

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yasminelle, 0,02 mg + 3 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 0,02 mg etynyloestradiolu (*Ethinylestradiolum*) (w postaci etynyloestradiolu klatratu betadeksu) i 3 mg drospirenonu (*Drospirenonum*).

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna 46 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Okrągła, jasnoróżowa, dwustronnie wypukła tabletkę, po jednej stronie wytłoczone litery „DS” wpisane w sześciokąt foremny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Jak stosować produkt Yasminelle

Tabletkę należy przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej porze dnia, w kolejności wskazanej na opakowaniu blistrowym, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu. Należy przyjmować jedną tabletkę dziennie przez 21 kolejnych dni. Każde kolejne opakowanie należy rozpoczynać po 7-dniowej przerwie, podczas której zwykle występuje krwawienie z odstawienia. Krwawienie rozpoczyna się przeważnie po 2 do 3 dniach od przyjęcia ostatniej tabletki i może trwać jeszcze po rozpoczęciu następnego opakowania.

Jak rozpocząć stosowanie Yasminelle

- Jeżeli w ostatnim miesiącu pacjentka nie stosowała żadnych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu naturalnego cyklu miesięczkowego (tzn. w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego).

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

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

- Zmiana z produktu zawierającego wyłącznie progestagen (minitabletka, wstrzyknięcie, implant) lub systemu domacicznego uwalniającego progestagen (IUS)

Kobieta przyjmująca minitabletkę może przejść na stosowanie produktu Yasminelle w dowolnym dniu cyklu (w przypadku implantu lub IUS w dniu ich usunięcia, w przypadku produktu stosowanego we wstrzyknięciach – w chwili gdy powinno zostać wykonane następne wstrzyknięcie). We wszystkich przypadkach zaleca się stosowanie dodatkowo antykoncepcji mechanicznej przez pierwszych 7 dni przyjmowania produktu Yasminelle.

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Kobieta może od razu rozpocząć przyjmowanie produktu. W takim przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych

- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

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

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **mniej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie ulega zmniejszeniu. Kobieta powinna przyjąć tabletkę jak najszybciej po przypomnieniu sobie o pominięciu tabletki, a kolejne tabletki powinna przyjmować o zwykłej porze.

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **więcej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może być zmniejszona. 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 następuje po 7 dniach ciągłego przyjmowania tabletek.

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

- 1. tydzień

Po przypomnieniu 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 następne 7 dni należy dodatkowo stosować mechaniczną metodę antykoncepcji, np. prezerwatywy. Jeżeli w ciągu 7 poprzedzających dni doszło do stosunku, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej pominięto tabletek i im mniej czasu minęło od przerwy w stosowaniu tabletek, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

- 2. tydzień

Po przypomnieniu 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 stosowano właściwe dawkowanie, nie ma konieczności stosowania dodatkowych metod antykoncepcyjnych. Jednakże, jeżeli pominięto więcej niż 1 dawkę, kobieta powinna zostać poinformowana o konieczności stosowania przez 7 dni dodatkowej metody antykoncepcji.

- 3. tydzień

Istnieje znaczne ryzyko zmniejszenia skuteczności metody ze względu na zbliżającą się 7-dniową przerwę w przyjmowaniu tabletek. Jednak odpowiednio dostosowując schemat dawkowania, można zapobiec zmniejszeniu skuteczności antykoncepcyjnej. Zastosowanie jednej z dwóch opcji przedstawionych poniżej sprawia, że nie ma konieczności używania dodatkowych metod antykoncepcyjnych, pod warunkiem, że przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki stosowano właściwe dawkowanie. W przeciwnym razie kobieta powinna postępować zgodnie z pierwszą z dwóch wymienionych opcji oraz przez 7 kolejnych dni stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

1. Po przypomnieniu 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. Bezpośrednio po zakończeniu bieżącego opakowania należy rozpocząć następne opakowanie – oznacza to, że należy zrezygnować z przerwy między kolejnymi opakowaniami. Do czasu zakończenia stosowania tabletek z drugiego opakowania zwykle nie występuje krwawienie z odstawienia, niemniej jednak w niektórych przypadkach w dniach, w których stosuje się tabletki, może wystąpić plamienie lub krwawienie śródcykliczne.
2. Kobietę można także poinformować o możliwości zaprzestania przyjmowania tabletek z bieżącego opakowania. Następnie kobieta powinna przerwać stosowanie produktu przez okres do 7 dni wliczając dni, w których pominęła przyjmowanie tabletek, a następnie rozpocząć nowy blister.

