

## VAŽNA OBAVIJEST O IZMJENAMA INDIKACIJE I INFORMACIJAMA O LIJEKU

### *Izravno obraćanje zdravstvenim radnicima o izmjenama informacija o lijeku Yasmin filmom obložene tablete (drospirenonum/ethinylestradiolum)*

Poštovani,

Ovim pismom Vas želimo obavijestiti, da je kompanija Bayer d.o.o. nakon savjetovanja s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske promijenila hrvatski Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputu o lijeku za oralni kontraceptiv Yasmin filmom obložene tablete.

Na zahtjev Agencije za lijekove i medicinske proizvode tim je izmjenama usklađeno označavanje lijeka Yasmin s posljednje odobrenim označavanjem lijeka u EU. Uz to, ažurirana je i informacija o riziku od nastanka venske tromboembolije.

U sljedećim odlomcima, objašnjavamo važne izmjene u označavanju lijeka Yasmin. Izmjene se odnose na odjeljak „Terapijske indikacije“ i odjeljak „Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi“, u Sažetku opisa svojstava lijeka.

- **Terapijske indikacije / Farmakodinamička svojstva**

U odnosu na prethodno odobreno označavanje, Yasmin filmom obložene tablete sada imaju jasnu **indikaciju „oralna kontracepcija“**. To se razlikuje od ranije odobrene indikacije koja je uključivala i informacije o dodatnim koristima. Podaci koji se odnose na farmakodinamska svojstva Yasmina sada se navode u odjeljku 5.1.

Ovdje je važno napomenuti da se Yasmin ne smije koristiti samo za liječenje akni.

- **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

*Korištenje kombiniranih oralnih kontraceptiva je povezano s povišenim rizikom od nastanka venske tromboembolije u odnosu na nekorištenje. Rizik je najviši tijekom prve godine korištenja kombiniranog oralnog kontraceptiva.*

Dodan je niže navedeni odlomak:

*Rizik od nastanka tromboembolije je također povećan ukoliko pacijentica promijeni oralni kontraceptiv. Isto tako, ukoliko pacijentica prestane uzimati oralni kontraceptiv tijekom duljeg vremenskog razdoblja kod ponovnog početka uzimanja oralnog kontraceptiva rizik od nastanka venske tromboembolije je veći u usporedbi s rizikom koji postoji tijekom dugotrajnog uzimanja oralnog kontraceptiva.*

Važno je napomenuti da se rizik od nastanka venske tromboembolije u žena koje uzimaju Yasmin ne razlikuje od rizika u žena koje uzimaju druge suvremene niskodozirane (<35 µg etinilestradiola) kombinirane oralne kontraceptive.

Stoga je, nakon prethodnog usuglašavanja s regulatornim tijelima EU-a, dodan i dolje naveden, važan navod o neškodljivosti Yasmina.

*Veliko prospektivno kohortno kliničko ispitivanje koje je pratilo 3 paralelne skupine pokazalo je kako je incidencija venskih tromboembolija u žena sa i bez faktora rizika koje su koristile Yasmin u jednakom razdoblju jednaka kao kod korisnica niskodoziranih kombiniranih oralnih kontraceptiva, uključujući i kombinirane oralne kontraceptive koje sadrže levonorgestrel (tzv. druga generacija oralnih kontraceptiva).*

**Agencija za lijekove i medicinske proizvode zaključila je da Yasmin filmom obložene tablete i dalje posjeduju povoljan omjer koristi i rizika ako se propisuju zdravim ženama i ako se propisuju i koriste u skladu s informacijom o lijeku.**

### **Farmaceutska kvaliteta lijeka**

Yasmin je dostupan ženama koje traže pouzdanu oralnu kontracepciju na hrvatskom tržištu od travnja 2005. Yasmin filmom obložene tablete proizvode se prema svim standardima farmaceutske proizvodnje i dobre proizvodne prakse (Good Manufacturing Practise, GMP). Agencija za lijekove i medicinske proizvode je to potvrdila redovitim analizama svake serije lijeka koja se stavlja u promet u Hrvatskoj, kao i tijekom inspekcije mjesta proizvodnje u Njemačkoj, obavljene u prosincu 2008.

### **Dodatne informacije važne za propisivanje lijeka**

Pri propisivanju bilo kojeg kombiniranog oralnog kontraceptiva nužno je pažljivo razmotriti kontraindikacije i analizirati omjer rizika i koristi u svake potencijalne korisnice.

Prije donošenja odluke o uzimanju oralnih kontraceptiva, sa svakom ženom valja raspraviti o koristima i mogućim rizicima od njihova uzimanja.

Želimo istaknuti da ova nova informacija još nije uključena u svako pakiranje lijeka koje je na tržištu. Te će se promjene provesti unutar idućih šest mjeseci.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Molimo Vas da bilo koju nuspojavu/sumnju na nuspojavu, sukladno Zakonu o lijekovima, prijavite Agenciji za lijekove i medicinske proizvode. Prijave je moguće poslati poštom (Agencija za lijekove i medicinske proizvode, Ksaverska cesta 4, 10 000 Zagreb), telefaksom (01/4884 110) ili putem elektroničke pošte ([nuspojave@almp.hr](mailto:nuspojave@almp.hr)).

