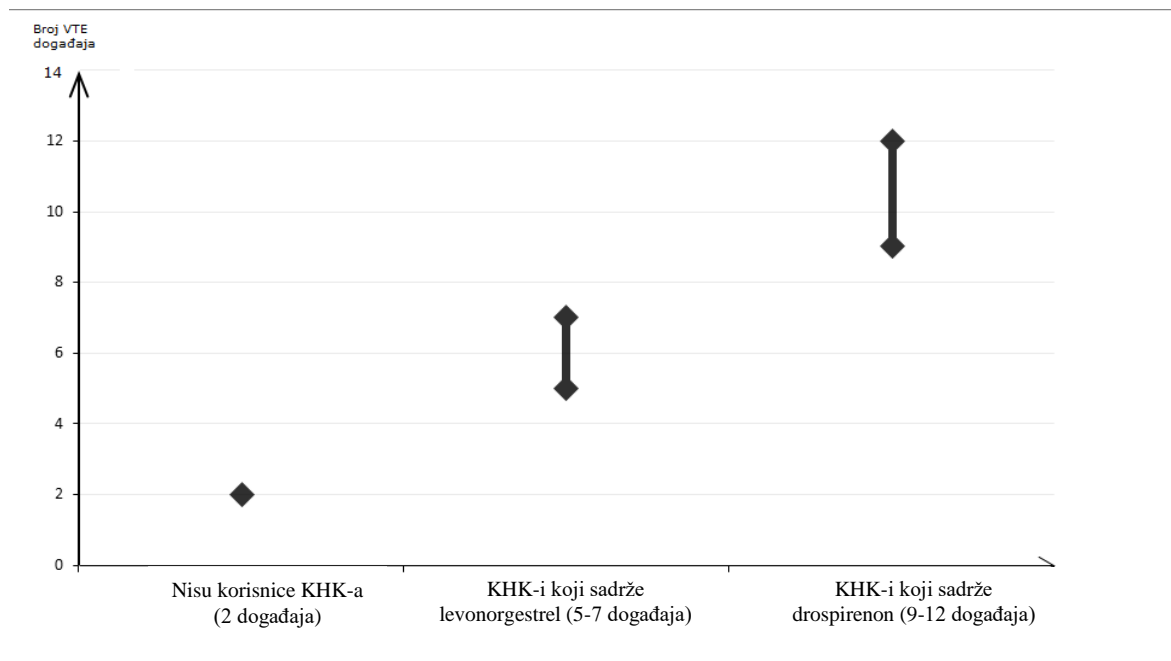
Približno 2 žene na njih 10 000 koje ne primjenjuju KHK-e i nisu trudne razvit će VTE u razdoblju od godinu dana. Međutim, u pojedine žene taj rizik može biti daleko veći, ovisno o njezinim postojećim čimbenicima rizika (vidjeti niže).

Procjenjuje se<sup>1</sup> da će od 10 000 žena koje uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv koji sadrži drospirenon njih 9 do 12 razviti VTE u godinu dana; to je usporedivo s približno 6<sup>2</sup> žena koje uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv koji sadrži levonorgestrel.

U oba slučaja, broj slučajeva VTE u godinu dana manji je od broja koji se očekuje u žena tijekom trudnoće i postpartalnog razdoblja.

VTE može imati smrtni ishod u 1-2% slučajeva.

### Broj VTE događaja na 10 000 žena u godinu dana



U korisnica KHK-a iznimno je rijetko bio zabilježen nastanak tromboze u drugim krvnim žilama, npr. jetrenim, mezenterijskim, bubrežnim ili retinalnim venama i arterijama.

Iznimno se rijetko javlja tromboza u drugim krvnim žilama u korisnica KHK-a, npr. u jetrenim, mezenterijskim, bubrežnim, ili venama i arterijama retine.

### Čimbenici rizika za VTE

Rizik od venskih tromboembolijskih komplikacija u korisnica KHK-a može biti znatno povećan u žena s dodatnim čimbenicima rizika, osobito ako je prisutan veći broj čimbenika rizika (vidjeti tablicu).

<sup>1</sup>Ove su incidencije bile procijenjene na temelju ukupnih podataka epidemiološkog ispitivanja, uporabom relativnih rizika za različite lijekove u usporedbi s KHK-ima koji sadrže levonorgestrel.

<sup>2</sup>Srednja točka raspona od 5-7 na 10 000 žena-godina, na temelju relativnog rizika kod uzimanja KHK-a koji sadrže levonorgestrel naspram njihovog neuzimanja koji iznosi približno 2,3 do 3,6.

Yasmin je kontraindiciran u žena s većim brojem čimbenika rizika zbog kojih imaju visok rizik od venske tromboze (vidjeti dio 4.3). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti njezin ukupni rizik od VTE. Ako se smatra da je ravnoteža koristi i rizika negativna, ne smije se propisati kombinirani hormonski kontraceptiv (vidjeti dio 4.3).

