

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Yasmin 0,03 mg/3 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține etinilestradiol 0,03 mg și drospirenonă 3 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză 46 mg (sub formă de lactoză monohidrat 48,17 mg)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare galben-deschis, marcate pe una din fețe cu literele "DO" într-un hexagon regulat.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Contracepție orală

Decizia de a prescrie Yasmin trebuie să ia în considerare factorii de risc actuali ai fiecărei femei, în special factorii de risc de tromboembolism venos (TEV) și nivelul de risc de apariție a TEV în cazul administrării Yasmin comparativ cu cel al altor contraceptive hormonale combinate (CHC), vezi pct. 4.3 și 4.4.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Mod de administrare

Administrare orală

##### Doze

##### **Cum se administrează Yasmin**

Comprimatele trebuie administrate în fiecare zi, la aproximativ aceeași oră, cu puțin lichid dacă este necesar, în ordinea indicată pe blister. Luați câte un comprimat pe zi timp de 21 de zile consecutiv. Fiecare dintre blisterele ulterioare va fi început după un interval liber de 7 zile fără comprimate; perioadă în care de obicei apare o sângerare de întrerupere (sângerare menstruală). De regulă, aceasta începe în ziua 2 sau 3 după ce a fost luat ultimul comprimat și poate se nu se termine înainte să fie început următorul blister.

## Cum se începe tratamentul cu Yasmin

- În cazul în care nu s-a utilizat anterior contracepție hormonală (în ultima lună)

Administrarea comprimatelor trebuie inițiată în ziua 1 a ciclului menstrual natural (adică, în prima zi a sângerării menstruale).

- Trecerea de la un contraceptiv hormonal combinat (contraceptiv oral combinat (COC), inel vaginal sau plasture transdermic)

Femeia trebuie să înceapă administrarea Yasmin de preferat în ziua următoare după administrarea ultimului comprimat activ de COC, (ultimul comprimat care conține substanță activă), însă cel mai târziu trebuie să înceapă în ziua următoare după încheierea perioadei de pauză în care nu ia comprimate sau a perioadei în care ia comprimate placebo de COC. În cazul în care femeia a utilizat inel vaginal sau plasture transdermic, administrarea Yasmin trebuie să înceapă de preferat în ziua în care scoate inelul sau ultimul plasture, dar nu mai târziu de data când ar fi trebuit să se efectueze următoarea aplicare.

- Trecerea de la o metodă contraceptivă numai cu progestogen (comprimat care conține numai progestogen, injecție, implant) sau de la un sistem intrauterin (SIU) cu eliberare de progestogen.

Femeia poate să treacă în orice zi de la pilula doar cu progestogen (de la un implant sau un SIU în ziua extragerii acestuia, de la o injecție când ar trebui făcută următoarea injecție) dar, în toate aceste cazuri, se recomandă utilizarea unei metode suplimentare de barieră în primele 7 zile de la începerea administrării comprimatului.

- După avort în primul trimestru de sarcină

Femeia poate începe administrarea imediat. Când procedează în acest fel ea nu mai are nevoie să folosească metode contraceptive suplimentare.

- După naștere sau avort în al doilea trimestru de sarcină

Se recomandă femeilor să înceapă administrarea din ziua a 21-a până în a 28-a de la naștere sau de la un avort efectuat în trimestrul al doilea de sarcină. Când se începe administrarea mai târziu, femeii trebuie să i se recomande utilizarea suplimentară a unei metode tip barieră, în primele 7 zile. Cu toate acestea, dacă a avut deja un contact sexual, trebuie exclusă prezența unei sarcini înainte de a începe tratamentul actual cu COC sau femeia trebuie să aștepte primul ciclu menstrual.

Pentru femeile care alăptează, vezi pct. 4.6.

## Abordarea terapeutică în cazul omiterii comprimatelor

Dacă au trecut **mai puțin de 12 ore** de când utilizatoarea trebuia să ia comprimatul, protecția contraceptivă nu este redusă. Femeia trebuie să ia comprimatul de îndată ce își aduce aminte, iar următoarele comprimate trebuie administrate la ora obișnuită.

Dacă au trecut **mai mult de 12 ore** de când utilizatoarea trebuia să ia un comprimat, protecția contraceptivă poate fi redusă. Abordarea terapeutică în cazul comprimatelor omise se poate baza pe următoarele două reguli de bază:

1. administrarea comprimatelor nu trebuie întreruptă niciodată pentru o perioadă mai lungă de 7 zile consecutive
2. pentru a realiza supresia adecvată a axului hipotalamo-hipofizo-ovarian sunt necesare 7 zile de administrare neîntreruptă.

În concordanță cu aceste recomandări, în practica zilnică se recomandă următoarele măsuri:

- Săptămâna 1

Utilizatoarea trebuie să ia ultimul comprimat omis imediat ce își aduce aminte, chiar dacă aceasta implică administrarea a două comprimate în același timp. După aceea, va continua administrarea comprimatelor la ora obișnuită. În plus, în următoarele 7 zile trebuie utilizată o metodă contraceptivă tip barieră, cum este prezervativul. Dacă în cele 7 zile precedente a avut loc un contact sexual, trebuie luată în considerare posibilitatea unei sarcini. Riscul de sarcină este cu atât mai mare cu cât s-au omis mai multe comprimate și cu cât omiterea este mai aproape de perioada de pauză.

- Săptămâna a 2-a

Utilizatoarea trebuie să ia ultimul comprimat omis, chiar dacă aceasta implică administrarea a două comprimate în același timp. După aceea, va continua administrarea comprimatelor la ora obișnuită. Cu condiția ca femeia să fi luat comprimatele în mod corect în cele 7 zile care preced primul comprimat omis, nu este necesară utilizarea unor metode contraceptive suplimentare. Totuși, dacă a omis mai mult de un comprimat, femeia trebuie sfătuită să utilizeze metode suplimentare de contracepție, timp de 7 zile.

- Săptămâna a 3-a

Riscul unei protecții scăzute este iminent din cauza perioadei de pauză de 7 zile. Cu toate acestea, prin ajustarea schemei de administrare a comprimatelor, diminuarea protecției contraceptive poate fi încă prevenită. În cazul în care pacienta urmează una din cele două proceduri prezentate mai jos, nu se impun măsuri contraceptive suplimentare cu condiția ca în cele 7 zile care au precedat doza omisă, femeia să fi luat corect toate comprimatele. Dacă nu este cazul, femeia trebuie sfătuită să urmeze prima dintre aceste două opțiuni și, de asemenea, să utilizeze metode suplimentare de contracepție, pentru următoarele 7 zile.

1. Utilizatoarea trebuie să ia ultimul comprimat omis, imediat ce își aduce aminte, chiar dacă aceasta implică administrarea a două comprimate în același timp. După aceea va continua administrarea comprimatelor la ora obișnuită. Administrarea următorului blister va începe imediat ce a fost terminat cel curent, adică fără nicio pauză între blistere. Este puțin probabil ca utilizatoarea să prezinte o sângerare de întrerupere înainte de terminarea comprimatelor din al doilea blister, dar poate prezenta pete sau sângeri intermenstruale în zilele de administrare a comprimatelor.
2. De asemenea, femeia poate fi sfătuită să întrerupă administrarea comprimatelor din blisterul curent. Atunci ea va avea un interval liber de 7 zile fără a lua comprimatele, care include zilele în care nu și-a luat comprimatele pentru ca ulterior să continue cu următorul blister.