### **Kontakt**

U slučaju dodatnih pitanja molimo kontaktirajte naš Medicinski odjel :

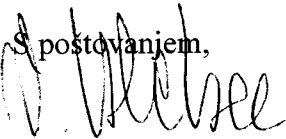
dr. Vlasta Hlebec  
Tel.: 01/ 2362 155  
E-mail: [vlasta.hlebec@bayerhealthcare.com](mailto:vlasta.hlebec@bayerhealthcare.com),

ili  
dr. Edina Čatić Čuti  
Tel.: 01/ 2362 153  
E-mail: [edina.catic@bayerhealthcare.com](mailto:edina.catic@bayerhealthcare.com)

Prilog:

- Revidirani Sažetak opisa svojstava lijeka

S poštovanjem,



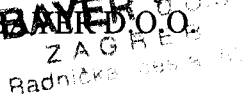
Vlasta Hlebec, dr.med.

Odgovorna osoba za farmakovigilanciju

Bayer Schering Pharma, BAYER O.O.

Radnička cesta 80

10000 Zagreb



# SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

## 1. NAZIV LIJEKA

Yasmin filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Filmom obložena tableta sadržava 3,000 mg drospirenona i 0,030 mg etinilestradiola.

Za pomoćne tvari vidi odjeljak 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

Blago žuta, okrugla, konveksna tableta, s jednostranim izbočenjem slova „DO“ u pravilnom heksagonu.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

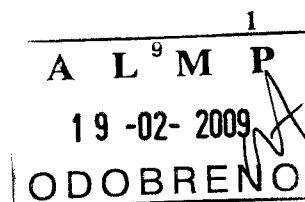
Oralna kontracepcija .

### 4.2. Doziranje i način primjene

Način primjene: oralno

### Kako uzimati Yasmin

Tablete se moraju uzimati svaki dan prema redosljedu navedenu na pakiranju i otprilike u isto vrijeme 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 sedmodnevnne stanke, tijekom koje dolazi do 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 treba početi prvoga dana ženina prirodnog ciklusa (npr. prvoga dana menstrualnog krvarenja).

- Prelazak s drugoga kombiniranog oralnog kontraceptiva

Žena treba početi uzimati Yasmin dan nakon uobičajene stanke (ili ukoliko pacijentica u sedmodnevnom razdoblju ne uzimanja oralnih kontraceptiva uzima placebo tablete prethodnoga kombiniranog oralnog kontraceptiva).

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

Žena može prijeći bilo koji dan s tableta koja sadrži samo progesteron na Yasmin filmom obložene tablete (s implantanta ili IUS-a na dan njegova uklanjanja, s injekcije u vrijeme sljedeće injekcije), ali treba se savjetovati u svim ovim slučajevima da primijeni dodatnu metodu zaštite tijekom prvih sedam dana uzimanja tableta.

- Nakon pobačaja u prvom tromjesečju

Žena može s uporabom početi odmah te, ako to učini, ne treba primjenjivati dodatne metode kontracepcije.

- Nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju

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

Za žene koje doje, vidi odjeljak 4.6. Trudnoća i dojenje

## 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 sljedeću 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 prikladna supresija osovine hipotalamus – hipofiza – jajnici.

Sukladno tim pravilima, u svakodnevnoj praksi savjetujemo:

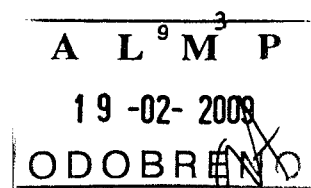
- Prvi tjedan

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 treba sljedećih sedam dana. Ukoliko je do snošaja došlo u prethodnih sedam dana, treba razmotriti mogućnost trudnoće. Više propuštenih tableta i ukoliko su propuštene tablete u dani bliži razdoblju kad se tablete ne uzimaju znače i veću mogućnost trudnoće.

- Drugi 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. Uz pretpostavku da je žena pravilno uzimala tablete u prvih sedam dana, nema potrebe za posebnim dodatnim metodama kontracepcije. Ipak, ukoliko to nije slučaj, ili je žena propustila uzeti više od jedne tablete, treba joj savjetovati da primijeni dodatne metode kontracepcije sljedećih sedam dana.

- Treći tjedan



Rizik smanjene pouzdanosti je neizbježan zbog predstojećeg sedmodnevnog razdoblja neuzimanja tableta. Ipak, prilagodbom rasporeda uzimanja tableta smanjena kontracepcijska zaštita može biti spriječena. Uz pristanak na bilo koju od sljedeće dvije opcije nema potrebe za primjenom dodatnih mjera kontracepcije, uz pretpostavku da su tablete uzimane pravilno u sedam dana koji su prethodili propuštenoj tableti. Ukoliko to nije slučaj, ženi treba savjetovati da se odluči za prvu od ove dvije opcije te da u sljedećih sedam dana primijeni 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 se uzimanje tableta u uobičajeno vrijeme. Sljedeće pakiranje treba započeti odmah nakon što se prethodno potroši, odnosno nema razmaka između pakiranja. Malo je vjerojatno da će u korisnice nastupiti 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.