**Tablica: Čimbenici rizika za VTE**

Čimbenik rizika	Napomena
Pretilost (indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m <sup>2</sup> )	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase.  Osobito je važno razmotriti jesu li prisutni i drugi čimbenici rizika.
Dugotrajna imobilizacija, veliki kirurški zahvat, bilo kakav kirurški zahvat na nogama ili zdjelici, neurokirurški zahvat ili velika trauma	U tim se situacijama savjetuje prekinuti primjenu flastera/tablete/prstena (u slučaju elektivnog kirurškog zahvata, najmanje 4 tjedna prije) i nastaviti s primjenom tek nakon što prođu 2 tjedna od potpune remobilizacije. Potrebno je primjenjivati drugu metodu kontracepcije da bi se izbjegla neplanirana trudnoća.  Ako primjena lijeka Yasmin nije bila prethodno prekinuta, potrebno je razmotriti antitrombotsko liječenje.
Napomena: privremena imobilizacija uključujući putovanje avionom >4 sata također može biti čimbenik rizika za VTE, osobito u žena s drugim čimbenicima rizika.	
Pozitivna obiteljska anamneza (venska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja, osobito u relativno ranoj dobi, npr., prije 50. godine).	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o primjeni bilo kojeg KHK-a
Druga zdravstvena stanja povezana s VTE	Karcinom, sistemski lupus eritematodes, hemolitičko-uremijski sindrom, kronična upalna bolest crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis) i anemija srpastih stanica
Povećana dob	Osobito nakon 35. godine života

Nema konsenzusa o mogućoj ulozi varikoznih vena i superficijalnog tromboflebitisa u nastanku ili napredovanju venske tromboze.

Mora se uzeti u obzir povećani rizik od tromboembolije u trudnoći, a osobito u razdoblju 6 tjedana babinja (za informacije o “Trudnoći i dojenju” vidjeti dio 4.6).

### **Simptomi VTE (duboke venske tromboze i plućne embolije)**

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da odmah potraže medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi duboke venske tromboze (DVT) mogu uključivati:

- unilateralno oticanje noge i/ili stopala ili oticanje duž vene na nozi;
- bol ili osjetljivost noge koja se može osjećati samo pri stajanju ili hodanju,
- povećana toplina zahvaćene noge; crvenilo ili promjena boje kože na nozi.

Simptomi plućne embolije (PE) mogu uključivati:

- iznenadni nastup neobjašnjivog nedostatka zraka ili ubrzanog disanja;
- iznenadni kašalj koji može biti povezan s hemoptizom;
- oštra bol u prsištu;
- jaka ošamućenost ili omaglica;
- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca.

Neki od ovih simptoma (npr. “nedostatak zraka”, “kašalj”) nisu specifični i mogu se pogrešno zamijeniti za uobičajenije ili manje teške događaje (npr. infekciju dišnih puteva).

Drugi znakovi okluzije krvne žile mogu uključivati: iznenadnu bol, oticanje i plavičastu obojanost ekstremiteta.

Ako okluzija nastane u oku, simptomi se mogu kretati u rasponu od bezbolne zamućenosti vida koja može napredovati do gubitka vida. Ponekad gubitak vida nastupa gotovo trenutačno.

### **Rizik od arterijske tromboembolije (ATE)**

Epidemiološka ispitivanja povezala su primjenu KHK-a s povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (infarkt miokarda) ili cerebrovaskularnog incidenta (npr. tranzitorna ishemijska ataka, moždani udar). Arterijski tromboembolijski događaji mogu imati smrtni ishod.

### **Čimbenici rizika za ATE**

Rizik od arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili cerebrovaskularnog incidenta u korisnica KHK-a povećan je u žena s čimbenicima rizika (vidjeti tablicu). Yasmin je kontraindiciran ako žena ima jedan ozbiljan ili više čimbenika rizika za ATE zbog kojih je izložena većem riziku od arterijske tromboze (vidjeti dio 4.3). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti njezin ukupni rizik. Ako se ravnoteža koristi i rizika smatra negativnom, ne smije se propisati kombinirani hormonski kontraceptiv (vidjeti dio 4.3).

**Tablica: Čimbenici rizika za ATE**

<b>Čimbenik rizika</b>	<b>Napomena</b>
Povećana dob	Osobito iznad 35. godine
Pušenje	Ženama treba savjetovati da ne puše ako žele koristiti kombiniranu hormonsku kontracepciju. Ženama u dobi iznad 35 godina koje nastave pušiti treba strogo savjetovati da odaberu drugačiju metodu kontracepcije.



Hipertenzija	
Pretilost (indeks tjelesne mase iznad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase. Osobito važno kod žena s dodatnim čimbenicima rizika
Pozitivna obiteljska anamneza (arterijska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja osobito u relativno ranoj dobi, npr., prije 50. godine života).	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o uporabi bilo kojeg KHK-a
Migrena	Povećana učestalost ili težina migrene tijekom primjene KHK-a (koja može biti prodromalni znak cerebrovaskularnog događaja) može biti razlogom trenutnog prekida primjene
Druga zdravstvena stanja povezana sa štetnim krvožilnim događajima	Šećerna bolest, hiperhomocisteinemija, valvularna bolest srca i fibrilacija atrijske, dislipoproteinemija i sistemski lupus eritematosus.

