

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Jak stosować produkt Yasmin

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

Jak rozpocząć przyjmowanie produktu Yasmin

- Brak antykoncepcji hormonalnej w poprzednim miesiącu

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

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

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

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

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

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

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

- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

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

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

W razie pominięcia dawki

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

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

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

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

- 1. tydzień

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

- 2. tydzień

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

- 3. tydzień

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

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

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

Zalecenia w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit

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

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

Jak zmienić lub opóźnić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Nie należy stosować złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych w przypadku poniższych stanów. Jeżeli którakolwiek z podanych chorób wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonego doustnego preparatu antykoncepcyjnego, należy natychmiast przerwać jego przyjmowanie.

- Aktualna lub przebyta zakrzepica żylna (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna).
- Aktualna lub przebyta zakrzepica tętnicza (np. zawał mięśnia sercowego) lub choroby sprzyjające wystąpieniu zakrzepicy (np. dławica piersiowa i przemijające niedokrwienie mózgu).
- Udar naczyniowy mózgu obecnie lub w przeszłości.
- Występowanie w przeszłości migrenowych bólów głowy z ogniskowymi objawami neurologicznymi.
- Obecność ciężkich lub złożonych czynników ryzyka wystąpienia zakrzepicy tętniczej:
 - cukrzyca ze zmianami naczyniowymi,
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze,
 - ciężka dyslipoproteinemia.
- Wrodzone lub nabyte predyspozycje do zakrzepicy tętniczej lub żylniej, np. oporność na aktywowane białko C (APC), niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S, hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciał antykardiolipinowych, antykoagulantu toczniowego).
- Aktualne lub przebyte zapalenie trzustki z towarzyszącą znaczną hipertriglicerydemią.
- Aktualna lub przebyta ciężka choroba wątroby (do momentu powrotu wyników prób czynnościowych wątroby do prawidłowych wartości).
- Ciężka lub ostra niewydolność nerek.
- Aktualne lub przebyte łagodne bądź złośliwe nowotwory wątroby.
- Wystąpienie lub podejrzenie wystąpienia nowotworów hormonozależnych (np. nowotworów narządów płciowych lub piersi).
- Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii.
- Ciąża lub jej podejrzenie.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Jeżeli występuje którykolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka, przed rozpoczęciem stosowania należy ocenić i omówić z kobietą bilans korzyści i ryzyka związany ze stosowaniem złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. W razie pogorszenia, zaostrzenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregokolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić

się do lekarza prowadzącego, który zdecyduje, czy konieczne jest zaprzestanie przyjmowania złożonego doustnego preparatu antykoncepcyjnego.

- Zaburzenia krążenia

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na istnienie związku pomiędzy stosowaniem złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych a zwiększonym ryzykiem występowania tętniczych i żylnych zaburzeń zakrzepowych oraz zakrzepowo-zatorowych, np. zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Jednak takie choroby występują rzadko.

Stosowanie jakichkolwiek złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych pociąga za sobą zwiększenie ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ) w porównaniu z osobami niestosującymi tych produktów. Ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych jest największe w pierwszym roku stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że częstość występowania żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u kobiet, u których nie stwierdzono czynników ryzyka ŻChZZ, stosujących doustne złożone produkty antykoncepcyjne o małej zawartości estrogenów (< 0,05 mg etynyloestradiolu), wynosi od około 20 na 100 000 kobietolat (w przypadku złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel) do 40 na 100 000 kobietolat (w przypadku złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych zawierających desogestrel lub gestoden), w porównaniu z 5 do 10 na 100 000 kobietolat u pacjentek niestosujących doustnych produktów antykoncepcyjnych. Częstość występowania ŻChZZ związanej z ciążą wynosi 60 na 100 000 kobiet ciężarnych rocznie. W 1 do 2% przypadków ŻChZZ kończy się zgonem.