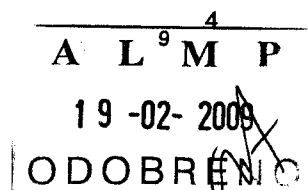
Ukoliko je žena propustila uzeti tabletu i nakon toga nema krvarenja u prvom razdoblju neuzimanja tableta, valja razmotriti mogućnost trudnoće.

### **Savjet u slučaju gastro-intestinalnih poremećaja**

U slučaju ozbiljnih gastro-intestinalnih poremećaja (povraćanje ili dijareja) apsorpcija možda nije potpuna te valja primijeniti dodatne metode kontracepcije.

Ukoliko dođe do povraćanja tri do četiri sata nakon uzimanja tablete, treba uzeti novu tabletu čim prije. Ako je moguće, treba uzeti novu tabletu unutar 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja. Ako je prošlo više od 12 sati, može se primijeniti savjet dan u odjeljku 4.2. *Postupanje u slučaju propuštenih tableta*. Ako žena ne želi mijenjati redovit raspored uzimanja tableta, mora uzeti dodatne tablete iz drugoga pakiranja.

### **Kako mijenjati raspored mjesečnice ili kako odgoditi mjesečnicu**



Da bi odgodila mjesečnicu, žena treba nastaviti sa sljedećim pakiranjem Yasmina preskačući razdoblje neuzimanja tableta. Mjesečnica se može odgoditi koliko se dugo želi od kraja drugog pakiranja. Tijekom odgađanja žena može imati probojna ili točkasta krvarenja. Redovito uzimanje Yasmina 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 krvarenja i da će imati probojna i točkasta krvarenja tijekom drugoga pakiranja (kao i u slučaju odgađanja mjesečnice).

#### 4.3. Kontraindikacije

Kombinirani oralni kontraceptivi ne smiju se uzimati u slučaju bilo kojeg od navedenih stanja. Ukoliko se bilo koje od stanja javi prvi put tijekom primjene kombiniranog oralnog kontraceptiva, lijek treba odmah prestati uzimati.

- venska tromboza ili njeno postojanje u anamnezi (duboka venska tromboza, plućna embolija)
- arterijska tromboza ili njeno postojanje u anamnezi (npr. infarkt miokarda) ili prodromalni znakovi (npr. angina pectoris i tranzitorna ishemična ataka)
- cerebrovaskularni događaj ili njegovo postojanje u anamnezi
- prisutnost teških ili višestrukih faktora rizika za arterijsku trombozu:
  - šećerna bolest s oštećenjima krvnih žila
  - teška hipertenzija
  - teška dislipoproteinemija
- Nasljedna ili stečena predispozicija za vensku ili arterijsku trombozu, kao APC-rezistencija, nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S, hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna protutijela (antikardiolipin protutijela, lupus antikoagulant)
- postojeći pankreatitis ili pankreatitis u anamnezi ako je povezan s teškom hipertrigliceridemijom;
- 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 maligni procesi na koje su utjecali seksualni steroidi ili sumnja da oni postoje (npr. genitalnih organa ili dojki);



- nedijagnosticirano vaginalno krvarenje;
- migrene sa žarišnim neurološkim simptomima u anamnezi
- hiperosjetljivost na aktivne supstancije ili neki od sastojaka lijeka.

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

##### Posebna upozorenja

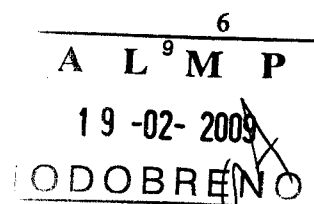
Ukoliko je prisutno bilo koje od navedenih stanja / faktora rizika, dobrobiti primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva valja procijeniti u odnosu na moguće rizike za svaku ženu pojedinačno te raspraviti s korisnicom prije odluke o primjeni. U slučaju pogoršanja, egzacerbacije ili prvoga pojavljivanja bilo kojeg od navedenih stanja ili faktora rizika žena se treba javiti liječniku. Liječnik tada treba odlučiti da li treba prekinuti primjenu kombiniranih oralnih kontraceptiva.

- Poremećaji u cirkulaciji

Korištenje kombiniranih oralnih kontraceptiva je povezano s povišenim rizikom od nastanka venske tromboembolije u odnosu na nekorisćenje. Rizik je najviši tijekom prve godine korištenja kombiniranog oralnog kontraceptiva. Rizik od nastanka tromboembolije je također povećan ukoliko pacijentica promijeni oralni kontraceptiv. Isto tako, ukoliko pacijentica prestane uzimati oralni kontraceptiv tijekom duljeg vremenskog razdoblja kod ponovnog početka uzimanja oralnog kontraceptiva rizik od nastanka venske tromboembolije je veći u usporedbi s rizikom koji postoji tijekom dugotrajnog uzimanja oralnog kontraceptiva.