Dacă au fost omise mai multe comprimate filmate din blisterul curent și nu apare sângerarea de întrerupere în intervalul fără medicament, nu poate fi exclusă prezența unei sarcini.

### **Recomandări în cazul tulburărilor gastrointestinale**

În cazul unor tulburări gastro-intestinale (de exemplu, vărsături sau diaree), absorbția poate să nu fie completă și trebuie aplicate măsuri contraceptive suplimentare. Dacă apar vărsături în decurs de 3-4 ore după ce este luat comprimatul, un nou comprimat (de înlocuire) ar trebui să fie luat cât mai curând posibil. Comprimatul nou trebuie să fie luat în termen de 12 de ore de la ora obișnuită de administrare a comprimatelor, dacă este posibil. Dacă au trecut mai mult de 12 ore, trebuie aplicate sfaturile privind comprimatele omise, care figurează la pct. 4.2 „Abordarea terapeutică în cazul omiterii comprimatelor”. Dacă femeia nu dorește să-și modifice schema normală de administrare a comprimatelor, trebuie să utilizeze un comprimat(e) suplimentar(e) dintr-un alt blister.

### **Cum se amână apariția unei sângeri menstruale**

Pentru a amâna apariția sângerii după terminarea primului blister, administrarea Yasmin trebuie continuată fără a păstra intervalul fără medicament. Extinderea perioadei în care ciclul este amânat poate fi continuată cât se dorește până la terminarea celui de al doilea blister. Pe parcursul administrării celui

de al doilea blister femeia poate avea pete sau sângerare între menstruații. După terminarea celui de al doilea blister trebuie păstrat un interval de 7 zile fără medicament, după care se reia administrarea obișnuită a Yasmin.

Dacă femeia dorește schimbarea zilei din săptămână în care începe sângerarea menstruală, ea poate fi sfătuită să scurteze lungimea intervalului fără medicament atât cât este necesar. Cu toate acestea, cu cât este mai scurt intervalul fără medicament, cu atât crește riscul apariției de pete sau sângerare între menstruații pe parcursul administrării comprimatelor din cel de al doilea blister (este o situație asemănătoare celei în care este amânată data apariției sângerării menstruale).

### ***Informații suplimentare privind grupurile speciale de pacienți***

#### *Copii și adolescenți*

Yasmin este indicat doar după ce a apărut menarha. Pe baza datelor epidemiologice colectate de la peste 2000 de femei adolescente cu vârsta sub 18 ani, nu există date care să indice că siguranța și eficacitatea la acest grup de vârstă tânără este diferită de cea cunoscută la femeile cu vârsta peste 18 ani.

#### *Pacienți vârstnici*

Yasmin nu este indicat după menopauză.

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Yasmin este contraindicat la femeile cu boală hepatică severă. Vezi de asemenea pct. 4.3 și 5.2.

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

Yasmin este contraindicat la femeile cu insuficiență renală severă sau insuficiență renală acută. Vezi de asemenea pct. 4.3 și 5.2.

### **4.3 Contraindicații**

Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie utilizate în situațiile clinice menționate mai jos. În cazul în care oricare dintre aceste tulburări apare pentru prima dată în timpul utilizării CHC, medicamentul trebuie întrerupt imediat.

- Prezența sau riscul de tromboembolism venos (TEV)
  - Tromboembolism venos – TEV prezent (în tratament cu anticoagulante) sau în antecedente (de exemplu, tromboză venoasă profundă [TVP] sau embolie pulmonară [EP])
  - Predispoziție cunoscută, ereditară sau dobândită, pentru tromboembolism venos, cum sunt rezistența la PCA [proteina C activată], (inclusiv factorul V Leiden), deficitul de antitrombină III, deficitul de proteina C, deficitul de proteină S
  - Intervenție chirurgicală majoră cu imobilizare prelungită (vezi pct. 4.4)
  - Risc crescut de tromboembolism venos din cauza prezenței de factori de risc multipli (vezi pct. 4.4)
- Prezența sau riscul de tromboembolism arterial (TEA)
  - Tromboembolismul arterial – tromboembolism arterial prezent, antecedente de tromboembolism arterial (de exemplu, infarct miocardic) sau o afecțiune prodromală (de exemplu, angină pectorală)
  - Boală cerebrovasculară – accident vascular cerebral prezent, antecedente de accident vascular cerebral sau o afecțiune prodromală (de exemplu, atac ischemic tranzitor (AIT))
  - Predispoziție cunoscută, ereditară sau dobândită, pentru tromboembolism arterial, cum sunt hiperhomocisteinemia sau anticorpii antifosfolipidici (anticorpi anticardiolipinici, anticoagulant lupic)
  - Antecedente de cefalee de tip migrenă cu simptome neurologice focale
  - Risc crescut de tromboembolism arterial din cauza prezenței de factori de risc multipli (vezi pct. 4.4) sau a prezenței unui factor de risc grav, cum ar fi:
    - diabetul zaharat cu simptome vasculare
    - hipertensiunea arterială severă

- dislipoproteinemie severă
- Boală hepatică severă prezentă sau în antecedente, atât timp cât testele funcției hepatice nu au revenit la valori normale
- Insuficiență renală severă sau insuficiență renală acută
- Tumori hepatice (benigne sau maligne) prezente sau în antecedente
- Tumori maligne diagnosticate sau suspectate, dependente de hormoni sexuali (de exemplu, tumori ale organelor genitale sau ale sânilor)
- Sângerări vaginale de etiologie necunoscută
- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Yasmin este contraindicat pentru administrarea concomitentă cu medicamente care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir, sau medicamente care conțin glecaprevir/pibrentasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vezi pct. 4.5).

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

##### Atenționări

- În cazul prezenței oricăreia dintre afecțiunile sau a oricăruia dintre factorii de risc menționați mai jos, trebuie discutat cu femeia respectivă dacă este adecvată administrarea Yasmin.
- În eventualitatea agravării sau a apariției pentru prima dată a oricăreia dintre aceste afecțiuni sau a oricăruia dintre factorii de risc, femeia trebuie sfătuită să contacteze medicul pentru a se stabili dacă trebuie oprită utilizarea Yasmin.
- Utilizarea CHC trebuie întreruptă în caz de tromboembolism venos sau arterial suspectat sau confirmat. Dacă se inițiază terapie anticoagulantă, se impune inițierea unei metode alternative adecvate de contracepție din cauza teratogenității terapiei anticoagulante (cumarinice).
- Tulburări circulatorii