Badania epidemiologiczne wykazały, że ryzyko ŻChZZ, dla produktów złożonej doustnej antykoncepcji zawierających drospirenon, jest wyższe niż dla produktów złożonej doustnej antykoncepcji, zawierających lewonorgestrel (nazywanych produktami drugiej generacji) i może być porównywalne do ryzyka dla produktów złożonej doustnej antykoncepcji zawierających desogestrel lub gestoden (nazywanych produktami trzeciej generacji).

U kobiet stosujących złożone doustne preparaty antykoncepcyjne opisano niezwykle rzadkie występowanie zakrzepicy innych naczyń krwionośnych, np. żył i tętnic wątrobowych, krezkowych, nerkowych, mózgowych lub siatkówkowych. Nie ustalono jednoznacznie związku pomiędzy występowaniem wspomnianych zdarzeń a stosowaniem złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych.

Objawy żylnych lub tętniczych zaburzeń zakrzepowych i (lub) zakrzepowo-zatorowych bądź udaru naczyniowego mózgu mogą obejmować:

- ból i (lub) obrzęk kończyny dolnej,
- nagły silny ból w klatce piersiowej promieniujący bądź nie promieniujący do lewego ramienia,
- nagłą duszność,
- nagły kaszel,
- każdy nietypowy, silny, przedłużający się ból głowy,
- nagłą częściową lub całkowitą utratę wzroku,
- podwójne widzenie,
- niewyraźną mowę lub afazję,
- zawroty głowy,
- utratę przytomności, której mogą towarzyszyć napady ogniskowe (objawy drgawek),
- nagłe osłabienie bądź silne zdrętwienie połowicze lub w jednej części ciała,
- zaburzenia motoryczne,
- „ostry” brzuch.

Czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u pacjentek przyjmujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne:

- wiek;
- dodatni wywiad rodzinny (tzn. występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa lub rodziców w stosunkowo młodym wieku). Jeżeli podejrzewa się predyspozycje genetyczne, przed podjęciem decyzji o zastosowaniu jakiegokolwiek złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na specjalistyczną konsultację;
- unieruchomienie przez dłuższy okres, poważny zabieg operacyjny, jakkolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub poważny uraz. W wymienionych sytuacjach zaleca się zaprzestanie stosowania tabletek (na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym) i wznowienie przyjmowania po dwóch tygodniach od czasu powrotu pełnej zdolności ruchowej kobiety. Należy rozważyć wdrożenie leczenia przeciwzakrzepowego, jeżeli nie przerwie się stosowania tabletek.
- otyłość (wskaźnik masy ciała powyżej 30 kg/m²);
- nie ustalono jaką rolę odgrywa obecność żyłaków i zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych w początkowych stadiach oraz progresji zakrzepicy żyłnej

Następujące czynniki zwiększają ryzyko wystąpienia tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych lub incydentów naczyniowo-mózgowych u pacjentek otrzymujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne:

- wiek;
- palenie tytoniu (kobietom w wieku ponad 35 lat, które zamierzają stosować złożone doustne produkty antykoncepcyjne, należy stanowczo odradzić palenie);
- dyslipoproteinemia;
- nadciśnienie tętnicze;
- migrena;
- otyłość (wskaźnik masy ciała powyżej 30 kg/m²);
- dodatni wywiad rodzinny (tzn. występowanie tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa lub rodziców w stosunkowo młodym wieku); jeżeli podejrzewa się predyspozycje genetyczne, przed podjęciem decyzji o zastosowaniu jakiegokolwiek złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego należy zasięgnąć opinii specjalisty;
- wady zastawkowe serca;
- migotanie przedsionków.

Obecność jednego poważnego lub kilku czynników ryzyka chorób naczyń żylnych lub tętnicznych, odpowiednio, może być kolejnym przeciwwskazaniem. W takich przypadkach należy również rozważyć możliwość leczenia przeciwzakrzepowego. Kobiety stosujące złożone doustne produkty antykoncepcyjne należy pouczyć o konieczności powiadomienia lekarza prowadzącego w przypadku zauważenia objawów sugerujących zakrzepicę. W przypadku podejrzenia lub rozpoznania zakrzepicy należy zaprzestać stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych. Z uwagi na działanie teratogenne leków przeciwzakrzepowych (kumaryny) należy zastosować inne, skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Istnieją rozbieżności dotyczące roli żyłaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych w patogenezie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w okresie połogu (patrz punkt 4.6).