### **Simptomi ATE**

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi cerebrovaskularnog incidenta mogu uključivati:

- iznenadnu utrnulost ili slabost lica, ruke ili noge, osobito na jednoj strani tijela;
- iznenadne poteškoće s hodaњem, omaglica, gubitak ravnoteže ili koordinacije;
- iznenadnu smetenost, otežan govor ili razumijevanje;
- iznenadne poteškoće s vidom na jedno ili oba oka;
- iznenadna, jaka ili dugotrajna glavobolja bez poznatog uzroka;
- gubitak svijesti ili nesvjestica sa ili bez napadaja.

Prolazni simptomi ukazuju na to da se radi o tranzitornoj ishemijskoj ataki (TIA).

Simptomi infarkta miokarda (IM) mogu uključivati:

- bol, nelagodu, pritisak, težinu, osjećaj stezanja ili punoće u prsištu, ruci ili ispod prsne kosti;
- nelagoda koja se širi u leđa, čeljust, grlo, ruku, želudac;
- osjećaj punoće, probavne tegobe ili gušenje;
- znojenje, mučnina, povraćanje ili omaglica;
- izrazita slabost, anksioznost ili nedostatak zraka;
- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca.

- Tumori

U nekim epidemiološkim studijama zapažen je povećan rizik od nastanka karcinoma grlića maternice u žena koje dulje vrijeme uzimaju kombinirane oralne kontraceptive (više od 5 godina), ali i dalje postoje neslaganja o tome u kojoj se mjeri rezultati mogu dovesti u vezu s neželjenim posljedicama seksualnog ponašanja i drugim faktorima kao što su humani papilloma virus (HPV).

Meta–analiza 54 epidemiološke studije pokazala je da postoji blago povećani relativni rizik (RR=1,24) od dijagnosticiranja karcinoma dojke u žena koje trenutno koriste kombinirani oralni kontraceptiv. Povećani rizik postepeno nestaje tijekom razdoblja od 10 godina nakon prestanka primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva. Karcinom dojke rijedak je u žena mlađih od četrdeset godina te je zbog toga povećan broj dijagnoza karcinoma dojke u trenutnih i donedavnih korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva malen u odnosu na sveukupan rizik od karcinoma dojke. Ta istraživanja ne pružaju dokaz uzročne povezanosti. Zapaženi obrazac povećana rizika može biti povezan s ranije dijagnosticiranim karcinomom dojke u korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva, biološkim posljedicama kombiniranih oralnih kontraceptiva, ili kombinaciji oboje. Karcinom dojke koji se dijagnosticira u korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva biva u manje uznapredovaloj fazi nego karcinomi dijagnosticirani u žena koje ih nikad nisu uzimale.

U rijetkim slučajevima u korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva zapaženi su benigni tumori jetre, a maligni u još rjeđim slučajevima. U pojedinačnim slučajevima ti tumori su doveli do po život opasnog krvarenja u abdomenu. Tumor jetre treba uzeti u obzir u slučaju diferencijalne dijagnoze jake boli u gornjem abdomenu, povećanja jetre ili znakova krvarenja u abdomenu u žena koje uzimaju kombinirani oralni kontraceptiv.

Rizik od nastanka karcinoma endometrija i jajnika je smanjen s primjenom visokodoziranih KOK (s 50 µg etinilestradiola). Još se razmatra vrijedi li ovo i za niskodozirane KOK.

- Ostala stanja

Progesteronska komponenta u lijeku Yasmin je antagonist aldosterona koji štedi kalij. U većini slučajeva se ne očekuje porast koncentracije kalija. Međutim, tijekom kliničkog ispitivanja u nekih bolesnica s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije koje su uzimale drospirenon zajedno s lijekovima koji štede kalij, koncentracija kalija u serumu je blago narasla, ali ne značajno. Stoga se preporučuje kontrola koncentracije kalija tijekom prvog ciklusa primjene u bolesnica s renalnom insuficijencijom čija je razina kalija u serumu prije terapije bila na gornjoj referentnoj granici, te posebice tijekom konkomitantne primjene lijekova koji štede kalij. Također, vidjeti dio 4.5.

Žene s hipertrigliceridemijom ili one koje u obiteljskoj anamnezi imaju hipertrigliceridemiju mogu imati povećan rizik od nastanka pankreatitisa tijekom primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva.

Iako je malo povišenje krvnoga tlaka zabilježeno u mnogih žena koje uzimaju kombinirani oralni kontraceptiv, klinički značajna povišenja su rijetka. Samo u tim rijetkim slučajevima je trenutni prekid primjene opravdan. Ako tijekom primjene kombiniranog oralnog kontraceptiva kod bolesnica s prethodno postojećom hipertenzijom, kontinuirano povišene vrijednosti krvnog tlaka ili značajni porast krvnog tlaka ne reagira primjereno na antihipertenzivnu terapiju, primjenu kombiniranog oralnog kontraceptiva treba prekinuti. Kada se smatra prikladnim, može se nastaviti s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva ako se vrijednosti krvnog tlaka normaliziraju antihipertenzivnom terapijom.

U trudnoći i pri primjeni kombiniranih oralnih kontraceptiva zabilježena je pojava ili pogoršanje sljedećih stanja, ali dokaz o povezanosti s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva nije do kraja razjašnjen: žutica i/ili svrbež povezan s kolestazom, stvaranje žučnoga kamenca, porfirija, sistemski eritemski lupus, hemolitičko-uremički sindrom, Sydenhamova koreja, herpes u trudnoći, gubitak sluha povezan s otosklerozom.