Epidemiološka klinička ispitivanja su potvrdila da je incidencija venskih tromboembolija u žena bez poznatih faktora rizika koje koriste niskodozirane (<50 µg etinilestradiola) kombinirane oralne kontraceptive između 20 slučajeva na 100 000 godina korištenja (za kombinirane oralne kontraceptive koji sadrže levonorgestrel ) do 40 slučajeva na 100 000 godina korištenja (za kombinirane oralne kontraceptive koji sadrže desogestrel/gestoden). Ovi podaci se uspoređuju s 5 do 10 slučajeva na 100 000 godina korištenja u nekorisnica odnosno 60 slučajeva na 100 000 trudnoća. Venska tromboembolija je fatalna u 1-2% slučajeva.

Veliko prospektivno kohortno kliničko ispitivanje koje pratilo 3 paralelne skupine pokazalo je kako je incidencija venskih tromboembolija u žena sa i bez faktora rizika koje su koristile Yasmin u jednakom razdoblju jednaka kao



kod korisnica niskodoziranih kombiniranih oralnih kontraceptiva, uključujući i kombinirane oralne kontraceptive koje sadrže levonorgestrel (tzv. druga generacija oralnih kontraceptiva).

Epidemiološke studije su ukazale na povezanost kombiniranih oralnih kontraceptiva s povišenim rizikom za arterijsku (infarkt miokarda, tranzitorna ishemična ataka) tromboemboliju.

Iznimno se javlja tromboza u drugim krvnim žilama u žena koje se koriste kombiniranim oralnim kontraceptivima, npr. u jetrenim, mezenterijskim, bubrežnim, cerebralnim ili venama i arterijama oka. Nema suglasnosti da li je pojavljivanje tih događaja povezano s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva.

Simptomi venske ili arterijske tromboze/tromboembolijskih ili cerebrovaskularnih događaja mogu uključivati:

- jednostranu bol u nogama i/ili otjecanje,
- iznenadnu tešku bol u prsnom košu bez obzira da li se širi u lijevu ruku,
- iznenadan gubitak zraka,
- iznenadan napadaj kašlja,
- svaka neuobičajena, teška, produljena glavobolja,
- iznenadan djelomičan ili potpuni gubitak vida,
- diplopija,
- nejasan govor ili afazija,
- vrtoglavica,
- kolaps sa ili bez fokalnih konvulzija,
- slabost ili vrlo jasna omamljenost koja iznenada napada jednu stranu ili jedan dio tijela,
- poremećaji u motorici,
- akutni abdomen.

Rizik od komplikacija venske tromboembolije u korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva povećava se s:

- dobi;
- pozitivnom obiteljskom anamnezom (npr. venska ili arterijska tromboembolija u braće ili roditelja u relativno ranoj dobi); ukoliko postoji nasljedna predispozicija, žena se treba savjetovati sa specijalistom prije odluke o primjeni bilo kojega kombiniranog oralnog kontraceptiva;

- produljenom imobilizacijom, težom operacijom, bilo kakvom operacijom u području nogu ili teškom traumom. U navedenim situacijama savjetuje se prekid primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva (u slučaju očekivane operacije najmanje četiri tjedna prije) i nastaviti s primjenom dva tjedna nakon potpunog oporavka.

Treba razmotriti mogućnost primjene antikoagulantne terapije ako prethodno nije prekinuta primjena kombiniranog oralnog kontraceptiva.

- pretilošću (indeks tjelesne mase viši od 30 kg/m<sup>2</sup>);
- nema suglasnosti mišljenja o mogućoj ulozi varikoznih vena i površinskoga tromboflebitisa u nastanku venske tromboembolije.

Rizik od komplikacija arterijske tromboembolije ili cerebrovaskularnog događaja kod korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva raste s:

- dobi
- pušenjem (ženama starijim od 35 treba savjetovati da prekinu s pušenjem ukoliko žele koristiti kombinirane oralne contraceptive)
- dislipoproteinemijom;
- hipertenzijom;
- migrenom;
- pretilošću (indeks tjelesne mase viši od 30 kg/m<sup>2</sup>);
- pozitivnom obiteljskom anamnezom (arterijska tromboembolija u braće ili roditelja u relativno ranoj dobi); ukoliko postoji nasljedna predispozicija, žena se treba savjetovati sa specijalistom prije odluke o primjeni bilo kojega kombiniranog oralnog kontraceptiva;
- bolešću srčanih zalistaka;
- fibrilacijom atrijske;

Prisutnost jednog ozbiljnog faktora rizika ili više faktora rizika za vensku ili arterijsku bolest, se može smatrati kontraindikacijom. Također, treba razmotriti mogućnost primjene antikoagulantne terapije. Korisnicama kombiniranih oralnih kontraceptiva treba naglasiti da kontaktiraju svoje liječnike u slučaju simptoma tromboze. U slučaju sumnje na ili potvrde tromboze, treba prekinuti primjenu kombiniranih oralnih kontraceptiva. Treba započeti adekvatnu alternativnu metodu kontracepcije zbog mogućeg teratogenog učinka antikoagulantne terapije (kumarini).

Mora se razmotriti povećan rizik tromboembolije u puerperiju (za informacije o trudnoći i dojenju vidi odjeljak 4.6 *Trudnoća i dojenje*).