Do innych chorób sprzyjających wystąpieniu zdarzeń niepożądanych ze strony układu krążenia zalicza się cukrzycę, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe nieswoiste zapalenia jelit (chorobę Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkową.

Zwiększenie częstości występowania i nasilenia migrenowych bólów głowy w trakcie przyjmowania złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych może stanowić objaw prodromalny udaru niedokrwinnego mózgu oraz wymagać natychmiastowego zaprzestania stosowania złożonego preparatu antykoncepcyjnego.

- Nowotwory

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

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

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

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

- Inne stany

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

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

Wprawdzie u wielu kobiet przyjmujących złożone doustne preparaty antykoncepcyjne obserwowano niewielkie zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, rzadko występowało zwiększenie ciśnienia istotne

klinicznie. Tylko w tych rzadkich przypadkach zaleca się natychmiastowe zaprzestanie stosowania doustnych preparatów antykoncepcyjnych. Jeżeli podczas stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego u kobiety z wcześniej występującym nadciśnieniem tętniczym stwierdza się stale zwiększone ciśnienie tętnicze lub znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego niereagujące na leczenie przeciwnadciśnieniowe, konieczne jest zaprzestanie stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego. W uzasadnionych przypadkach można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych u pacjentek, u których pod wpływem leczenia przeciwnadciśnieniowego uzyskano normalizację wartości ciśnienia tętniczego krwi.

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

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

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

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

Podczas przyjmowania doustnych złożonych preparatów antykoncepcyjnych donoszono o pogorszeniu depresji endogennej, padaczki, choroby Crohn'a i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

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

Każda tabletką produktu Yasmin zawiera 46 mg laktozy jednowodnej. U pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, stosujących dietę bezlaktozową należy uwzględnić zawartość laktozy w opisywanym produkcie.

Badanie lekarskie lub konsultacja

Przed przystąpieniem do pierwszego lub powtórnego stosowania produktu Yasmin należy przeprowadzić pełny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) oraz wykluczyć ciążę. Należy wykonać pomiar ciśnienia tętniczego oraz badanie przedmiotowe, w celu wykluczenia przeciwwskazań (patrz punkt 4.3) i stanów wymagających zachowania szczególnej ostrożności (patrz punkt 4.4). Należy również zalecić kobiecie uważne zapoznanie się z ulotką dla pacjentki i stosowanie się do zamieszczonych tam wskazówek. Częstotliwość oraz charakter badań należy dobrać zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, uwzględniając różnice osobnicze.

Należy poinformować pacjentkę, że doustne preparaty antykoncepcyjne nie stanowią zabezpieczenia przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS) ani innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszenie skuteczności

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

Zmniejszona kontrola cyklu

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

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

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Uwaga: należy się zapoznać z informacjami dotyczącymi łącznego stosowania leków, aby rozpoznać możliwe interakcje.

- Wpływ innych leków na produkt Yasmin

Interakcje między doustnymi preparatami antykoncepcyjnymi i innymi lekami mogą powodować krwawienia śródcykliczne i (lub) nieskuteczność antykoncepcji. W piśmiennictwie opisano następujące interakcje:

Metabolizm wątrobowy: może dojść do interakcji z lekami indukującymi enzymy mikrosomalne, które mogą zwiększać klirens hormonów płciowych (np. fenytoina, barbiturany, prymidon, karbamazepina, ryfampicyna, bosentan, lekami stosowanymi w leczeniu zakażeń wirusem HIV (np. rytonawir, newirapina), prawdopodobnie również w przypadku okskarbamazepiny, topiramatu, felbamatu, gryzeofulwiny oraz produktów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*)). Maksymalna indukcja enzymatyczna na ogół występuje w 10 dniu, jednak może utrzymywać się przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

Zaburzenia krążenia jelitowo-wątrobowego: wyniki niektórych badań klinicznych wskazują na możliwość zmniejszenia krążenia jelitowo-wątrobowego estrogenów pod wpływem stosowania niektórych antybiotyków, co może zmniejszać stężenie etynyloestradiolu (np. penicyliny, tetracykliny).