Jeżeli kobieta pominęła tabletki, a w ciągu pierwszej przerwy w stosowaniu tabletek nie występuje krwawienie z odstawienia, należy wziąć pod uwagę zajście w ciążę.

Zalecenia w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit

W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń żołądka i jelit (np. wymioty lub biegunka) wchłanianie może nie być całkowite i należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne. Jeżeli w ciągu 3 do 4 godzin po przyjęciu tabletki wystąpiły wymioty, należy jak najszybciej zażyć kolejną (dodatkową) tabletkę. Dodatkowa tabletkę powinna zostać przyjęta przed upływem 12 godzin od zwykłego czasu stosowania. Jeżeli upłynie ponad 12 godzin, należy uwzględnić zalecenia dotyczące pominięcia dawek, przedstawione w punkcie 4.2 „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek”. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać dotychczasowego schematu dawkowania, powinna przyjąć dodatkową(-e) tabletkę(-i) z nowego opakowania.

Jak przesunąć dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić czas wystąpienia krwawienia z odstawienia, należy pominąć przerwę i rozpocząć bezpośrednio stosowanie tabletek z kolejnego opakowania produktu Yasminelle. Wydłużenie okresu do wystąpienia krwawienia może trwać według potrzeby nawet do zakończenia przyjmowania tabletek z drugiego opakowania. W czasie wydłużonego cyklu może wystąpić niewielkie krwawienie lub plamienie śródcykliczne. Regularne stosowanie produktu Yasminelle należy wznowić po normalnej 7-dniowej przerwie.

Aby zmienić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia na inny dzień tygodnia niż w aktualnie stosowanym schemacie dawkowania, można zalecić skrócenie najbliższej przerwy w przyjmowaniu tabletek o dowolną liczbę dni. Im krótsza przerwa, tym większe jest prawdopodobieństwo, że nie wystąpi krwawienie z odstawienia, natomiast w trakcie przyjmowania tabletek z kolejnego opakowania może dojść do krwawienia i plamienia śródcyklicznego (podobnie jak w przypadku opóźnienia krwawienia z odstawienia).

4.3 Przeciwwskazania

Nie należy stosować złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych w przypadku poniższych chorób. Jeżeli którakolwiek z podanych chorób wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonego doustnego produktu 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).
- Aktualny lub przebyty incydent naczyniowo-mózgowy.
- 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).
- 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 złośliwych nowotworów zależnych od steroidowych hormonów płciowych (np. nowotworów narządów płciowych lub piersi).
- Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii.
- Występowanie w przeszłości migrenowych bólów głowy z ogniskowymi objawami neurologicznymi.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu Yasminelle.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka przed rozpoczęciem stosowania produktu należy rozważyć i omówić z pacjentką indywidualny bilans korzyści i ryzyka ze stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego, przed podjęciem przez nią decyzji o stosowaniu produktu. W razie pogorszenia, zaostrzenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregokolwiek z wymienionych stanów bądź czynników ryzyka pacjentka powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zdecyduje czy konieczne jest zaprzestanie przyjmowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego.

- Zaburzenia krążenia

Stosowanie jakichkolwiek złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych pociąga za sobą zwiększenie ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w porównaniu z osobami niestosującymi tych produktów. Zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest najwyższe w pierwszym roku stosowania u kobiet, które rozpoczynają po raz pierwszy przyjmowanie złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego lub kiedy ponownie rozpoczynają stosowanie przynajmniej po miesiącu przerwy w przyjmowaniu złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego..

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że częstość występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej 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/gestoden), w porównaniu z 5 do 10 na 100 000 kobietolat u osób niestosujących doustnych produktów antykoncepcyjnych oraz z 60 przypadkami na 100 000 ciąż. W 1 do 2% przypadków żylna choroba zakrzepowo-zatorowa kończy się zgonem.

Badania epidemiologiczne wykazały, że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, dla produktów złożonej antykoncepcji doustnej zawierających drospirenon, jest wyższe niż dla produktów złożonej antykoncepcji doustnej, zawierających lewonorgestrel (nazywanych złożonymi doustnymi produktami antykoncepcyjnymi drugiej generacji) i może być porównywalne do ryzyka dla produktów złożonej antykoncepcji doustnej zawierających desogestrel/gestoden (nazywanych złożonymi doustnymi produktami antykoncepcyjnymi trzeciej generacji).