Egzogeni estrogeni mogu potaknuti ili pogoršati simptome nasljednog ili stečenog angioedema.

Akutni ili kronični poremećaji funkcije jetre mogu zahtijevati prekid primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva sve dok se markeri jetrenih funkcija ne vrata u normalu. Ponovna pojava kolestatske žutice i/ili svrbeža povezanog s kolestazom koji su prvi put zabilježeni tijekom trudnoće ili prijašnje primjene spolnih steroida zahtijeva prekid uporabe kombiniranih oralnih kontraceptiva.

Iako kombinirani oralni kontraceptivi mogu utjecati na perifernu rezistenciju na inzulin i toleranciju na glukozu, nema dokaza za potrebnom izmjene režima terapije u dijabetičarki koji se koriste nisko doziranim kombiniranim oralnim kontraceptivima (koji sadrže <0,05 mg etinilestradiola). Ipak, dijabetičarke valja pomno nadzirati, osobito u ranoj fazi primjene kombiniranog oralnog kontraceptiva.

Tijekom primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva prijavljeno je pogoršanje epilepsije, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa.

Depresivno raspoloženje i depresija dobro su poznate nuspojave primjene hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.8). Depresija može biti ozbiljna te je poznato da predstavlja rizični faktor za suicidalno ponašanje i suicid. U slučaju promjene raspoloženja i simptoma depresije, uključujući razdoblje ubrzo nakon početka liječenja, ženama je potrebno savjetovati da se obrate liječniku.

Kloazma se može javiti povremeno, posebice u žena koje imaju anamnezu kloazme u trudnoći. Žene sklone kloazmi trebaju izbjegavati izlaganje suncu ili ultraljubičastom zračenju dok uzimaju kombinirani oralni kontraceptiv.

Ovaj lijek sadrži 46 mg laktoze po jednoj tableti. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom koji su na prehrani bez laktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

### **Medicinski pregled / savjetovanje**

Prije uvođenja ili ponovnog uvođenja lijeka Yasmin, mora se uzeti cjelokupnu povijest bolesti (uključujući obiteljsku anamnezu) i isključiti trudnoću. Potrebno je izmjeriti krvni tlak i napraviti fizikalni pregled, rukovodeći se kontraindikacijama (vidjeti dio 4.3) i upozorenjima (vidjeti dio 4.4). Važno je ženi obratiti pozornost na informacije o venskoj i arterijskoj trombozi, uključujući i rizik povezan s lijekom Yasmin u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima, na simptome VTE i ATE, poznate čimbenike rizika i što učiniti u slučaju sumnje na trombozu.

Ženi također treba savjetovati da pažljivo pročita uputu za korisnice i da se pridržava dobivenih savjeta. Učestalost i vrsta pregleda trebaju se temeljiti na utvrđenim smjernicama za praksu i biti prilagođeni pojedinoj ženi.

Ženama treba objasniti da hormonski kontraceptivi ne štite od infekcije HIV-om (AIDS-a) i drugih spolno prenosivih bolesti.

### **Smanjena djelotvornost**

Učinkovitost kombiniranih oralnih kontraceptiva može biti smanjena, primjerice u slučaju propuštenih tableta (vidjeti dio 4.2), probavnih poremećaja (vidjeti dio 4.2) ili istodobne primjene drugih lijekova (vidjeti dio 4.5).

### **Smanjena kontrola ciklusa**

Kod primjene svih kombiniranih oralnih kontraceptiva može se pojaviti nepravilno krvarenje (točkasto ili probojno krvarenje), posebice tijekom prvih mjeseci uporabe. Zbog toga procjena bilo kakva nepravilna krvarenja ima smisla tek nakon razdoblja prilagodbe od oko tri ciklusa.

Ukoliko se nepravilnosti u krvarenju nastave ili pojave nakon prethodno urednih ciklusa, tada valja razmotriti nehormonske uzroke te indicirati prikladne mjere dijagnosticiranja da se isključe malignosti ili trudnoća. One mogu uključivati kiretažu.

U nekih se žena prijelomno krvarenje neće pojaviti tijekom razdoblja neuzimanja tableta. Ukoliko su kombinirani oralni kontraceptivi uzimani sukladno uputama opisanim u dijelu 4.2, nije vjerojatno da je žena trudna. Ipak, ako kombinirani oralni kontraceptivi nisu uzimani sukladno uputama prije prvoga nepojavljivanja krvarenja ili ako se nisu pojavila dva prijelomna krvarenja, valja isključiti trudnoću prije nastavka uzimanja kombiniranih oralnih kontraceptiva.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Opaska: Treba se posavjetovati o konkomitantnoj terapiji radi identifikacije potencijalnih interakcija.

- Učinci drugih lijekova na Yasmin

Mogu se javiti interakcije s lijekovima koji induciraju mikrosomalne enzime što može rezultirati u povećanom klirensu spolnih hormona i može dovesti do probojnog krvarenja i/ili neuspjeha kontracepcije.