##### Riscul de tromboembolism venos (TEV)

Utilizarea oricărui contraceptiv hormonal combinat (CHC) determină creșterea riscului de tromboembolism venos (TEV) comparativ cu situațiile în care nu se administrează niciun astfel de contraceptiv. **Medicamentele care conțin levonorgestrel, norgestimat sau noretisteron sunt asociate cu cel mai scăzut risc de TEV. Alte medicamente, cum este Yasmin, pot prezenta un nivel de risc de până la două ori mai mare decât acesta. Decizia de a utiliza orice alt medicament decât unul dintre cele cu cel mai scăzut risc de TEV trebuie luată numai după o discuție purtată cu femeia respectivă, pentru a se asigura că aceasta înțelege riscul de TEV asociat cu Yasmin, modul în care factorii săi de risc curenți influențează acest risc și că riscul său de TEV este cel mai crescut chiar în primul an de utilizare. De asemenea, există unele dovezi că riscul este crescut atunci când administrarea CHC este reinițiată după o pauză de utilizare de 4 săptămâni sau mai mult.**

Dintre femeile care nu utilizează un CHC și nu sunt gravide, la aproximativ 2 din 10000 va apărea TEV în decurs de un an. Cu toate acestea, la orice femeie riscul poate fi mult mai crescut, în funcție de factorii săi de risc coexistenți (vezi mai jos).

Se estimează<sup>1</sup> că din 10000 femei care utilizează un CHC care conține drospirenonă, la un număr cuprins între 9 și 12 femei va apărea TEV în decurs de un an; aceasta comparativ cu aproximativ 6<sup>2</sup> femei dintre cele care utilizează un CHC care conține levonorgestrel.

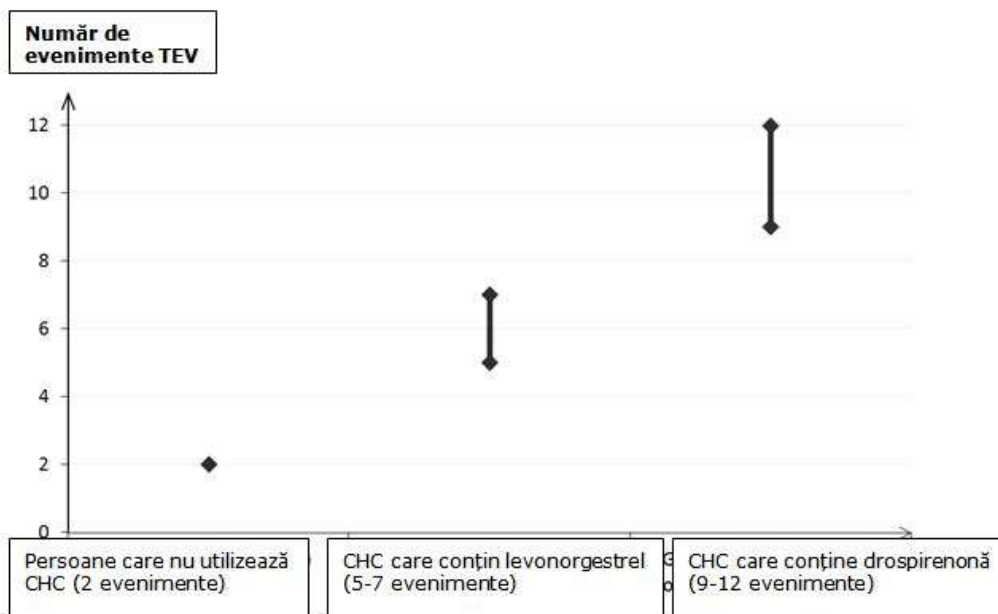
În ambele cazuri, numărul de cazuri de TEV în decursul unui an este mai mic decât numărul preconizat la femei în timpul sarcinii sau în perioada post-partum.

În 1-2% din cazuri, TEV poate fi letal.

<sup>1</sup> Aceste incidențe au fost estimate din totalitatea datelor din studii epidemiologice, utilizând nivelurile de risc relativ pentru diferite produse, comparate cu CHC care conțin levonorgestrel.

<sup>2</sup> Punctul de mijloc al intervalului de 5-7 din 10000 FA, pe baza riscului relativ pentru CHC care conțin levonorgestrel comparativ cu riscul în cazul neutilizării, de 2,3-3,6.

**Număr de evenimente de TEV la 10000 femei în decurs de un an**



Extrem de rar, s-a raportat apariția trombozei la nivelul altor vase de sânge, de exemplu venele și arterele hepatice, mezenterice, renale sau retinei, la utilizatoarele de CHC.

### Factori de risc de TEV

Riscul de complicații aferente tromboembolismului venos la utilizatoarele de CHC poate crește considerabil la o femeie cu factori de risc suplimentari, în special dacă există factori de risc multipli (vezi tabelul).

Yasmin este contraindicat dacă o femeie prezintă factori de risc multipli care determină prezența unui risc crescut de tromboembolism venos pentru aceasta (vezi pct. 4.3). Dacă o femeie prezintă mai mult de un factor de risc, este posibil ca suma factorilor individuali să fie mai mică decât creșterea riscului - în acest caz, trebuie luat în considerare riscul total de TEV pentru aceasta. Dacă se consideră că riscurile depășesc beneficiile, nu trebuie prescris un CHC (vezi pct. 4.3).

**Tabel: Factori de risc de TEV**

Factor de risc	Observație
Obezitate (indice de masă corporală peste 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riscul crește substanțial odată cu creșterea IMC. Este deosebit de important de luat în considerare dacă sunt prezenți și alți factori de risc.
Imobilizare prelungită, intervenție chirurgicală majoră, orice fel de intervenție chirurgicală la nivelul	În aceste situații se recomandă întreruperea utilizării contraceptivului oral (în cazul intervenției chirurgicale de elecție cu cel puțin patru săptămâni înainte) și reluarea acestuia după două săptămâni de la mobilizarea completă. Trebuie utilizată o altă metodă

picioarelor sau al pelvisului sau traumatism major  Notă: imobilizarea temporară din cauza unei deplasări pe calea aerului > 4 ore poate reprezenta, de asemenea, un factor de risc de TEV, în special la femeile cu alți factori de risc	contraceptivă pentru a evita apariția unei sarcini nedorite.  Trebuie luat în considerare tratamentul antitrombotic dacă nu a fost întreruptă în prealabil utilizarea Yasmin.
Prezența antecedentelor heredocolaterale (de exemplu, tromboembolism venos prezent vreodată la un frate/o soră sau la unul dintre părinți, în special la o vârstă relativ tânără, înainte de vârsta de 50 ani).	Dacă se suspectează o predispoziție ereditară, femeia trebuie trimisă la un specialist pentru recomandări înainte de a se decide în legătură cu utilizarea oricărui CHC.
Alte afecțiuni medicale asociate cu TEV	Cancer, lupus eritematos sistemic, sindrom hemolitic uremic, boală intestinală inflamatorie cronică (boală Crohn sau colită ulcerativă) și anemie falciformă
Înaintarea în vârstă	În special vârsta peste 35 ani

Nu există un consens legat de rolul posibil al venelor varicoase și al tromboflebitei superficiale în ceea ce privește debutul sau progresia trombozei venoase.

Trebuie luat în considerare riscul crescut de tromboembolism în timpul sarcinii și în special în perioada puerperală de 6 săptămâni (pentru informații privind „Sarcina și alăptarea” vezi pct. 4.6).

### **Simptomele TEV (tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară)**

În eventualitatea apariției simptomelor, femeile trebuie sfătuite să solicite asistență medicală de urgență și să informeze profesionistul din domeniul sănătății că iau un CHC.

Simptomele trombozei venoase profunde (TVP) pot include:

- umflarea unilaterală a membrului inferior și/sau a piciorului sau de-a lungul unei vene a membrului inferior;
- durere sau sensibilitate la nivelul membrului inferior, care este posibil să fie resimțită numai în ortostatism sau în timpul mersului,
- creșterea temperaturii locale a membrului inferior afectat; înroșirea sau modificări de culoare ale tegumentului membrului inferior.

Simptomele de embolie pulmonară (EP) pot include:

- debut brusc al dispneei sau tahipneei;
- tuse bruscă, care poate fi însoțită de hemoptizie;
- durere toracică ascuțită;
- confuzie sau amețelă severă;
- tahicardie sau aritmie.

Unele dintre aceste simptome (de exemplu, „setea de aer”, „tusea”) sunt nespecifice și pot fi interpretate greșit ca aparținând unor evenimente mai frecvente sau mai puțin severe (de exemplu, infecții ale căilor respiratorii).

Alte semne de ocluzie vasculară pot include: durere bruscă, edem și modificări de culoare cu cianozarea discretă a unei extremități.

Dacă ocluzia apare la nivel ocular, simptomele pot varia de la tulburări de vedere în absența durerii, cu vedere neclară care poate progresa spre pierderea vederii. Uneori, pierderea vederii poate apărea aproape imediat.

### **Riscul de tromboembolism arterial (TEA)**

Studiile epidemiologice au evidențiat, de asemenea, asocierea utilizării CHC cu un risc crescut de tromboembolism arterial (infarct miocardic) sau accident cerebrovascular (de exemplu, atac ischemic tranzitor, accident vascular cerebral). Evenimentele tromboembolice arteriale pot fi letale.

### **Factori de risc de TEA**

Riscul de complicații tromboembolice arteriale sau de accident cerebrovascular la utilizatoarele de CHC crește la femeile cu factori de risc (vezi tabelul). Yasmin este contraindicat dacă o femeie prezintă un factor de risc grav sau factori de risc multipli pentru TEA, care determină prezența unui risc crescut de tromboză arterială pentru aceasta (vezi pct. 4.3). Dacă o femeie prezintă mai mult de un factor de risc, este posibil ca suma factorilor individuali să fie mai mică decât creșterea riscului - în acest caz, trebuie luat în considerare riscul total pentru aceasta. Dacă se consideră că riscurile depășesc beneficiile, nu trebuie prescris un CHC (vezi pct. 4.3).

**Tabel: Factori de risc de TEA**

<b>Factor de risc</b>	<b>Observație</b>
Înaintarea în vârstă	În special vârsta peste 35 ani
Fumatul	Femeile trebuie sfătuite să nu fumeze dacă doresc să utilizeze un CHC. Femeile cu vârsta peste 35 ani care continuă să fumeze trebuie sfătuite cu insistență să utilizeze o metodă contraceptivă diferită.
Hipertensiunea arterială	
Obezitate (indice de masă corporală peste 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riscul crește substanțial odată cu creșterea IMC. Deosebit de important la femeile cu factori de risc suplimentari
Prezența antecedentelor heredocolaterale (de exemplu, tromboembolism arterial prezent vreodată la un frate/o soră sau la vreunul dintre părinți, în special la o vârstă relativ tânără, înainte de vârsta de 50 ani).	Dacă se suspectează o predispoziție ereditară, femeia trebuie trimisă la un specialist pentru recomandări înainte de a se decide în legătură cu utilizarea oricărui CHC
Cefalee de tip migrenă	O creștere a frecvenței sau severității migrenei în timpul utilizării CHC (care poate reprezenta un prodrom al unui



	eveniment cerebrovascular) poate reprezenta un motiv pentru întreruperea imediată a utilizării acestuia
Alte afecțiuni medicale asociate cu evenimente adverse de natură vasculară	Diabetul zaharat, hiperhomocisteinemia, cardiopatia valvulară și fibrilația atrială, dislipoproteinemia și lupusul eritematos sistemic.

### **Simptome de TEA**

În eventualitatea apariției simptomelor, femeile trebuie sfătuite să solicite asistență medicală de urgență și să informeze profesionistul din domeniul sănătății că utilizează un CHC.

Simptomele de accident cerebrovascular pot include:

- amorțire sau slăbiciune bruscă la nivelul feței, brațului sau piciorului, în special pe o parte a corpului;
- apariția bruscă de probleme la mers, amețală, pierderea echilibrului sau a coordonării;
- apariția bruscă a confuziei, tulburări de vorbire sau de înțelegere;
- apariția bruscă a problemelor de vedere la unul sau la ambii ochi;
- cefalee bruscă, severă sau prelungită, fără o cauză cunoscută;
- pierderea stării de conștiență sau lipotimie însoțită sau nu convulsii.

Simptomele temporare sugerează că evenimentul este un atac ischemic tranzitor (AIT).

Simptomele infarctului miocardic (IM) pot include:

- durere, disconfort, presiune, greutate, senzație de constricție sau de plenitudine toracică, a brațului sau retrosternală;
- senzație de disconfort care iradiază în spate, maxilar, gât, braț, stomac;
- senzație de preaplin, indigestie sau sufocare;
- transpirație, greață, vărsături sau amețală;
- slăbiciune extremă, anxietate sau dispnee;
- tahicardie sau aritmie.

- **Tumori**

În unele studii epidemiologice s-a raportat un risc crescut de cancer de col uterin la femeile care utilizează o perioadă lungă de timp COC (> 5 ani), dar există încă controverse privind gradul în care această constatare este atribuibilă unor factori care ridică problema diagnosticului diferențial, cum sunt comportamentul sexual și altor factori, cum este papilomavirusul uman (HPV).

O meta-analiză care a evaluat 54 studii epidemiologice a arătat că există o creștere ușoară a riscului relativ (RR = 1,24) de cancer mamar diagnosticat, la femeile care utilizează COC în mod curent. Riscul crescut dispare treptat, în decurs de 10 ani de la întreruperea utilizării COC. Deoarece cancerul mamar este rar la femeile cu vârsta sub 40 de ani, la femeile care utilizează în mod curent sau au utilizat recent COC, numărul crescut de cazuri de cancer mamar diagnosticat este mic în comparație cu riscul general de cancer mamar. Aceste studii nu furnizează dovezi privind cauzalitatea. Modelul de risc crescut observat se poate datora unui diagnostic precoce al cancerului mamar la femeile care utilizează COC, efectelor biologice ale COC sau unei asocieri a ambelor cauze. Cancerul mamar diagnosticat la femeile care au utilizat vreodată contraceptive orale combinate tinde să fie mai puțin avansat clinic, în comparație cu cazurile de cancer diagnosticat la femeile care nu au utilizat niciodată contraceptive orale combinate.

Au fost raportate cazuri rare de tumori hepatice benigne și cazuri și mai rare de tumori maligne la utilizatoarele de COC. În cazuri izolate aceste tumori au provocat hemoragii intra-abdominale care au pus în pericol viața femeii. O tumoră hepatică trebuie luată în considerare în cadrul unui diagnostic diferențiat atunci când la femeile care utilizează COC apar dureri severe în etajul abdominal superior, hepatomegalie sau semne de hemoragie intra-abdominală.

La utilizarea de COC în doze mari (50 micrograme etinilestradiol) riscul de cancer endometrial și ovarian este redus. Dacă această observație este de asemenea aplicabilă la doze mici de COC urmează a fi confirmată.

- **Alte afecțiuni**

Componenta progestină din Yasmin este un antagonist de aldosteron, cu proprietăți de economisire a potasiului. În majoritatea cazurilor, nu este așteptată o creștere a nivelului de potasiu. Cu toate acestea, într-un studiu clinic, la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată care utilizau concomitent medicamente care economisesc potasiu, nivelurile serice de potasiu au crescut puțin, dar nu semnificativ în urma administrării de drospirenolone. În consecință, se recomandă verificarea concentrațiilor plasmatiche ale potasiului în timpul primului ciclu de tratament, la paciente care prezintă înaintea tratamentului insuficiență renală și valori ale potasemiei la limita superioară a intervalului de referință, și, în special, în timpul utilizării concomitente de medicamente care economisesc potasiu. Vezi, de asemenea, pct 4.5

Femeile cu hipertrigliceridemie sau cu antecedente familiale de acest tip, pot avea un risc crescut de pancreatită în timpul utilizării COC.

Cu toate că s-au raportat creșteri ușoare ale tensiunii arteriale la femeile care utilizează COC, creșteri relevante din punct de vedere clinic sunt rare. Numai în aceste cazuri rare este justificată o întrerupere imediată a utilizării COC. Dacă în timpul utilizării unui COC în condițiile hipertensiunii arteriale preexistente, valorile tensiunii arteriale crescute constant sau creșterea semnificativă a tensiunii arteriale nu răspund în mod adecvat la tratamentul antihipertensiv, administrarea COC trebuie întreruptă. Când se consideră necesar, utilizarea COC poate fi reluată, dacă prin tratament antihipertensiv se poate obține normalizarea tensiunii arteriale.

A fost raportată apariția sau agravarea următoarelor afecțiuni, atât în timpul sarcinii cât și al utilizării COC, dar dovada unei asocieri cu utilizarea COC nu este concludentă: icter și/sau prurit asociat colestazei; litiază biliară; porfirie; lupus eritematos sistemic; sindrom hemolitic uremic; coreea Sydenham; herpes gestațional; pierderea auzului în prezența otosclerozei.

La femeile cu angioedem ereditar exogen estrogenii pot induce sau exacerba simptomele de angioedem.

Tulburările acute sau cronice ale funcției hepatice pot necesita întreruperea utilizării COC până când markerii funcției hepatice revin la valori normale. Recurența icterului colestatic și/sau a pruritului determinat de colestază, apărute anterior în timpul sarcinii sau al utilizării anterioare de steroizi sexuali necesită întreruperea COC.

Deși COC pot influența rezistența periferică la insulină și toleranța la glucoză, nu există nicio dovadă privind necesitatea modificării schemei terapeutice la pacientele cu diabet zaharat, care utilizează doze mici de COC (care conțin < 0,05 mg etinilestradiol). Cu toate acestea, femeile cu diabet zaharat trebuie supravegheate cu atenție, în special la începutul utilizării COC.

În timpul utilizării COC au fost raportate agravări ale epilepsiei, bolii Crohn și colitei ulcerative.

Stările depresive și depresia sunt reacții adverse bine cunoscute ale utilizării contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.8). Depresia poate fi gravă și este un factor de risc bine cunoscut pentru comportamentul suicidal și suicid. Femeile trebuie sfătuite să se adreseze medicului în caz de schimbări ale dispoziției și simptome depresive, inclusiv la scurt timp după inițierea tratamentului.

Ocazional poate să apară cloasma, în special la femeile cu antecedente de chloasma gravidarum. Femeile cu predispoziție pentru masca de sarcină trebuie să evite expunerea la soare sau la radiații ultraviolete în timp ce utilizează COC.

Medicamentul conține 46 mg lactoză pentru fiecare comprimat. Pacientele cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză, care urmează un regim alimentar fără lactoză trebuie să ia în considerare această cantitate.

### **Examinarea/consultul medical**

Înainte de inițierea sau reînceperea utilizării Yasmin, trebuie completat istoricul medical (incluzând istoricul familial) și trebuie exclusă prezența unei sarcini. Va fi măsurată tensiunea arterială și trebuie efectuat un examen fizic, urmărind contraindicațiile (vezi pct. 4.3) și atenționările (vezi pct. 4.4). Este important să fie supuse atenției femeii informațiile referitoare la tromboza venoasă sau arterială, inclusiv riscul Yasmin comparativ cu al altor CHC, simptomele de TEV și TEA, factorii de risc cunoscuți și ce trebuie să facă în eventualitatea suspiciunii unei tromboze.

De asemenea, femeia trebuie instruită să citească cu atenție prospectul și să urmeze sfaturile oferite. Frecvența și natura examinărilor trebuie să urmeze recomandările din ghidurile de practică actuale și să fie adaptate pentru fiecare femeie în parte.

Femeile trebuie informate că medicamentele contraceptive hormonale nu oferă protecție împotriva infecției cu HIV (SIDA) și a altor boli cu transmitere sexuală.

### **Eficacitate redusă**

Eficacitatea COC poate fi redusă în următoarele cazuri, de exemplu, în cazul omiterii comprimatelor, a tulburărilor gastrointestinale (vezi pct. 4.2) sau în cazul administrării concomitente a altor medicamente (vezi pct. 4.5).

### **Control redus al ciclului menstrual**

Sângerări neregulate (pete sau sângerări în afara perioadei menstruale) pot apărea la cazul utilizării tuturor COC, în special în cursul primelor luni de utilizare. De aceea, evaluarea oricărei sângerări neregulate trebuie luată în considerare numai după un interval de adaptare de aproximativ trei cicluri.

Dacă sângerările neregulate persistă sau apar după cicluri regulate anterioare, trebuie luate în considerare cauze non-hormonale și sunt indicate măsuri adecvate de diagnostic care să excludă prezența apariției unui cancer sau a sarcinii. Acestea pot include chiuretajul.

La unele femei, sângerarea de întrerupere poate să nu apară în timpul intervalului de pauză. Dacă COC au fost utilizate conform recomandărilor descrise la pct. 4.2, este puțin probabil ca femeia să fie gravidă. Cu toate acestea, dacă COC nu au fost administrate respectând aceste recomandări, înainte ca prima sângerare de întrerupere să fie absentă sau dacă sunt absente două sângerări de întrerupere, trebuie exclusă existența unei sarcini, înainte de a continua utilizarea COC.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Notă: Informațiile de prescriere ale medicamentelor utilizate concomitent trebuie consultate pentru a identifica posibilele interacțiuni.