W badaniach epidemiologicznych wykazano również, że stosowanie złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększeniem ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawału mięśnia sercowego, przemijającego niedokrwienia mózgu).

U kobiet stosujących doustne produkty antykoncepcyjne niezwykle rzadko opisywano występowanie zakrzepicy w obrębie innych naczyń krwionośnych, np. żył i tętnic wątrobowych, krezkowych, nerkowych, mózgowych lub siatkówkowych. Nie ma pewności czy występowanie wspomnianych zdarzeń jest związane ze stosowaniem hormonalnych produktów antykoncepcyjnych.

Objawy żylnych bądź tętniczych incydentów zakrzepowych i (lub) zakrzepowo-zatorowych bądź incydentów naczyniowo-mózgowych mogą obejmować:

- nietypowy jednostronny ból i (lub) obrzęk kończyny dolnej,
- nagły silny ból w klatce piersiowej, promieniujący jak i niepromieniujący do lewego ramienia,
- nagłą duszność,
- nagły kaszel,
- nietypowy, ciężki, długotrwały ból głowy,
- nagłą częściową lub całkowitą utratę widzenia,
- podwójne widzenie,
- niewyraźną mowę lub afazję,
- zawroty głowy,
- zapaść z napadem padaczkowym lub bez napadu
- osłabienie lub bardzo znaczne drętwienie obejmujące jedną stronę lub część ciała
- zaburzenia ruchowe,
- „ostry” brzuch.

Czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej 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, jakikolwiek 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/m^2);
- nie ustalono jaką rolę odgrywa obecność zylaków i zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych w początkowych stadiach oraz progresji zakrzepicy żyłnej

Następujące czynniki zwiększają ryzyko wystąpienia tętniczych 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/m^2);
- dodatni wywiad rodzinny (tzn. występowanie tętniczych 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 tętniczych, 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.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych w okresie połogu (w celu uzyskania informacji na temat "Ciąży i laktacji", patrz punkt 4.6).

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

Zwiększenie częstości występowania i nasilenia migrenowych bólów głowy w trakcie przyjmowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych może stanowić objaw prodromalny udaru niedokrwinnego mózgu i wymagać natychmiastowego zaprzestania stosowania złożonego produktu 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 nieznaczne zwiększenie ryzyka względnego (*Relative Risk*, RR=1,24) rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne. Zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat od zakończenia przyjmowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego. Ponieważ rak piersi rzadko występuje u kobiet, które nie ukończyły 40 lat, zwiększona liczba rozpoznań tego nowotworu u kobiet aktualnie lub niedawno stosujących złożony doustny produkt antykoncepcyjny jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. We wspomnianych badaniach nie dostarczono dowodów na istnienie związku przyczynowo-skutkowego. Obserwowany zespół czynników zwiększonego ryzyka może wynikać z wcześniejszego rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne, efektów biologicznych złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych lub obu tych czynników łącznie. U kobiet, które stosowały złożone doustne produkty antykoncepcyjne, częściej rozpoznaje się raka piersi o mniejszym zaawansowaniu klinicznym w porównaniu z kobietami, które nie stosowały tych środków.

U pacjentek stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne rzadko opisywano występowanie łagodnych nowotworów wątroby oraz – z jeszcze mniejszą częstotliwością – złośliwych nowotworów wątroby. W pojedynczych przypadkach tego typu nowotwory prowadziły do wystąpienia zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. Dlatego w rozpoznaniu różnicowym w razie wystąpienia silnego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku do jamy brzusznej u kobiet przyjmujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne należy uwzględnić nowotwory 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 zaburzenia

Składową progestagenową produktu Yasminelle jest substancja o działaniu antagonistycznym wobec aldosteronu, o właściwościach oszczędzających 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 hipertrójglicydemią lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku hipertrójglicydemii może występować zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