##### Postupanje

Indukcija enzima se može primijetiti već nakon nekoliko dana liječenja. Maksimalna indukcija enzima općenito se opaža unutar nekoliko tjedana. Nakon prekida liječenja, stanje indukcije enzima može trajati otprilike 4 tjedna.

##### Kratkotrajno liječenje

Žene koje se liječe lijekovima koji induciraju enzime moraju privremeno primjenjivati mehaničku metodu zaštite ili drugu metodu kontracepcije dodatno uz kombinirane oralne kontraceptive. Mehanička metoda zaštite mora se primjenjivati tijekom cijelog vremena liječenja konkomitantnim lijekom te 28 dana nakon prekida liječenja. Ukoliko se liječenje nastavi nakon uzimanja posljednje aktivne tablete iz pakiranja kombiniranog oralnog kontraceptiva, placebo tablete moraju se baciti te odmah treba nastaviti s uzimanjem kombiniranih oralnih kontraceptiva iz sljedećeg pakiranja.

##### Dugotrajno liječenje

U žena koje se dugotrajno liječe djelatnim tvarima koje induciraju jetrene enzime preporuča se korištenje druge pouzdane nehormonske metode kontracepcije.

Ove su interakcije zabilježene u literaturi:

*Tvari koje povećavaju klirens kombiniranih oralnih kontraceptiva (smanjena učinkovitost kombiniranih oralnih kontraceptiva indukcijom enzima), npr.:*

Barbiturati, bosentan, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin te lijekovi za HIV ritonavir, nevirapin i efavirenc te moguće također felbamat, grizeofulvin, okskarbazepin, topiramet i lijekovi koji sadrže biljni pripravak gospinu travu (*hypericum perforatum*).

*Tvari s promjenjivim učincima na klirens kombiniranih hormonskih kontraceptiva:*

Kada se primjenjuju zajedno s kombiniranim oralnim kontraceptivima, mnoge kombinacije inhibitora HIV proteaze i nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze, uključujući kombinacije s HCV inhibitorima,

mogu povisiti ili sniziti koncentracije estrogena ili progestina u plazmi. Krajnji rezultat ovih promjena u nekim slučajevima može biti klinički relevantan.

Stoga se moraju provjeriti informacije o propisivanju konkomitantnih HIV/HCV lijekova kako bi se otkrile moguće interakcije te bilo kakve povezane preporuke. U slučaju bilo kakvih nedoumica, žene koje se liječe inhibitorima proteaze ili nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze trebaju koristiti dodatnu mehaničku metodu kontracepcije.

*Tvari koje smanjuju klirens kombiniranih oralnih kontraceptiva (inhibitori enzima):*

Klinički značaj mogućih interakcija s inhibitorima enzima ostaje nepoznat.

Konkomitantna primjena jakih inhibitora enzima CYP3A4 može povisiti koncentracije estrogena ili progestina ili njih oboje u plazmi.

U ispitivanju više doza kombinacije drospirenona (3 mg na dan) i etinilestradiola (0,02 mg na dan), istodobna primjena jakog inhibitora enzima CYP3A4 ketokonazola tijekom 10 dana povisila je AUC (0-24 sati) drospirenona 2,7 puta, odnosno etinilestradiola 1,4 puta.

Pokazalo se da doze etorikoksiba od 60 do 120 mg na dan povisuju koncentracije etinilestradiola u plazmi od 1,4 do 1,6 puta, odnosno kad se uzimaju konkomitantno s kombiniranim hormonskim kontraceptivom koji sadrži 0,035 mg etinilestradiola.

- Učinci lijeka Yasmin na druge lijekove

KOK mogu djelovati na metabolizam određenih drugih djelatnih tvari. Sukladno tome, koncentracije u plazmi i tkivu se mogu ili povećati (npr. ciklosporin) ili smanjiti (lamotrigin).

Na temelju *in vivo* ispitivanja interakcija u žena koje su dobrovoljno koristile omeprazol, simvastatin ili midazolam kao marker supstrat, nije vjerojatno da će nastupiti klinički značajna interakcija između drospirenona u dozama od 3 mg i metabolizma drugih djelatnih tvari posredovanog citokromom P450.

Klinički podaci ukazuju na to da etinilestradiol inhibira klirens supstrata enzima CYP1A2, dovodeći do slabog (npr. teofilin) ili umjerenog (npr. tizanidin) povišenja koncentracije u plazmi.

- Farmakodinamičke interakcije

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika s infekcijom virusom hepatitisa C (HCV) liječenih lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega, povišenja vrijednosti transaminaza (ALT) više od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) značajno su se češće javljala u žena koje su uzimale lijekove koji su sadržavali etinilestradiol, kao što su kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK). Osim toga, povišenje razine ALT-a zabilježeno je i u bolesnica liječenih glekaprevirom/pibrentasvirom ili sofosbuvirom/velpatasvirom/voksilaprevirom koje su koristile i lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK (vidjeti dio 4.3).

Stoga se korisnice lijeka Yasmin moraju prebaciti na drugu metodu kontracepcije (npr. kontracepcija samo progestagenom ili nehormonske metode) prije početka liječenja gore navedenim kombinacijama lijekova. Liječenje lijekom Yasmin može ponovno započeti 2 tjedna nakon završetka liječenja gore navedenim kombinacijama lijekova.

U bolesnica bez renalne insuficijencije, istodobna primjena drospirenona i ACE inhibitora ili nesteroidnih protuupalnih lijekova nije pokazala značajan učinak na koncentraciju kalija u serumu. Ipak, istodobna primjena tableta Yasmin s antagonistima aldosterona ili diureticima koji štede kalij nije ispitivana. U

ovom slučaju, potrebno je mjeriti koncentraciju kalija u serumu tijekom prvog ciklusa primjene. Vidjeti također dio 4.4.

- Ostali oblici interakcija

#### Laboratorijski testovi

Primjena kontraceptivnih steroida može utjecati na rezultate određenih laboratorijskih testova, uključujući biokemijske parametre funkcije jetre, štitnjače, nadubrežnih žlijezda i bubrega, razine proteina (nosača) u plazmi, npr. globulina koji veže kortikosteroide i lipidne/lipoproteinske frakcije, parametre metabolizma ugljikohidrata i parametre koagulacije i fibrinolize. Promjene općenito ostaju unutar referentnih laboratorijskih raspona. Drospirenon uzrokuje povećanje aktivnosti plazmatskog renina te plazmatskog aldosterona, što je inducirano njegovom blagom antimineralokortikoidnom aktivnošću.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Lijek Yasmin nije indiciran tijekom trudnoće.

Ukoliko dođe do trudnoće tijekom primjene lijeka Yasmin, potrebno je odmah prekinuti njegovu primjenu. Opširna epidemiološka ispitivanja nisu otkrila ni povećani rizik od nastanka prirođenih mana u djece rođene od majki koje su uzimale kombinirane oralne kontraceptive prije trudnoće ni teratogeni efekt kada su kombinirani oralni kontraceptivi uzimani nenamjerno tijekom rane trudnoće.

Ispitivanja na životinjama su pokazala neželjene učinke tijekom trudnoće i dojenja (vidjeti dio 5.3.). Na temelju ovih podataka u životinja, neželjeni učinci uvjetovani hormonskim djelovanjem djelatnih tvari ne mogu biti isključeni. Ipak, opće iskustvo s kombiniranim oralnim kontraceptivima tijekom trudnoće nije dokazalo stvarni štetni učinak u ljudi.

Dostupni podaci o primjeni lijeka Yasmin tijekom trudnoće previše su ograničeni da bi omogućili donošenje zaključaka o negativnom utjecaju lijeka Yasmin na trudnoću, zdravlje fetusa ili nedonoščeta. Nikakvi relevantni epidemiološki podaci dosada nisu dostupni.

Povećani rizik od VTE tijekom postporođajnog razdoblja mora se uzeti u obzir pri ponovnom početku primjene lijeka Yasmin (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

#### Dojenje

Kombinirani oralni kontraceptivi mogu utjecati na dojenje tako da smanje količinu mlijeka te mu promijene sastav. Zbog toga primjena kombiniranih oralnih kontraceptiva općenito se ne preporučuje sve dok majka doji. Male količine kontraceptivnih steroida i / ili drugih metabolita mogu biti izlučene u mlijeku. Ove količine mogu utjecati na dijete.

### **4.7. Utjecaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnosti upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U korisnica KOK-a nisu zapaženi učinci na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8. Nuspojave**

O ozbiljnim nuspojavama u korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva vidjeti također dio 4.4.

Sljedeće nuspojave su prijavljene tijekom primjene lijeka Yasmin:

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Učestalost nuspojava			
	Često ≥1/100 do <1/10	Manje često ≥1/1000 do <1/100	Rijetko ≥1/10000 do <1/1000	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost, Astma	Pogoršanje simptoma nasljednog ili stečenog angioedema
Psijatrijski poremećaji	Depresivno raspoloženje	Povećanje libida, Smanjenje libida		
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja			
Poremećaji uha i labirinta			Hipoakuzija	
Krvožilni poremećaji	Migrena	Hipertenzija, Hipotenzija	Venska tromboembolija (VTE)  Arterijska tromboembolija (ATE)	
Probavni poremećaji	Mučnina	Povraćanje, Proljev		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Akne, Ekcem, Pruritus, Alopecija	Nodozni eritem, Multififormni eritem	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Menstrualni poremećaji, Krvarenje između mjesečnica, Bol u dojkama, Osjetljivost dojki, Vaginalni iscjedak, Vaginalna kandidijaza	Povećanje dojki, Vaginalna infekcija	Iscjedak iz dojki	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Zadržavanje tekućine, Povećanje težine, Smanjenje težine		

Opis odabranih nuspojava



U žena koje koriste kombiniranu hormonsku kontracepciju opažen je povećani rizik od arterijskih i venskih trombotskih i tromboembolijskih događaja, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, tranzitorne ishemijske atake, vensku trombozu i plućnu emboliju, o čemu se detaljnije govori u dijelu 4.4.

Sljedeći ozbiljni štetni događaji su prijavljeni kod žena koje koriste kombinirane oralne kontraceptive, koji su navedeni u dijelu 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:

- Venski tromboembolijski poremećaji;
- Arterijski tromboembolijski poremećaji;
- Hipertenzija;
- Tumori jetre;
- Pojava ili pogoršanje stanja čija povezanost s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva nije jasna: Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, epilepsija, miomi uterusa, porfirija, sistemski eritemski lupus, herpes u trudnoći, Sydenhamova koreja, hemolitičko- uremički sindrom, kolestatska žutica;
- Kloazma;
- Akutni ili kronični poremećaji funkcije jetre mogu zahtijevati prekid primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva dok se markeri jetrene funkcije ne vrate u raspon normalnih vrijednosti.

Učestalost dijagnosticiranja karcinoma dojke je vrlo blago povišena kod korisnica oralnih kontraceptiva. Obzirom da je karcinom dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina, povećana učestalost u odnosu na opći rizik od karcinoma dojke je mala. Uzročna povezanost s kombiniranim oralnim kontraceptivima je nepoznata. Za dodatne informacije, vidjeti dijelove 4.3 i 4.4.

### *Interakcije*

Probojno krvarenje i/ili neuspjeh kontracepcije mogu biti rezultat interakcija drugih lijekova (induktora enzima) s oralnim kontraceptivima (vidjeti dio 4.5).

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u [Dodatku V.](#)**

## **4.9. Predoziranje**

Dosada nema nikakvih iskustava predoziranja Yasmin tabletama. Na osnovi općenitog iskustva s kombiniranim oralnim kontraceptivima, simptomi koji se mogu javiti u slučaju predoziranja su: mučnina, povraćanje i krvarenje zbog hormonalnog ustezanja. Krvarenje zbog hormonalnog ustezanja može se javiti i u djevojaka prije menarhe, ako su slučajno uzele lijek. Ne postoji antidot u slučaju predoziranja, a daljnje liječenje mora biti simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska grupa (ATK): progestageni i estrogeni, fiksne kombinacije  
ATK oznaka: G03AA12

Pearl indeks za neuspjeh metode: 0,09 (gornja granica pouzdanosti od 95%, dvostrano: 0,32)

Ukupni Pearl indeks (neuspjeh metode + neuspjeh bolesnice): 0,57 (gornja granica pouzdanosti od 95%, dvostrano: 0,90)



Kontracepcijski učinak tableta Yasmin zasniva se na međudjelovanju različitih faktora, od kojih su najvažniji inhibicija ovulacije i promjene endometrija.

Yasmin je kombinirani oralni kontraceptiv s etinilestradiolom i progestagenom drospirenonom. U terapijskoj dozi drospirenon također posjeduje antiandrogena i blaga antimineralokortikoidna svojstva. Ne posjeduje estrogensku, glukokortikoidnu i antiglukokortikoidnu aktivnost. Stoga je farmakološki profil drospirenona vrlo sličan prirodnom progesteronu.

Postoje indikacije iz kliničkih ispitivanja koje pokazuju kako blago antimineralokortikoidno svojstvo lijeka Yasmin rezultira blagim antimineralokortikoidnim učinkom.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

- Drospirenon

### Apsorpcija

Oralno primijenjen drospirenon brzo se i gotovo potpuno apsorbira. Maksimalna koncentracija djelatne tvari u serumu od otprilike 38 ng/ml doseže se 1–2 sata nakon pojedinačnog uzimanja. Bioraspoloživost je otprilike 76–85%. Istodobno uzimanje hrane ne utječe na bioraspoloživost drospirenona.

### Distribucija

Nakon oralne primjene, koncentracija drospirenona u serumu pada s terminalnim poluvremenom od 31 sat. Drospirenon se veže na serumski albumin, a ne veže se na globulin koji veže spolne hormone (SHBG) ili na globulin koji veže kortikoide (CBG). Samo 3–5% ukupne koncentracije djelatne tvari u serumu prisutno je kao slobodni steroid. Etinilestradiolom inducirano povišenje SHBG-a ne utječe na vezanje drospirenona na serumske proteine. Srednji prividni volumen distribucije drospirenona je otprilike  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

### Biotransformacija

Drospirenon se opsežno metabolizira nakon oralne primjene. Glavni metaboliti u plazmi su drospirenon u formi kiseline, nastao otvaranjem laktonskog prstena te 4, 5–dihidro-drospirenon–3–sulfat, koji nastaje redukcijom i posljedičnom sulfatacijom. Drospirenon je također podložan oksidativnom metabolizmu koji je kataliziran enzimom CYP3A4.

*In vitro*, drospirenon može slabo do umjereno inhibirati enzime CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 citokroma P450.

### Eliminacija

Metabolički klirens drospirenona u serumu je  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Drospirenon se nepromijenjen izlučuje samo u tragovima. Metaboliti drospirenona se izlučuju u fecesu i urinu u omjeru oko 1,2 do 1,4. Poluvrijeme eliminacije metabolita urinom i fecesom je približno 40 sati.

### Uvjeti ravnotežnoga stanja

Tijekom ciklusa maksimalna koncentracija drospirenona u serumu u ravnotežnom stanju od oko 70 ng/ml dostiže se nakon 8 dana primjene. Koncentracije drospirenona u serumu se akumuliraju uz faktor od oko 3, kao posljedica omjera trajanja terminalnog poluvremena i intervala doziranja.