Druga medicinska stanja koja se povezuju sa štetnim krvnožilnim događanjima uključuju šećernu bolest, sistemski lupus eritematodus, hemolitičko-uremijski sindrom, kronične upalne bolesti crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis) te anemiju srpastih stanica.

Povećanje u učestalosti ili težini migrene tijekom primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva (što može prethoditi cerebrovaskularnom događaju) može biti razlog za trenutni prekid primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva.

- Tumori

U nekim epidemiološkim studijama zapažen je povećan rizik od nastanka karcinoma grlića maternice u žena koje dulje vrijeme uzimaju kombinirane oralne contraceptive (više od 5 godina), ali i dalje postoje neslaganja o tome u kojoj se mjeri ta spoznaja može 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 se upravo koriste kombiniranim oralnim kontraceptivom. 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 da bi kombinirani oralni kontraceptivi uzrokovali karcinom dojke. Zapaženi obrazac povećana rizika može biti povezan s ranije dijagnosticiranim karcinomom dojke u korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva, biološkim posljedicama kombiniranih oralnih kontraceptiva, ili oboma. Čini se da je karcinom dojke koji se dijagnosticira u korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva 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.

- Ostala stanja

Progestogenska komponenta u Yasminu je antagonist aldosterona koji štedi kalij. U većini slučajeva se ne očekuje porast koncentracije kalija. Doduše, tijekom kliničkog ispitivanja u nekih bolesnica s blagim do umjerenim bubrežnim oštećenjem koje su uzimale drospirenon zajedno s lijekovima koji štede kalij, koncentracija kalija u serumu blago raste, 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 i koje dodatno koriste lijekove koji štede kalij. Također, vidi odjeljak 4.5. *Interakcije s drugim lijekovima i ostali oblici interakcija*

Žene s hipertrigliceridemijom ili one koje imaju obiteljsku anamnezu hipertrigliceridemije 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 odmah prekinuti. Kada se smatra prikladnim, može se nastaviti s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva ako se vrijednosti krvnog tlaka normaliziraju antihipertenzivskom 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 konačan: žutica i/ili svrbež povezan s kolestazom, stvaranje žučnoga kamenca, porfirija, sistemski lupus eritematodus, hemolitičko-uremijski sindrom, Sydenhamova koreja, herpes u trudnoći, gubitak sluha povezan s otosklerozom.

Kod žena s nasljednim angioedemom, primjena egzogenih estrogena može potaknuti ili pogoršati simptome angioedema.

Akutni ili kronični poremećaji funkcije jetre mogu zahtijevati prekid primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva sve dok se markeri jetrenih funkcija ne vrate u normalu. Ponovna pojava kolestatičke žutice i/ili svrbež povezan s kolestazomkoji je prvi put zabilježena tijekom trudnoće ili prijašnje primjene seksualnih 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 potrebu utjecanja na režim terapije u dijabetičarki koji se koriste nisko doziranim kombiniranim oralnim kontraceptivima (koji sadrže <0,05 mg etinilestradiola). Ipak, dijabetičarke valja pomno nadzirati osobito tijekom rane primjene kombiniranog oralnog kontraceptiva.

Pogoršanje endogene depresije, epilepsije, Chronove bolesti i ulceroznog kolitisa je prijavljeno tijekom primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva.

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 dozi. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

### Liječnički pregled / savjetovanje

Prije početka ili ponovnog uvođenja terapije kombiniranim oralnim kontraceptivom valja ustanoviti potpunu povijest bolesti (uključujući obiteljsku). Treba izmjeriti krvni tlak, te obaviti fizikalni pregled, imajući na umu kontraindikacije (vidi odjeljak 4.3 *Kontraindikacije*) i posebna upozorenja (vidi odjeljak 4.4 *Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi*).

Ženi treba savjetovati da pažljivo pročita uputu o lijeku i da se pridržava dobivenih savjeta. Učestalost i sastav pregleda treba zasnivati na ustanovljenim smjernicama prakse te ih prilagoditi svakoj ženi pojedinačno. Ženama treba savjetovati da oralni kontraceptivi ne štite od HIV infekcija (AIDS) ili drugih spolno prenosivih bolesti.

### Smanjena učinkovitost

11

A L<sup>9</sup> M P  
19-02-2009  
ODOBRENO

Učinkovitost kombiniranih oralnih kontraceptiva može biti smanjena, primjerice u slučaju propuštene tablete (vidi odjeljak 4.2 *Postupanje u slučaju propuštenih tableta*), gastro-intestinalnih poremećaja (vidi odjeljak 4.2 *Savjet u slučaju gastro-intestinalnih poremećaja*) ili istovremenom primjenom drugih lijekova (vidi odjeljak 4.5 *Interakcije s drugim lijekovima i ostali oblici interakcija*).

### **Smanjena kontrola ciklusa**

U slučaju 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 tri ciklusa.