Wprawdzie u wielu kobiet przyjmujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne opisywano niewielkie zwwyżki ciśnienia tętniczego krwi, jednak rzadko rozpoznawano istotny klinicznie wzrost ciśnienia tętniczego. Jedynie w takich przypadkach uzasadnione jest zaprzestanie stosowania złożonych doustnych produktów 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 okresie ciąży, jak i podczas stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych, jednak nie potwierdzono istnienia związku ze stosowaniem złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych: 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 wrodzonym obrzękiem naczyńioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczyńioruchowego.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby niekiedy wymagają przerwania stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych. Nawrót żółtaczki cholestatycznej i (lub) świądu związanego z zastojem żółci, które występowały w czasie przebytej ciąży bądź podczas przyjmowania hormonów płciowych wymaga zaprzestania stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

Wprawdzie złożone doustne produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na oporność na insulinę tkanek obwodowych oraz na tolerancję glukozy, jednak nie dowiedziono konieczności zmiany schematu terapii cukrzycy u osób otrzymujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne zawierające małą dawkę estrogenów (<0,05 mg etynyloestradiolu). Tym niemniej należy starannie monitorować stan pacjentek chorujących na cukrzycę, szczególnie w początkowym okresie stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

Opisywano przypadki pogorszenia przebiegu depresji endogennej, padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u kobiet przyjmujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne.

Niekiedy może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których w przeszłości wystąpiła ostuda ciążowa. Kobiety predysponowane do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na promieniowanie słoneczne i ultrafioletowe podczas stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

Ten produkt leczniczy zawiera 46 mg laktozy w jednej tabletkie. 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/konsultacja

Przed przystąpieniem do pierwszego lub powtórnego stosowania produktu Yasminelle 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 wyjaśnić kobiecie, że doustne produkty antykoncepcyjne nie chronią przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS) ani innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszenie skuteczności

Skuteczność złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych może ulec zmniejszeniu w przypadku np. pominięcia dawki (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądka i jelit (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych leków (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia cyklu miesięczkowego

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienia lub krwawienia śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania tabletek. Dlatego ocena nieregularnych krwawień może być miarodajna dopiero po upływie okresu adaptacyjnego o długości odpowiadającej około 3 cyklom.

Jeżeli krwawienia śródcykliczne utrzymują się lub występują u kobiety, u której uprzednio występowały regularne cykle miesięczne, należy rozważyć etiologię niehormonalną i przeprowadzić odpowiednią diagnostykę w celu wykluczenia nowotworów złośliwych lub ciąży. Diagnostyka ta może obejmować lżeczskowanie jamy macicy.

U niektórych kobiet w przerwie między stosowaniem tabletek nie występują krwawienia z odstawienia. Jeżeli złożony doustny produkt antykoncepcyjny przyjmowano zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo, że kobieta zaszła w ciążę jest niewielkie. Tym niemniej jeżeli kobieta nie stosowała złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego zgodnie z zaleceniami, a w przerwie między przyjmowaniem tabletek nie wystąpiło krwawienie z odstawienia lub jeżeli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia z odstawienia, przed kontynuacją stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Uwaga: należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi innych stosowanych jednocześnie leków, aby rozpoznać możliwe interakcje

- Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu Yasminelle

Interakcje pomiędzy doustnymi produktami antykoncepcyjnymi, a innymi produktami leczniczymi mogą prowadzić do krwawienia śródcyklicznego i (lub) nieskuteczności doustnego produktu antykoncepcyjnego. Następujące interakcje opisywano w literaturze.

Metabolizm wątrobowy:

Mogą wystąpić interakcje z lekami (np. fenytoina, barbiturany, prymidon, karbamazepina, ryfampicyna, bosentan, lekami stosowanymi w leczeniu zakażeń wirusem HIV (np. rytonawir, newirapina), prawdopodobnie również w przypadku okskarmazepiny, topiramatu, felbamatu, gryzeofulwiny oraz produktów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*)) polegające na indukcji enzymów wątrobowych co może zwiększyć klirens hormonów płciowych. 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

Opisywano również utratę działania antykoncepcyjnego u kobiet leczonych antybiotykami, takimi jak penicylina oraz tetracyklina. Mechanizm tego zjawiska nie został wyjaśniony.

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 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 ludzkim osoczu są wytwarzane bez udziału układu cytochromu P-450. Tak więc istnieje jedynie ograniczone prawdopodobieństwo, że inhibitory tego układu enzymatycznego wpływają na metabolizm drospirenonu.

- Wpływ produktu Yasminelle na działanie innych produktów leczniczych

Doustne produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm innych substancji czynnych. Zatem stężenia osoczowe jak i tkankowe mogą zarówno zwiększyć się (np. cyklosporyny) jak i ulec zmniejszeniu (np. lamotrygina).