Postępowanie

Kobiety krótkotrwale przyjmujące jakikolwiek produkt z grup wymienionych powyżej lub pojedynczą substancję czynną (leki indukujące enzymy wątrobowe) oprócz ryfampicyny powinny, oprócz stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego, stosować dodatkową mechaniczną metodę antykoncepcji w trakcie oraz przez 7 dni po zakończeniu leczenia.

W przypadku kobiet leczonych ryfampicyną należy stosować złożone doustne produkty antykoncepcyjne oraz dodatkowo mechaniczną metodę antykoncepcyjną przez cały okres przyjmowania ryfampicyny oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia. U kobiet długotrwale przyjmujących leki indukujące enzymy wątrobowe zaleca się stosowanie innej skutecznej, niehormonalnej metody zapobiegania ciąży.

Kobiety leczone antybiotykami (oprócz ryfampicyny, patrz powyżej), przez 7 dni po zakończeniu leczenia powinny stosować mechaniczną metodę antykoncepcyjną.

Jeżeli czas stosowania produktu leczniczego w skojarzeniu przekracza moment przyjęcia ostatniej tabletki z obecnego opakowania złożonego produktu antykoncepcyjnego, należy kolejnego dnia rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego opakowania bez robienia przerwy w przyjmowaniu tabletek.

Główne metabolity drospirenonu w osoczu powstają bez udziału układu enzymatycznego cytochromu P450. Inhibitory tych enzymów prawdopodobnie nie wpływają na metabolizm drospirenonu.

- Wpływ produktu Yasmin na działanie innych produktów leczniczych

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

Na podstawie badań inibicji w warunkach *in vitro* oraz analizy interakcji *in vivo* w grupie ochotniczek leczonych omeprazolem, symwastatyną oraz midazolamem jako substratami markerowymi stwierdzono, że ryzyko wpływu drospirenonu w dawce 3 mg na przemiany metaboliczne innych leków jest niewielkie.

- Inne interakcje

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

- Wyniki badań laboratoryjnych

Przyjmowanie preparatów antykoncepcyjnych zawierających steroidy może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, np. biochemicznych parametrów czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia białek osocza (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów lub lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i parametry krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych. Drospirenon zwiększa aktywność reniny i stężenie aldosteronu w osoczu. Spowodowane jest to jego łagodnym działaniem przeciwwmineralokortykosteroidowym.

4.6 Ciąża i laktacja

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

W badaniach na zwierzętach stwierdzono działania niepożądane w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 5.3). Na podstawie dostępnych danych pochodzących z badań na zwierzętach nie można

wykluczyć działań niepożądanych spowodowanych aktywnością hormonalną substancji czynnych. Tym niemniej powszechne doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych w okresie ciąży nie wskazuje na występowanie rzeczywistych działań niepożądanych u ludzi.

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

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

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

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

4.8 Działania niepożądane

Najcięższe działania niepożądane związane ze stosowaniem złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych wymieniono w punkcie 4.4.

Zgłaszano następujące działania niepożądane występujące podczas stosowania produktu Yasmin:

Układ narządów wg klasyfikacji MedDRA	Częstość występowania działań niepożądanych		
	Często ≥ 1/100 do < 1/ 10	Niezbyt często ≥ 1/1 000 do < 1/ 100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/ 1 000
Zaburzenia oka			nietolerancja soczewek kontaktowych
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, bóle brzucha	wymioty, biegunka	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość, astma
Zaburzenia ucha i błędnika			Upośledzenie słuchu
Zaburzenia naczyń	migrena	nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze,	zakrzepy z zatorami
Badania diagnostyczne	zwiększenie masy ciała		zmniejszenie masy ciała
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zatrzymanie płynów	
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	migrenowe bóle głowy	
Zaburzenia psychiczne	obniżenie nastroju, zmiany nastroju	zmniejszenie libido	zwiększenie libido
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia miesiączkowania, krwawienie niezwiązane z cyklem miesiączkowym,	powiększenie piersi, zmiany libido, zapalenie pochwy	upławy, wydzielina z piersi