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

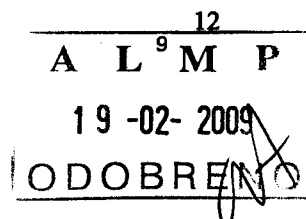
U nekih se žena krvarenje neće pojaviti tijekom razdoblja neuzimanja tablete. Ukoliko su kombinirani oralni kontraceptivi uzimani sukladno uputama opisanim u odjeljku 4.2 *Doziranje i način primjene*, malo je vjerojatno da je žena trudna. Ipak, ako kombinirani oralni kontraceptivi nisu uzimani sukladno uputama prije prvoga nepojavljivanja krvarenja ili ako se nisu pojavila dva 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

#### **• Utjecaj drugih lijekova na Yasmin**

Interakcije između oralnih kontraceptiva i drugih lijekova mogu dovesti do probojnih krvarenja i/ili neučinkovitosti kontracepcije. Ove su interakcije zabilježene u literaturi:



Interakcije su zabilježene sa sljedećim lijekovima: hidantoinima (npr. fenitoin), barbituratima, primidonom, karbamazepinom, rifampicinom, okskarbazepinom, topiramatom, felbamatom, ritonaviro, griseofulvinom, uz proizvode koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

Mehanizam ove interakcije se temelji na indukciji enzima jetre aktivnim supstancijama. Maksimalna indukcija općenito nije zamjećena u prva 2-3 tjedna, ali se zatim može održati najmanje 4 tjedna nakon prekida terapije.

Neka klinička ispitivanja sugeriraju da se enterohepatska cirkulacija estrogena može smanjiti kada se daju određeni antibiotici koji mogu smanjiti koncentraciju etinilestradiola (npr. penicilini, tetraciklini) i time uzrokovati neučinkovitost terapije.

Mehanizam ovog učinka nije razjašnjen.

Žene na kratkotrajnoj terapiji (do tjedan dana) bilo kojim od navedenih lijekova ili pojedinačnim aktivnim supstancijama trebaju privremeno upotrebljavati mehaničku zaštitu kao dodatak kombiniranim oralnim kontraceptivima, npr. tijekom konkomitantne primjene lijeka i sedam dana nakon prekida uzimanja.

Žene koje koriste rifampicin trebaju uz kombinirani oralni kontraceptiv dodatno koristiti metodu barijere i 28 dana nakon prekida uzimanja kombiniranog oralnog kontraceptiva. Ako se konkomitantni lijek uzima i nakon što se potroše sve tablete oralnog kontraceptiva iz pakiranja, slijedeće pakiranje treba započeti bez uobičajene pauze.

Kod žena na dugotrajnoj terapiji aktivnim supstancijama koje induciraju jetrene enzime, treba razmotriti drugu, pouzdanu, nehormonsku metodu kontracepcije.

Glavni metaboliti drospirenona nastaju u ljudskoj plazmi bez sudjelovanja citokrom-P450 sustava. Zbog toga nije vjerojatno da inhibitori tog enzimskog sustava imaju utjecaj na metabolizam drospirenona.

#### • Utjecaj Yasmina na druge lijekove

Oralni kontraceptivi mogu djelovati na metabolizam drugih lijekova. Sukladno tome, koncentracije u plazmi i tkivu se mogu povećati (npr. ciklosporin) ili smanjiti (lamotrigin)

Ispitivanja inhibicije *in vitro* i ispitivanja interakcija *in vivo* u žena koje su dobrovoljno koristile omeprazol, simvastatin i midazolam kao marker



pokazala su da interakcije drospirenona s metabolizmom drugih lijekova nisu vjerojatne.

### *Ostale interakcije*

U bolesnica bez renalne insuficijencije, konkomitantna primjena drospirenona i ACE inhibitora ili nesteroidnih protuupalnih lijekova nije pokazala značajan učinak na koncentraciju kalija u serumu. Ipak, konkomitantna primjena Yasmina s antagonistima aldosterona ili diuretika koji štede kalij nije ispitivana. U ovom slučaju, potrebno je mjeriti koncentraciju kalija u serumu tijekom prvog ciklusa primjene. Vidi također odjeljak 4.4 *Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi*.

- **Laboratorijski testovi**

Primjena kontracepcijskih steroida može utjecati na rezultate laboratorijskih testova, uključujući biokemijske parametre funkcije jetre, štitnjače, nadubrežnih žlijezda i bubrega, razine proteina u plazmi, npr. globulin koji veže kortikosteroide, lipidne/lipoproteinske frakcije te parametre koagulacije i fibrinolize, parametre metabolizma ugljikohidrata. 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. Trudnoća i dojenje**

Yasmin filmom obložene tablete nisu indicirane tijekom trudnoće. Ukoliko dođe do trudnoće tijekom terapije Yasmin filmom obloženim tabletama, treba odmah prekinuti njihovo korištenje. Velike epidemiološke studije nisu otkrile ni povećani rizik od nastanka prirodnih 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 (vidi odjeljak 5.3 *Preklinički podaci o neškodljivosti*). Na temelju ovih podataka, neželjeni učinci uvjetovani hormonskim djelovanjem aktivnih supstancija ne mogu biti isključeni. Ipak, opće iskustvo s kombiniranim oralnim kontraceptivima tijekom trudnoće nije dokazalo štetni učinak u ljudi. Dostupni podaci o primjeni Yasmin filmom obloženih tableta tijekom trudnoće odveć su skromni da bi dali zaključke o negativnom utjecaju

Yasmin film tableta na trudnoću, zdravlje fetusa ili nedonoščeta. Nikakvi relevantni podaci još nisu dostupni.

Kombinirani oralni kontraceptivi mogu utjecati na dojenje tako da smanje količinu mlijeka te mu promijene sastav. Zbog toga primjena kombiniranih oralnih kontraceptiva općenito nije preporučljiva 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 strojevima

Nisu provedena klinička ispitivanja o utjecaju na sposobnosti upravljanja vozilima i strojevima. Nema zapaženih utjecaja.

#### 4.8. Nuspojave

O ozbiljnim neželjenim reakcijama kod svih kombiniranih oralnih kontraceptiva vidi u odjeljku 4.4 *Posebna upozorenja i mjere opreza*. Sljedeće neželjene reakcije su prijavljene tijekom primjene Yasmina:

| Organski sustav                | Često<br>≥1/100  | Manje često<br><1/100, ≥1/1000 | Rijetko<br><1/1000 |
|--------------------------------|--|--------------------------------|--------------------|
| Poremećaji imunološkog sustava |  |                                | astma              |
| Endokrini poremećaji           | menstrualni poremećaj, intermenstrualno krvarenje, bol u dojka |                                | iscjedak iz dojki  |
| Poremećaji živčanog sustava    | glavobolja, depresivno raspoloženje                            | promjene libida                |                    |
| Poremećaji uha i labirinta     |  |                                | oslabljen sluh     |
| Krvožilni poremećaji           | migrena  | hipertenzija, hipotenzija      | tromboembolija     |
| Poremećaji probavnog sustava   | mučnina  | povraćanje                     |                    |

|   |                                 |  |  |
|---|---------------------------------|--|--|
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva             |                                 | akne, ekcem, pruritus                          |  |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki     | leukoreja. vaginalna monilijaza | vaginitis                                      |  |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene |                                 | Zadržavanje tekućine, promjene tjelesne težine |  |

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

- Venska tromboembolija
- Arterijska tromboembolija
- Hipertenzija
- Tumori jetre
- Pojava ili pogoršanje stanja čija povezanost s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva nije u potvrđena: Chronova bolest, ulcerozni kolitis, epilepsija, migrena, endometrioza, miomi uterusa, porfirija, sistemski lupus eritematosus, herpes u trudnoći, Sidenhajmova koreja, hemolitički uremički sindrom, kolestatska žutica.
- Kloazma
- Akutni ili kronični poremećaj funkcije jetre može zahtijevati prekid primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva dok se markeri jetrene funkcije ne vrate u raspon normalnih vrijednosti.

Kod žena s nasljednim angioedemom, primjena egzogenih estrogena može potaknuti ili pogoršati simptome angioedema.

Učestalost dijagnosticiranja karcinoma dojke je blago povišena kod korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva. Obzirom da je karcinom dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina dodatni broj je mali u odnosu na opći rizik od karcinoma dojke. Uzročna povezanost s kombiniranim oralnim kontraceptivima je nepoznata. Za dodatne informacije, vidi odjeljke 4.3. i 4.4.

#### 4.9. Predoziranje

Dosada nema kliničkih iskustava predoziranja Yasmin filmom obloženim tabletama. Nema izvještaja o ozbiljnim ili smrtonosnim posljedicama od predoziranja Yasmin filmom obloženim tabletama u pretkliničkim ispitivanjima. Na osnovi općenitog iskustva s kombiniranim oralnim kontraceptivima, simptomi koji se mogu javiti u slučaju predoziranja su: mučnina, povraćanje te, u mladih djevojaka, lagano vaginalno krvarenje. Ne postoji antidot u slučaju predoziranja, a liječenje je simptomatsko.

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa (ATK): progestageni i estrogeni, fiksne kombinacije  
ATK šifra: G 03 A A12

Kontracepcijski utjecaj kombiniranih oralnih kontraceptiva zasniva se na međudjelovanju različitih faktora, od kojih su najvažniji inhibitori ovulacije i promjene endometrija.

Yasmin je kombinirani oralni kontraceptiv sa etinilestradiolom i progestagenom drospirenonom. U terapijskoj dozi, drospirenon također posjeduje antiandrogenu i blagu antimineralokortikoidnu aktivnost. Ne posjeduje estrogensku, glukokortikoidnu i antiglukokortikoidnu aktivnost. Stoga je farmakološki profil drospirenona vrlo sličan prirodnom progesteronu.

Klinička ispitivanja pokazuju kako blagi antimineralokortikoidni profil Yasmina rezultira blagim antimineralokortikoidnim učinkom.

Više doze kombiniranih oralnih kontraceptiva (50µg etinilestradiola) smanjuju rizik karcinoma endometrija i jajnika.

Da li se gore navedeno odnosi i na niže doze kombiniranih oralnih kontraceptiva, treba još potvrditi.

#### 5.2. Farmakokinetička svojstva

- Drospirenon

##### Apsorpcija

Oralno primijenjen drospirenon brzo se i gotovo potpuno apsorbira. Vrhunac koncentracije u serumu od otprilike 38 ng/ml doseže se 1–2 sata nakon

A L<sup>9</sup> M<sup>17</sup> P

19-02-2009

ODOBRENE

pojedinačnog uzimanja. Bioraspoloživost je otprilike 76–85%. Istovremeno uzimanje hrane ne utječe na bioraspoloživost.

### Distribucija

Nakon oralne primjene, koncentracija drospirenona u serumu pada s krajnjim poluvijekom uklanjanja 31 sat. Drospirenon se veže uz serumski albumin, a ne veže se uz globulin koji veže spolne hormone (SHBG) ili na globulin koji veže kortikoide (CBG). Samo 3–5% ukupne koncentracije lijeka u serumu prisutno je kao slobodni steroid, Etinilestradiolom inducirano povišenje SHBG-a ne utječe na vezanje drospirenona na serumske proteine. Volumen distribucije drospirenona je otprilike 3,7-1,2 l/kg.

### Metabolizam

Drospirenon se potpuno metabolizira nakon oralne primjene. Glavni metaboliti u plazmi su drospirenona u formi kiseline, nastao otvaranjem laktonskog prstena, te 4, 5-dihidro-drospirenon-3-sulfat. Oba navedena metabolita su nastali bez sudjelovanja P450 sustava. Drospirenon se u manjoj mjeri metabolizira putem citokroma P450 3A4 te inhibira ovaj enzim i citokrom P450 1A1, citokrom P450 2C9 i citokrom P450 2C19 in vitro.

### Eliminacija

Klirens drospirenona u serumu je  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Drospirenon se nepromjenjen izlučuje samo u tragovima. Metaboliti drospirenona se izlučuju fecesom i urinom u omjeru oko 1,2 do 1,4. Vrijeme poluživota izlučivanja metabolita u urinu i fecesu otprilike je 40 sati.

### Uvjeti ravnotežnoga stanja

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

### Posebne populacije

#### *Učinak oštećenja bubrega*

Razine drospirenona u ravnotežnom stanju u žena s blagim bubrežnim oštećenjem (klirens kreatinina  $CL_{Cr} = 50-80$  ml/min) se mogu usporediti s onima u žena s normalnim bubrežnim funkcijama ( $CL_{Cr} > 80$  ml/min). Razine drospirenona u serumu bile su u prosjeku 37% više u žena s umjerenim oštećenjem bubrega ( $CL_{Cr} = 30-50$  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 jetre*

U kliničkom ispitivanju s jednokratnom dozom, pedeset-postotno smanjenje vidljivog oralnog uklanjanja (Cl/f) zabilježeno je u dobrovoljki s umjerenom oštećenom funkcijom jetre u usporedbi s onima s normalnom funkcijom jetre. Zapaženi pad u uklanjanju drospirenona u dobrovoljki s umjerenim oštećenjima jetre u usporedbi s normalnim dobrovoljkama nije imao utjecaj na vidljivu razliku u količini koncentracije kalija u serumu između dvije skupine dobrovoljki. 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. Prema rezultatima ispitivanja može se zaključiti da je drospirenon/etinilestradiol 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 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. Etinilestradiol podliježe prvom prolazu kroz jetru sa izrazitim interindividualnim razlikama, Apsolutna bioraspodjelivost je otprilike 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)

A L<sup>9</sup> M P  
19-02-2009  
ODOBRANO

### Metabolizam

Etinilestradiol se u potpunosti metabolizira (klirens 5ml/min/kg).

### Eliminacija

Etinilestradiol se ne izlučuje nepromjenjen u značajnoj mjeri. Metaboliti etinilestradiola se izlučuju urinom i putem žuči u omjeru 4:6. Poluvijek izlučivanja metabolita je oko 1 dan. Poluvijek 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 su u skladu sa farmakološkim djelovanjem drospirenona i etinilestradiola.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti su otkrila toksični učinak na embrij i fetus kod životinja za koji se smatra da je specifičan za vrstu. Pri primjeni većih doza drospirenona od onih prisutnih u Yasminu, učinci na diferencijaciju spola su zabilježeni kod štakora ali ne i kod majmuna.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### *Jezgra*

laktoza monohidrat

kukuruzni škrob

modificirani kukuruzni škrob

povidon 25000

magnezij-stearat

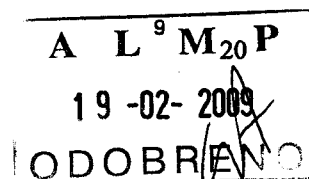
#### *Ovojnica*

hidroksiopropilmetilceluloza

makrogol 6000

talk

titan-dioksid /(E171)



željezo–oksid, žuti (E172)

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nisu poznate

## **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

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

Lijek valja čuvati na temperaturi do 25°C.

## **6.5. Vrsta i sastav unutarnje ambalaže (spremnika)**

Primarno pakiranje je PVC/alu blister.

## **6.6. Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka**

Nema posebnih zahtjeva

## **7. Naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet**

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

## **8. Klasa i datum Rješenja o odobrenju za stavljanje gotovog lijeka u promet**

## **9. Klasa i datum prvog odobrenja za stavljanje u promet:**

UP/I-530-09/04-01/143 od 27.10.2004.

## **10. Datum revizije Sažetka opisa svojstava lijeka**

Veljača, 2009.