Na podstawie badań inhibicji w warunkach *in vitro* oraz analizy interakcji *in vivo* w grupie ochotniczek leczonych omeprazolem, simwastatyną 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 Yasminelle 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

Steroidowe produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, np. parametry biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia osoczowe białek (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów lub lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i wskaźniki krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych. Drospirenon zwiększa aktywność reninową osocza i dzięki niewielkiemu działaniu antagonistycznemu wobec mineralokortykosteroidów, zwiększa stężenie aldosteronu.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie zaleca się stosowania produktu Yasminelle u kobiet w ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu Yasminelle, należy bezzwłocznie przerwać jego stosowanie. W szeroko zakrojonych badaniach epidemiologicznych nie stwierdzono wzrostu ryzyka wad wrodzonych u dzieci kobiet, które przed zajściem w ciążę stosowały złożone

doustne produkty antykoncepcyjne, ani działania teratogennego u dzieci kobiet, które nieumyślnie stosowały złożone doustne produkty antykoncepcyjne w 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 ze względu na działanie hormonalne 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 Yasminelle u kobiet w ciąży są zbyt ograniczone, by przesądzać o stwierdzeniu ujemnego wpływu tego produktu na przebieg ciąży oraz stan zdrowia płodu lub noworodka. Do chwili obecnej brak jest istotnych danych epidemiologicznych.

Złożone doustne produkty 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 wydzielać się 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

Ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych przedstawiono w punkcie 4.4.

U kobiet zażywających produkt Yasminelle opisywano następujące działania niepożądane:

Tabela przedstawia działania niepożądane uporządkowane według klasyfikacji układów narządowych MedDRA (MedDRA SOC – MedDRA System Organ Class). Częstość występowania działań niepożądanych została określona na podstawie danych z badań klinicznych.

Układ narządów	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
Zakażenia i infestacje		kandydoza, zakażenie wirusem opryszczki zwykłej	
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje alergiczne	astma
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zwiększony apetyt	
Zaburzenia psychiczne	chwiejność emocjonalna	depresja, nerwowość, zaburzenia snu,	
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	parestezje, zawroty głowy	
Zaburzenia ucha i błędnika			upośledzenie słuchu
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia	
Zaburzenia serca		Skurcze dodatkowe, tachykardia	
Zaburzenia naczyń		zatorowość płucna, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, migrena, żylaki	zakrzepy z zatorami
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		zapalenie gardła	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	ból brzucha	nudności, wymioty, zapalenie żołądka i jelit, biegunka, zaparcia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	trądzik	obrzęk naczynioruchowy, łysienie, egzema, świąd, wysypka, suchość skóry, łojotok, choroba skóry	rumień guzowaty rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości		ból szyi, ból kończyn, kurcze mięśniowe	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zapalenie pęcherza moczowego	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	ból piersi, powiększenie piersi, Tkliwość piersi bolesne miesiączkowanie,	nowotwór piersi, dysplazja włóknisto-torbielowata piersi, mlekotok, torbiel jajnika, uderzenia gorąca, zaburzenia miesiączkowania, brak	

	krwawienie nie związane z cyklem miesiączkowym	miesiączki, nadmierne krwawienie miesiączkowe, kandydoza pochwy, zapalenie pochwy, wydzielina z pochwy, choroby sromu i pochwy, suchość pochwy, ból w obrębie miednicy, podejrany obraz cytologiczny rozmazu w klasyfikacji Papanicolaou zmniejszenie popędu płciowego	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		obrzęk, osłabienie, ból, nadmierne pragnienie, wzmożone pocenie	
Badania	zwiększenie masy ciała	zmniejszenie masy ciała	

Aby opisać poszczególne działania niepożądane, ich synonimy oraz związane z nimi stany zastosowano najbardziej odpowiednią nomenklaturę MedDRA.

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”:

- żyłne 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, mięśniaków macicy, porfirii, tocznia rumieniowatego układowego, opryszczki ciężarnych, płasawicy Sydenhama, zespołu hemolityczno-mocznicowego, żółtaczki 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 egzogenego obrzęku naczynioruchowego estrogeny mogą wywołać lub pogorszyć objawy obrzęku naczynioruchowego.

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

Jak dotąd nie opisano przypadków przedawkowania produktu Yasminelle. Na podstawie doświadczeń dotyczących przedawkowania innych złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych wiadomo, że mogą wystąpić: nudności, wymioty oraz niewielkie krwawienie z pochwy u młodych dziewcząt. Nie istnieje antidotum – należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna (ATC): progestageny i estrogeny, dawki stałe.

Kod ATC: G03AA12

Wskaźnik Pearl'a dla niepowodzenia metody: 0,11 (przedział ufności powyżej 97,5%: 0.60)

Całkowity wskaźnik Pearl'a (niepowodzenie metody + błąd pacjenta): 0,31 (przedział ufności powyżej 97,5%: 0,91).

Działanie antykoncepcyjne produktu Yasminelle jest wynikiem interakcji kilku czynników, z których najważniejszym jest hamowanie owulacji i zmiany w obrębie endometrium.

Produkt Yasminelle, zawierający etynyloestradiol oraz progestagen drospirenon, zalicza się do złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych. W dawkach terapeutycznych drospirenon wykazuje dodatkowo działanie antyandrogenne oraz niewielkie antymineralokortykosteroidowe, natomiast jest pozbawiony właściwości estrogennych, glikokortykosteroidowych oraz antyglikokortykosteroidowych. Dzięki tym właściwościom profil farmakologiczny drospirenonu jest zbliżony do naturalnego progesteronu.

Wyniki badań klinicznych mogą przemawiać za istnieniem niewielkiego efektu antymineralokortykosteroidowego produktu Yasminelle wywołanego przez właściwości antymineralokortykosteroidowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- Drospirenon

Wchłanianie

Po podaniu doustnym następuje szybkie, niemal całkowite wchłanianie drospirenonu. Maksymalne stężenie tej substancji czynnej w surowicy wynoszące 38 ng/ml występuje po około 1-2 godz. od zażycia pojedynczej dawki. Biodostępność wynosi 76-85%. Spożycie pokarmu nie wpływa na dostępność biologiczną drospirenonu.

Dystrybucja

Po podaniu doustnym zmniejszenie stężenia drospirenonu w surowicy przebiega jednofazowo, a końcowy okres półtrwania wynosi 31 godz. Drospirenon występuje w postaci związanej z albuminami; nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. *Sex Hormone Binding Globulin*, SHBG) ani z globuliną wiążącą kortykosteroidy (ang. *Corticoid Binding Globulin*, CBG). Jedynie 3-5% całkowitej ilości tej substancji czynnej w surowicy występuje w postaci niezwiązanego steroidu. Zwiększenie SHBG indukowane etynyloestradiolem pozostaje bez wpływu na wiązanie drospirenonu z białkami. Średnia pozorna objętość dystrybucji drospirenonu wynosi $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolizm

Drospirenon po podaniu doustnym podlega szybkiemu metabolizmowi. Główne metabolity w osoczu to: kwasowa postać drospirenonu powstająca na skutek otwarcia pierścienia laktonowego oraz 3-siarczan 4,5-dihydrodrospirenonu; oba związki powstają bez udziału układu cytochromu P-450. Drospirenon jest w niewielkim stopniu metabolizowany przez układ cytochromu P-450 3A4; w warunkach *in vitro* wykazano zdolność drospirenonu do hamowania następujących cytochromalnych układów enzymatycznych: P-450 1A1, P-450 2C9 i P-450 2C19.

Wydalanie

Klirens drospirenonu w surowicy wynosi $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Jedynie śladowe ilości drospirenonu są wydalone w postaci niezmienionej. Metabolity drospirenonu są wydalone ze stolcem i moczem w stosunku około 1,2-1,4. Okres półtrwania wydalania metabolitów z moczem oraz stolcem wynosi około 40 godz.

Warunki stanu stacjonarnego

Podczas cyklu stosowania produktu maksymalne stężenie drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym wynoszące około 70 ng/ml występuje po około 8 dniach od rozpoczęcia stosowania. Stężenie drospirenonu w surowicy charakteryzuje się akumulacją przy współczynniku równym w przybliżeniu 3 (iloraz końcowego okresu półtrwania i odstępu pomiędzy stosowaniem kolejnych dawek).

Szczególne grupy pacjentów

Wpływ zaburzeń czynności nerek

Stężenie drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym u kobiet dotkniętych łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $CL_{cr} = 50-80$ ml/min) było zbliżone do stężenia u kobiet z prawidłową czynnością tego narządu. Stężenie drospirenonu w surowicy kobiet z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{cr} = 30-50$ ml/min) było średnio o 37% wyższe niż w przypadku kobiet z prawidłową czynnością nerek. Drospirenon był dobrze tolerowany przez kobiety z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie drospirenonu pozostawało bez wpływu na stężenie potasu w surowicy.

Wpływ zaburzeń czynności wątroby

W badaniu po podaniu pojedynczej dawki u ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono około 50% zmniejszenie klirensu po podaniu doustnym (CL/f) w porównaniu z grupą osób z prawidłową czynnością wątroby. Obserwowane zmniejszenie klirensu drospirenonu w grupie ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z grupą osób z prawidłową czynnością wątroby nie miało wpływu na powstanie istotnych różnic w stężeniu potasu w surowicy. Również w przypadku współistniejącej cukrzycy oraz leczenia skojarzonego spironolaktonem (dwa czynniki zwiększające ryzyko hiperkaliemii) nie odnotowano zwiększenia stężenia potasu w surowicy ponad górną granicę normy. Z przytoczonych danych wynika, że drospirenon jest dobrze tolerowany u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali Child-Pugh).

Grupy etniczne

Wykazano brak istotnych klinicznie różnic pod względem właściwości farmakokinetycznych drospirenonu oraz etynyloestradiolu pomiędzy kobietami kaukaskimi i pochodzącymi z Japonii.

- Etynyloestradiol

Wchłanianie

Po podaniu doustnym następuje szybkie i całkowite wchłanianie etynyloestradiolu. Maksymalne stężenie w surowicy wynoszące około 33 pg/ml występuje w ciągu 1-2 godzin od doustnego podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna wynosi około 60% z uwagi na efekt pierwszego przejścia oraz zjawisko koniugacji przed przejściem substancji do krążenia. U około 25% badanych osób obserwowano zmniejszenie dostępności biologicznej etynyloestradiolu po spożyciu pokarmu; w pozostałych przypadkach nie wykazano tego efektu.

Dystrybucja

Stężenie etynyloestradiolu w surowicy ulega zmniejszeniu w dwóch fazach; w fazie eliminacji okres półtrwania wynosi około 24 godziny. Około 98,5% etynyloestradiolu podlega silnemu, nieswoistemu

wiązaniu przez albuminę i indukuje zwiększenie stężenia SHBG oraz CBG. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 5 l/kg.

Metabolizm

Przed wniknięciem do krążenia ustrojowego etynyloestradiol ulega koniugacji w błonie śluzowej jelita cienkiego i w wątrobie. Etynyloestradiol jest głównie metabolizowany na drodze hydroksylacji pierścienia aromatycznego, jednak powstaje również wiele metabolitów hydroksylowanych i metylowanych, występujących w postaci wolnej oraz związanej z kwasem glukuronowym i siarkowym. Klirens etynyloestradiolu w surowicy wynosi około 5 ml/min/kg.

Wydalenie

Praktycznie nie stwierdza się wydalenia etynyloestradiolu w postaci niezmienionej. Metabolity etynyloestradiolu są wydane z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania wydalenia metabolitów wynosi około 1 dzień.

Warunki stanu stacjonarnego

Stan równowagi dynamicznej ustala się w drugiej połowie cyklu stosowania produktu; kumulacja etynyloestradiolu w surowicy charakteryzuje się współczynnikiem równym w przybliżeniu 2,0-2,3.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych stwierdzono, że działanie drospirenonu oraz etynyloestradiolu nie wykaczało poza znane efekty farmakologiczne. W analizie toksyczności w procesie reprodukcji stwierdzono działanie toksyczne wobec zarodków i płodów u zwierząt; uznaje się, że działanie jest specyficzne dla każdego gatunku. U szczurów otrzymujących dawki drospirenonu przekraczające dawki stosowane w produkcie Yasminelle odnotowano wpływ na różnicowanie płciowe płodów szczurów; tego efektu nie obserwowano u małp.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Bez specjalnych wymagań.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Al/PVC

Rodzaje opakowań:

21 tabletek

3x21 tabletek

6x21 tabletek

13x21 tabletek

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer Pharma AG
Müllerstrasse 178
D-13353 Berlin
Niemcy

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

12364

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

25.08.2006

20.12.2007

02.11.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

25.03.2013