- Efectul altor medicamente asupra Yasmin

Interacțiunile pot apărea cu medicamente care induc enzimele microzomale, având ca efect creșterea clearance-ului hormonilor sexuali și sângerare de întrerupere și/sau eșecul efectului contraceptiv.

## Monitorizarea

Inducția enzimatică poate fi deja observată după câteva zile de tratament. Inducția enzimatică maximală este observată în general după câteva săptămâni. După oprirea tratamentului, inducția enzimatică se poate menține timp de aproximativ 4 săptămâni.

## Tratamentul pe termen scurt

Femeile care urmează un tratament cu medicamente inductoare enzimaticice trebuie să folosească temporar o metodă de barieră sau altă metodă de contracepție în plus pe lângă COC. Metoda de barieră trebuie utilizată pe toată durata tratamentului medicamentos concomitent și timp de 28 zile după întreruperea acestuia. Dacă tratamentul medicamentos continuă și după ce se termină comprimatele de COC, următoarea cutie de COC trebuie începută imediat fără intervalul obișnuit de pauză.

## Tratamentul pe termen lung

La femeile care urmează un tratament pe termen lung cu medicamente inductoare enzimaticice hepatice active, se recomandă o altă metodă contraceptivă sigură, non-hormonală.

În literatură au fost raportate următoarele interacțiuni:

*Substanțe care cresc clearance-ul COC (diminuă eficacitatea COC prin inducție enzimatică), de exemplu:*

Barbiturice, bosentan, carbamazepină, fenitoină, primidonă, rifampicină și medicația anti-HIV ritonavir, nevirapină și efavirenz, și posibil, de asemenea, felbamat, griseofulvină, oxcarbazepină, topiramat și medicamente pe bază de plante din sunătoare (*Hypericum perforatum*).

*Substanțe cu efecte variabile asupra clearance-ului COC:*

Atunci când sunt administrate concomitent cu COC, multe combinații ale inhibitorilor proteazei HIV și inhibitorii non-nucleozidici ai revers transcriptazei, incluzând combinațiile cu inhibitori ai VHC pot crește sau scădea concentrațiile plasmatice al estrogenului sau progestinelor. Efectul net al acestor schimbări poate fi relevant din punct de vedere clinic în unele cazuri.

Prin urmare, informațiile referitoare la prescrierea concomitentă a medicamentelor anti HIV/VHC trebuie consultate în scopul identificării posibilelor interacțiuni și a identificării oricăror recomandări relevante. În orice situație incertă, femeile care urmează un tratament cu inhibitori proteazici sau inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei trebuie să folosească o metodă contraceptivă de barieră adițională.

*Substanțe care scad clearance-ul COC (inhibitori enzimatici):*

Relevanța clinică a interacțiunilor posibile cu inhibitorii enzimatici rămâne necunoscută.

Administrarea în asociere cu inhibitori puternici ai CYP3A4 poate crește concentrațiile plasmatice ale estrogenului și/sau progestinei.

Într-un studiu cu doze multiple, în care s-a administrat combinația drospirenonă (3 mg pe zi)/etinilestradiol (0,02 mg pe zi), administrarea în asociere cu un inhibitor puternic al CYP3A4, ketoconazol timp de 10 zile, a crescut ASC (0-24 ore) de 2,7 ori pentru drospirenonă și, respectiv, de 1,4 ori pentru etinilestradiol.

Etoricoxib în doză de 60 mg până la 120 mg pe zi a crescut concentrațiile plasmatice ale etinilestradiol de 1,4 ori respectiv 1,6 ori atunci când a fost administrat în asociere cu un contraceptiv hormonal combinat care conține 0,035 mg etinilestradiol.

- Efectul Yasmin asupra altor medicamente

COC pot influența metabolizarea anumitor substanțe active. Astfel, concentrația plasmatică și tisulară a acestora poate crește (de exemplu, ciclosporină) sau poate scădea (de exemplu, lamotrigină).

Pe baza studiilor in vivo privind interacțiunile, efectuate la femei voluntare, care utilizează omeprazol, simvastatină sau midazolam ca substrat marker, o interacțiune semnificativă clinic a drospirenonei în doză de 3 mg cu alte substanțe active, a căror metabolizare este mediată de citocromul P450, este puțin probabilă.

Datele clinice sugerează că etinilestradiol inhibă clearance-ul substraturilor CYP1A2 conducând la o creștere ușoară (de exemplu, pentru teofilină) sau moderată (de exemplu, pentru tizanidină) a concentrației plasmatice a acestora.

- Interacțiuni farmacodinamice

În cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți tratați pentru infecții cu virusul hepatitei C (VHC) cu medicamente care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir, împreună cu sau fără ribavirin, creșteri ale valorilor transaminazelor (ALAT) de peste 5 ori limita superioară a normalului (LSN) au apărut semnificativ mai frecvent la femeile care utilizau medicamente care conțin etinilestradiol, cum sunt contraceptive hormonale combinate (CHC). În plus, și la pacienții la care se administrează glecaprevir/pibrentasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, au fost observate creșteri ale ALAT la femeile care utilizează medicamente care conțin etinilestradiol, cum sunt CHC (vezi pct. 4.3).

Ca urmare, utilizatoarele de Yasmin trebuie să treacă la o metodă alternativă de contracepție (de exemplu, contracepție numai cu progestogen sau metode non-hormonale) înainte de a începe tratamentul cu aceste regimuri terapeutice combinate. Administrarea Yasmin poate fi reluată după două săptămâni de la terminarea tratamentului cu aceste regimuri terapeutice combinate.

La pacientele fără insuficiență renală, utilizarea concomitentă a drospirenonei și a inhibitorilor ECA sau a AINS nu a demonstrat un efect semnificativ asupra potasemiei. Cu toate acestea, utilizarea concomitentă a Yasmin împreună cu antagoniștii aldosteronului sau cu diureticele care economisesc potasiul nu a fost studiată. În acest caz, în timpul primului ciclu de tratament, trebuie determinat nivelul potasiului seric. Vezi, de asemenea, pct. 4.4.

- Alte forme de interacțiune

Analize de laborator

Utilizarea steroizilor contraceptivi poate influența rezultatele anumitor teste de laborator, incluzând parametrii biochimici ai funcției hepatice, tiroidei, funcției renale și ai glandei suprarenale, concentrațiile plasmatice ale proteinelor (transportoare), cum este globulina care leagă corticosteroizii și fracțiunile lipidice/lipoproteice, parametrii metabolismului glucidic, parametrii coagulării și fibrinolizei.

În general, modificările se mențin în limitele valorilor normale. Drospirenona determină o creștere a activității reninei plasmatice și a aldosteronului plasmatic datorită unei slabe activități antimineralocorticoide.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Administrarea Yasmin este contraindicată în timpul sarcinii.

Dacă sarcina apare în timpul utilizării Yasmin, medicamentul trebuie întrerupt imediat. Studiile epidemiologice extinse nu au demonstrat niciun risc crescut de malformații congenitale la naștere la copii ai căror mame au folosit COC înainte de sarcină și niciun efect teratogen atunci când COC au fost luate accidental în timpul sarcinii.

Studiile la animale au arătat efecte nedorite în timpul sarcinii și alăptării (vezi pct. 5.3). Pe baza datelor obținute la animale, efectele nedorite datorate acțiunii hormonale a compușilor activi nu pot fi excluse. Cu toate acestea, experiența generală cu COC în timpul sarcinii nu a furnizat dovezi pentru un efect nedorit real la om.

Datele disponibile privind folosirea Yasmin în timpul sarcinii sunt prea limitate pentru a permite stabilirea unor concluzii cu privire la efectele negative ale Yasmin asupra sarcinii, sănătății fătului sau asupra nou-născutului. Până în prezent, nu sunt disponibile date epidemiologice relevante.

Riscul crescut de TEV în perioada post partum trebuie luat în considerare la reînceperea utilizării Yasmin (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### Alăptarea

Alăptarea poate fi influențată de contraceptivele orale combinate, deoarece acestea pot scădea cantitatea și pot modifica compoziția laptelui matern. În consecință, în general, utilizarea contraceptivelor orale combinate nu trebuie recomandată, până când mama care alăptează a înțărcat complet copilul. În timpul utilizării COC, cantități mici de steroizi contraceptivi și/sau metaboliți ai acestora pot fi excretați în laptele matern. Aceste cantități pot afecta copilul.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. La femeile care utilizează COC nu au fost observate efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

Pentru reacțiile adverse grave la utilizatoarele de COC vezi de asemenea pct. 4.4.

Următoarele reacții adverse ale medicamentului au fost raportate în timpul utilizării Yasmin.

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor adverse		
	Frecvente ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ )	Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ )	Rare ( $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ )
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate, Astm bronșic
Tulburări psihice	Dispoziție depresivă	Libido crescut Libido scăzut	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee		
Tulburări acustice și vestibulare			Hipoacuzie
Tulburări vasculare	Cefalee de tip migrenă	Hipertensiune arterială, Hipotensiune arterială	Trombembolism venos (TEV) Trombembolism arterial (TEA)
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Vărsături, Diaree	

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Acnee, Eczemă, Prurit, Alopecie	Eritem nodos, Eritem polimorf
Tulburări ale sistemului reproducător și ale sânelui	Tulburări menstruale, Sângerare între menstruații, Mastodinie , Sâni sensibili, Secreții vaginale, Candidoză vulvo-vaginală	Mărirea sânelor, Infecții vaginale	Secreții mamare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Retenție de lichide, Creștere în greutate, Scădere în greutate	

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

A fost observat un risc crescut de evenimente trombotice și tromboembolice arteriale și venoase, care includ infarct miocardic, accident vascular cerebral, atacuri ischemice tranzitorii, tromboze venoase și embolie pulmonară la femeile care utilizează CHC, prezentate mai detaliat la pct. 4.4.

Următoarele reacții adverse severe au fost raportate la femei care utilizează COC și sunt prezentate la pct. 4.4., Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- Tulburări tromboembolice venoase
- Tulburări tromboembolice arteriale
- Hipertensiune arterială
- Tumori hepatice
- Debutul sau agravarea unor afecțiuni pentru care asocierea cu utilizarea COC nu este concludentă: boală Crohn, colită ulcerativă, epilepsie, miom uterin, porfirie, lupus eritematos sistemic, herpes gestațional, coreea Sydenham, sindrom hemolitic uremic, icter colestatic
- Cloasmă
- Tulburări acute sau cronice ale funcției hepatice care pot necesita întreruperea utilizării COC până când parametrii funcției hepatice revin la normal
- La femei cu angioedem ereditar, estrogenii exogeni pot induce sau exacerba simptomele de angioedem.

Frecvența diagnosticului de cancer de sân este foarte ușor crescută printre utilizatoarele de COC. Deoarece cancerul de sân este rar la femei cu vârstă sub 40 ani, numărul suplimentar de cazuri de cancer de sân diagnosticat este mic în comparație cu riscul general de cancer de sân. Nu se cunoaște relația cauzală cu utilizarea COC. Pentru informații suplimentare vezi pct. 4.3 și 4.4.

#### *Interacțiuni*

Apariția sângerărilor între menstruații și/sau eșecul măsurii contraceptive pot fi consecința interacțiunilor altor medicamente (inductoare enzimatic) cu contraceptivele orale (vezi pct. 4.5)

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## 4.9 Supradozaj

Până în prezent nu au fost raportate cazuri de supradozaj cu Yasmin. Pe baza experienței generale cu contraceptive orale combinate, simptomele care pot să apară în acest caz sunt greața, vărsăturile și sângerările menstruale de întrerupere. Sângerarea de întrerupere poate să apară la fete chiar înainte de menarhă dacă ele iau accidental acest medicament. Nu există antidoturi și tratamentul ulterior trebuie să fie simptomatic.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: progestogeni și estrogeni în combinații fixe, codul ATC: G03AA12.

Indicele Pearl pentru eșecul metodei: 0,09 (limita superioară față-verso 95% de încredere: 0,32).  
În general indicele Pearl (eșec metodă + eșec pacient): 0,57 (limita superioară de încredere 95% față-verso: 0,90).

Efectul contraceptiv al Yasmin se bazează pe interacțiunea unor factori variați, dintre care cei mai importanți sunt considerați a fi inhibarea ovulației și modificările endometrului.

Yasmin este un contraceptiv oral combinat care conține etinilestradiol și progestogenul drospirenonă. La doze terapeutice, drospirenona are, de asemenea, proprietăți antiandrogenice și antiminerlocorticoide slabe. Nu are activitate estrogenică, glucocorticoidă și antiglucocorticoidă. Aceasta conferă drospirenonei un profil farmacologic foarte asemănător cu cel al hormonului natural, progesteron.

Există indicii din studiile clinice că proprietățile antiminerlocorticoide slabe ale Yasmin sunt responsabile de efectul antiminerlocorticoide slab.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

- Drospirenonă

#### Absorbție

Drospirenona administrată pe cale orală este absorbită rapid și aproape în întregime. Concentrațiile maxime ale substanței active în plasmă, de aproximativ 38 ng/ml, sunt atinse după aproape 1-2 ore de la administrarea unică. Biodisponibilitatea este cuprinsă între 76 și 85%. Ingestia concomitentă de alimente nu are influență asupra biodisponibilității drospirenonei.

#### Distribuție

După administrare orală, concentrațiile plasmatiche ale drospirenonei scad, cu un timp de înjumătățire plasmatică terminal de 31 de ore.

Drospirenona se leagă de albumina serică și nu se leagă de SHBG (globulina de legare a hormonilor sexuali) sau de CBG (globulina de legare a cortizolului). Numai 3-5% din concentrația plasmatică totală a substanței active este reprezentată de steroizi liberi. Creșterea SHBG, indusă de etinilestradiol, nu influențează legarea drospirenonei de proteinele plasmatiche. Volumul mediu aparent de distribuție al drospirenonei este  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.



## Metabolizare

După administrare orală, drospirenona este metabolizată în proporție mare. În plasmă, principalii metaboliții sunt forma acidă a drospirenonei, obținută prin deschiderea inelului lactonei și 4,5-dihidro-drospirenonă-3-sulfat care se formează prin reducere și sulfatare ulterioară. Drospirenona este, de asemenea, supusă metabolizării oxidative catalizată de CYP3A4.

In vitro, drospirenona este capabilă să inhibe slab până la moderat enzimele citocromului P450, CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4.

## Eliminare

Rata clearance-ului metabolic al drospirenonei în plasmă este de  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Drospirenona este excretată numai în cantități infime sub formă nemodificată. Metaboliții săi sunt excretați pe cale fecală sau urinară cu o rată de excreție de 1,2 la 1,4. Timpul de înjumătățire al metaboliților excretați în urină și fecale este de aproximativ 40 de ore.

## Condiții la starea de echilibru

În timpul unui ciclu de tratament, concentrația maximală la starea de echilibru a drospirenonei în plasmă este de aproximativ 70 ng/ml și este atinsă după aproximativ 8 zile de tratament. Nivelurile plasmatice ale drospirenonei acumulate au un factor de aproximativ 3 ca urmare a raportului dintre timpul de înjumătățire termina și intervalul de administrare.

## Grupe speciale de pacienți

### *Efectul în cazul insuficienței renale*

Nivelul plasmatic al drospirenonei la starea de echilibru la femeii cu insuficiență renală ușoară (clearance creatinină CLcr, 50-80 ml/min) a fost comparabil cu nivelul plasmatic al drospirenonei la femeii cu funcție renală normală. Nivelul drospirenonei a fost în medie cu 37% mai mare la femeile cu insuficiență renală moderată (CLcr, 30-50 ml/min) comparativ cu cel al femeilor cu funcție renală normală. Tratamentul cu drospirenonă a fost de asemenea bine tolerat de către femeile cu insuficiență renală ușoară și moderată. Tratamentul cu drospirenonă nu a prezentat niciun efect semnificativ clinic asupra concentrației potasiului plasmatic.

### *Efectul în cazul insuficienței hepatice*

Într-un studiu cu doză unică, clearance-ul oral (CL/F) a scăzut cu aproximativ 50% în cazul voluntarilor cu insuficiență hepatică moderată comparativ cu cea a voluntarilor cu funcție hepatică normală. Scăderea clearance-ului drospirenonei la voluntarii cu insuficiență hepatică moderată nu a evidențiat nicio diferență aparentă în concentrația de potasiu seric la cele două grupe de voluntari. Nu a fost observată nicio creștere a concentrației serice a potasiului față de valorile normale nici în prezența diabetului sau a tratamentului concomitent cu spironolactonă (doi factori care predispun un pacient la hiperpotasemie). Se poate concluziona că drospirenona este bine tolerată la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa Child – Pugh B).

### *Grupuri etnice*

Nu au fost observate diferențe semnificative clinic în farmacocinetica drospirenonei sau a etinilestradiolului între femeile japoneze și cauziene după administrarea unei doze unice de Yasmin.

- Etinilestradiol

### Absorbție

După administrare orală, etinilestradiolul este absorbit rapid și complet. După administrarea a 30 de micrograme, concentrațiile plasmatice maxime de 100 pg/ml sunt atinse după 1-2 ore de la ingestie. Etinilestradiolul suferă un amplu efect de prim pasaj hepatic, care afișează o variație inter-individuală mare. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 45%.

### Distributie

Etinilestradiolul are un volum aparent de distribuție de 5 l/kg și legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 98%. Etinilestradiolul induce sinteza hepatică a SHBG și CBG. În timpul tratamentului cu 30 micrograme etinilestradiol, concentrația plasmatică a SHBG crește de la 70 la aproximativ 350 nmol /l. Etinilestradiolul trece în cantități mici în laptele matern (0,02% din doză).

### Metabolizare

Etinilestradiolul este supus metabolizării extensive de prim pasaj intestinal și hepatic.

Etinilestradiolul este metabolizat în principal prin hidroxilare aromatică, dar se formează o mare varietate de metaboliți hidroxilați și metilați, iar aceștia sunt prezenți ca metaboliți liberi și sub formă de conjugați cu glucuronide și sulfați. Rata clearance-ului metabolic al etinilestradiolului este de aproximativ 5 ml/min/kg.

In vitro, etinilestradiolul este un inhibitor reversibil al CYP2C19, CYP1A1 și CYP1A2, precum și un inhibitor al CYP3A4/5, CYP2C8 și CYP2J2, bazat pe mecanism.

### Eliminare

Etinilestradiolul nu se excretă sub formă nemodificată într-o măsură semnificativă. Metaboliții etinilestradiolului sunt excretați la un raport urinar/biliar de 4:6. Timpul de înjumătățire a metabolitului prin excreție este de aproximativ 1 zi. Timpul de înjumătățire prin eliminare este de 20 de ore.

### Condițiile la starea de echilibru

Condițiile la starea de echilibru sunt atinse în a doua jumătate a unui ciclu de tratament și nivelurile plasmatice de etinilestradiol se acumulează cu un factor de aproximativ 1,4 – 2,1.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

La animalele de laborator, efectele drospirenonei și etinilestradiolului au fost limitate la cele asociate cu acțiunile farmacologice recunoscute. În special, studiile de toxicitate reproducătoare au evidențiat efecte embriotoxice și fetotoxice la animalele care sunt considerate ca specifice speciei. La expunerile mai mari decât cele ale utilizatoarelor de Yasmin, efectele asupra diferențierii sexuale au fost observate la fetele de șobolan, dar nu și la maimuțe. Studiile de evaluare a riscului de mediu au arătat că etinilestradiolul și drospirenona au potențialul de a prezenta un risc pentru mediul acvatic (vezi pct. 6.6).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu*

Lactoză monohidrat  
Amidon de porumb  
Amidon de porumb pregelatinizat  
Povidonă K25  
Stearat de magneziu

*Film de acoperire*

Hipromeloză  
Macrogol 6000  
Talc  
Dioxid de titan (E 171)  
Oxid galben de fer (E 172).

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.  
A se păstra în ambalajul original.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutii cu blistere din PVC/Aluminiu

Mărimile de ambalaj:

Cutie cu 1 blister x 21 comprimate  
Cutie cu 3 blistere x 21 comprimate  
Cutie cu 6 blistere x 21 comprimate  
Cutie cu 13 blistere x 21 comprimate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediul înconjurător (vezi pct. 5.3). Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1  
51373 Leverkusen  
Germania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14801/2022/01 – cutie cu 1 blister x 21 comprimate

14801/2022/02 - cutie cu 3 blistere x 21 comprimate  
14801/2022/03 - cutie cu 6 blistere x 21 comprimate  
14801/2022/04 - cutie cu 13 blistere x 21 comprimate

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data reînnoirii autorizației: Noiembrie 2022

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2022