### Posebne populacije

*Učinak oštećenja bubrežne funkcije*

Razine drospirenona u ravnotežnom stanju u žena s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina CLcr = 50–80 ml/min) se mogu usporediti s onima u žena s normalnim bubrežnom funkcijom. Razine drospirenona u serumu bile su u prosjeku 37% više u žena s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CLcr=30–50 ml/min) nego u žena s normalnom funkcijom bubrega. Terapija drospirenonom također se dobro podnosi u žena s blagim i umjerenim bubrežnim oštećenjem. Terapija drospirenonom nije pokazala nikakav klinički značajan utjecaj na koncentraciju kalija u serumu.

#### *Učinak oštećenja jetrene funkcije*

U ispitivanju s jednokratnom dozom u dobrovoljki s umjerenom oštećenom funkcijom jetre oralni klirens (CL/F) smanjen je za otprilike 50% u usporedbi s onima s normalnom funkcijom jetre. Zapaženi pad u klirensu drospirenona u dobrovoljki s umjerenim oštećenjima jetrene funkcije nije imao utjecaj na vidljivu razliku u količini koncentracije kalija u serumu. Čak i uz prisutnost dijabetesa i prateće terapije spironolaktonom (dva faktora koji mogu predodrediti bolesnicu za hiperkalemiju) nije zapaženo povećanje koncentracije kalija u serumu iznad gornje granice normalnoga raspona. Može se zaključiti da je drospirenon dobro toleriran u bolesnica s blagim ili umjerenim oštećenjima jetre (Child–Pugh B).

#### *Etničke skupine*

Nema zapaženih klinički značajnih razlika u farmakokinetici drospirenona ili etinilestradiola između promatranih Japanki i bjelkinja.

- Etinilestradiol

#### Apsorpcija

Oralno primijenjen etinilestradiol brzo se i potpuno apsorbira. Nakon administracije 30 µg, vršna koncentracija u serumu od 100 pg/ml doseže se unutar 1–2 sata nakon uzimanja. Etinilestradiol podliježe opsežnom efektu prvog prolaska kroz jetru sa izrazitim interindividualnim razlikama. Apsolutna bioraspoloživost je približno 45%.

#### Distribucija

Etinilestradiol ima prividni volumen raspodjele 5 l/kg i veže se za proteine plazme otprilike 98%. Etinilestradiol inducira sintezu SHBG i CBG u jetri.

Tijekom primjene 30 µg etinilestradiola koncentracija SHBG u plazmi raste od 70 do 350 nmol/l. Etinilestradiol prolazi u majčino mlijeko u malim količinama (0,02 % doze).

#### Biotransformacija

Etinilestradiol se značajno metabolizira u crijevu i jetri prvim prolazom. Etinilestradiol se primarno metabolizira aromatskom hidroksilacijom, ali nastaju razni hidroksilirani i metilirani metaboliti, prisutni kao slobodni metaboliti i kao konjugati glukuronida i sulfata. Stopa metaboličkog klirensa etinilestradiola iznosi oko 5 ml/min/kg.

*In vitro*, etinilestradiol je reverzibilni inhibitor enzima CYP2C19, CYP1A1 i CYP1A2, kao i inhibitor mehanizma enzima CYP3A4/5, CYP2C8 i CYP2J2.

#### Eliminacija

Etinilestradiol se ne izlučuje u nepromijenjenom obliku u značajnoj mjeri. Metaboliti etinilestradiola se izlučuju urinom i putem žuči u omjeru 4:6. Poluvrijeme izlučivanja metabolita je oko 1 dan. Poluvrijeme eliminacije je 20 sati.

#### Uvjeti ravnotežnog stanja

Uvjeti ravnotežnoga stanja postižu se tijekom druge polovice terapijskoga ciklusa i koncentracije etinilestradiola u serumu nakupljaju se uz faktor od oko 1,4 do 2,1.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U ispitivanjima na laboratorijskim životinjama zabilježeni učinci drospirenona i etinilestradiola su u skladu sa poznatim farmakološkim djelovanjem. Posebice, ispitivanja reproduktivne toksičnosti su otkrila embriotoksični i fetotoksični učinak u životinja za koje se smatra da su specifični za vrstu. Pri većoj izloženosti od one u korisnica lijeka Yasmin, učinci na diferencijaciju spola su zabilježeni u fetusa štakora, ali ne i u majmuna. Ispitivanja procjene rizika za okoliš (ERA) pokazala su da etinilestradiol i drospirenon imaju potencijal za predstavljanje rizika za vodeni okoliš (vidjeti dio 6.6).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

*Jezgra:*

laktoza hidrat  
kukuruzni škrob  
kukuruzni škrob, prethodno geliran  
povidon K25  
magnezijev stearat

*Ovojnica:*

hipromeloza  
makrogol 6000  
talk  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, žuti (E172)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/Aluminij blister pakiranje.

Veličine pakiranja:

21 tableta  
3x21 tableta  
6x21 tableta  
13x21 tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3). Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bayer d.o.o., Radnička cesta 80, 10000 Zagreb, Hrvatska

#### **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-993460030

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 12.09.2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25.04.2015.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

02.11.2023.