Układ narządów wg klasyfikacji MedDRA	Częstość występowania działań niepożądanych		
	Często ≥ 1/100 do < 1/ 10	Niezbyt często ≥ 1/1 000 do < 1/ 100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/ 1 000
	wydzielina z pochwy, kandydoza pochwy, ból piersi, tkliwość piersi		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik, wyprysk, świąd, łysienie, wysypka, pokrzywka	rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zatrzymywanie płynów, zmiany masy ciała	

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

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

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

4.9 Przedawkowanie

Brak doniesień na temat działań niepożądanych po przedawkowaniu produktu Yasmin. Na podstawie ogólnych doświadczeń ze złożonymi doustnymi preparatami antykoncepcyjnymi, objawami przedawkowania mogą być: nudności, wymioty, a u młodych dziewcząt niewielkie krwawienie z dróg rodnych. Nie istnieje antidotum. Leczenie powinno być objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

Wskaźnik Pearl'a dla niepowodzenia metody: 0,09

Całkowity wskaźnik Pearl'a (niepowodzenie metody + błąd pacjenta): 0,57 (górną dwustronna 95% granica ufności: 0,90).

Działanie antykoncepcyjne produktu Yasmin oparte jest na współdziałaniu wielu czynników, z których najważniejsze to zahamowanie owulacji i zmiany w endometrium.

Produkt Yasmin to złożony doustny preparat antykoncepcyjny, który zawiera estrogen - etynyloestradiol i progestagen - drospirenon. W dawkach terapeutycznych drospirenon również wykazuje właściwości antyandrogenne i słabe przeciwmineralokortykosteroidowe. Nie wykazuje aktywności estrogennej, glikokortykosteroidowej ani przeciwglikokortykosteroidowej. To sprawia, że profil farmakologiczny drospirenonu jest podobny do naturalnego progesteronu.

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

Preparaty zawierające większe dawki hormonów (0,05 mg etynyloestradiolu) zmniejszają ryzyko wystąpienia nowotworu endometrium oraz jajnika.

Nie potwierdzono, czy złożone doustne preparaty antykoncepcyjne o mniejszej dawce hormonów również wykazują podobne działanie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- Drospirenon (3 mg)

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

Zwiększenie stężenia SHBG we krwi, spowodowane działaniem etynyloestradiolu, nie wpływa na stężenie białek wiążących drospirenon.

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

Metabolizm

Po podaniu doustnym drospirenon jest w znacznym stopniu metabolizowany. Główne metabolity leku we krwi to: postać kwasowa drospirenonu, powstająca na skutek otwarcia się pierścienia laktonowego i siarczan 4,5-dihydro-drospirenonu-3. Oba metabolity powstają bez udziału układu enzymatycznego cytochromu P450. W warunkach *in vitro* drospirenon w niewielkim stopniu jest metabolizowany przez cytochrom P450 3A4.

Wydalenie

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

Stan stacjonarny

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

Specjalna grupa pacjentów

Działanie w przypadku niewydolności nerek

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

Działanie w przypadku niewydolności wątroby

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

Grupa pacjentów etnicznych

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

- Etynyloestradiol (0,03 mg)

Wchłanianie

Etynyloestradiol podany doustnie jest szybko i całkowicie wchłaniany.

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

Całkowita biodostępność wynosi około 45%.

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

Etynyloestradiol jest całkowicie metabolizowany (klirens metaboliczny etynyloestradiolu wynosi 5 ml/min/kg mc.).

Wydalenie

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

Stan stacjonarny

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

rdzeń:

laktoza jednowodna
skrobia kukurydziana
skrobia modyfikowana
powidon 25 000
magnezu stearynian

otoczka:

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Brak.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Niemcy

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

11011

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

30.04.2004. / 19.12.2008.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO