

Information hämtad från FASS

Yasmin® filmdragerad tablett ;
Yasmin® 28 filmdragerad tablett

Texten är baserad på produktresumé: 2007-04-12.

Indikationer

Antikonception

Kontraindikationer

Kombinerade p-piller bör inte användas vid nedanstående tillstånd. Om något av dessa tillstånd uppstår för första gången under användningen av kombinerade p-piller, bör behandlingen upphöra omgående.

- ▶ Venös trombos, pågående eller i anamnesen (djup ventrombos, lungemboli).
- ▶ Arteriell trombos, pågående eller i anamnesen (t ex cerebrovaskulär skada, hjärtinfarkt) eller tidiga tecken på detta (t ex angina pectoris och transitorisk ischemisk attack).
- ▶ Pågående eller tidigare förekomst av cerebrovaskulär sjukdom.
- ▶ Förekomst av en allvarlig riskfaktor eller flera riskfaktorer för arteriell trombos:
 - diabetes mellitus med kärlkomplikationer
 - allvarlig hypertoni
 - allvarlig dyslipoproteinemi
- ▶ Hereditärt eller förvärvat anlag för venös eller arteriell trombos, till exempel APC-resistens, antitrombin-III-brist, protein C-brist, protein S-brist, hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus anticoagulant).
- ▶ Pankreatit eller tidigare förekomst därav, om den associerats med allvarlig hypertriglyceridemi.
- ▶ Pågående eller tidigare allvarlig leversjukdom, så länge leverfunktionsvärdena inte återgått till de normala.
- ▶ Allvarlig njurinsufficiens eller akut njursvikt.
- ▶ Pågående eller tidigare levertumör (godartad eller malign).
- ▶ Kända eller misstänkta könshormon-beroende maligniteter (t ex i genitalier eller bröst).
- ▶ Odiagnostiserad vaginalblödning.
- ▶ Migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen.
- ▶ Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något av hjälpämnen i Yasmin/Yasmin 28 filmdragerade tabletter.

Dosering

Administreringsväg: oral användning

Hur används Yasmin/Yasmin 28?

Tabletterna bör tas vid ungefär samma tid varje dag, vid behov tillsammans med lite vätska, och fortlöpande i den ordning som visas på blisterförpackningen. *Yasmin*: En tablett tas dagligen i 21 dagar. Varje nästkommande förpackning påbörjas efter sju dagars tablettuppehåll, under vilket en bortfallsblödning vanligtvis inträffar. Den börjar vanligen på dag 2-3 efter den sista tabletten och har i vissa fall inte upphört innan nästa blisterförpackning påbörjas. *Yasmin 28*: En tablett tas dagligen i 28 dagar. Varje nästkommande förpackning påbörjas dagen efter man tog sista tabletten på föregående karta. Bortfallsblödningen börjar vanligen på dag 2-3 efter påbörjat intag av placebo-tabletterna (sista raden) och har i vissa fall inte upphört innan nästa förpackning.

Hur man börjar ta Yasmin/Yasmin 28:

Om inte något hormonellt preventivmedel använts under den senaste månaden:

Tablettintaget skall påbörjas på dag 1 i kvinnans naturliga menstruationscykel (d.v.s. den första blödningsdagen).

Vid byte från annat kombinerat p-piller:

Intaget av Yasmin/Yasmin 28 bör påbörjas dagen efter det vanliga tablettuppehållet eller efter intaget av sista placebotabletten på föregående p-pillerkarta.

Vid byte från metod med enbart gestagen (tablett med enbart gestagen, injektion, implantat) eller från en gestagenfrisättande hormonspiral:

Det går att byta när som helst från tablett med enbart gestagen (från ett implantat eller en hormonspiral på dagen för dess avlägsnande, från ett injicerbart preventivmedel vid tidpunkten för nästa injektion) men användande av en barriärmetod under de första 7 dagarna av behandlingen rekommenderas.

Efter abort i första trimestern:

Intaget kan påbörjas med det samma. I detta fall behövs inget ytterligare skydd.

Efter förlossning eller abort i andra trimestern:

Kvinnan bör rådas att påbörja behandlingen mellan dag 21 och 28 efter förlossningen eller aborten i andra trimestern. Om hon börjar intaget senare bör hon rådas att dessutom använda en barriärmetod under de första sju dagarna. Har samlag redan ägt rum bör graviditet uteslutas innan p-pilleranvändningen påbörjas eller så måste kvinnan invänta sin första mens.

För ammande kvinnor, se avsnitt Interaktioner.

Om man har glömt att ta tabletter

Om det har gått *högst 12 timmar* sedan tabletten skulle ha tagits är det preventiva skyddet inte nedsatt. Tabletten bör tas så snart som möjligt och nästa tablett tas sedan vid ordinarie tidpunkt.

Om det har gått *mer än 12 timmar* sedan tabletten skulle ha tagits, kan den preventiva säkerheten vara nedsatt. Följande två grundregler gäller vid glömd tablett:

1. tablettuppehållet får aldrig överskrida 7 dagar
2. 7 dagars oavbrutet tablettintag krävs för att uppnå tillräcklig hämning av hypotalamus-hypofys-ovarie axeln.

I enlighet med detta kan följande råd användas i allmän praxis:

▶ **Vecka 1**

Den senast glömda tabletten skall tas så snart som kvinnan kommer ihåg, även om detta innebär att hon tar två tabletter vid samma tillfälle. Därefter fortsätter hon att ta tabletterna på ordinarie tidpunkt. En barriärmetod som kondom bör användas de närmaste sju dagarna. Har samlag ägt rum under de föregående sju dagarna, bör möjligheten av en graviditet övervägas. Ju fler glömda tabletter och ju närmare de är tablettuppehållet, desto större är risken för graviditet.

▶ **Vecka 2**

Den senast glömda tabletten skall tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tillfälle. Därefter tas tabletterna på ordinarie tidpunkt. Under förutsättning att tabletterna tagits vid rätt tidpunkt de föregående sju dagarna, behövs inget ytterligare skydd. Om mer än 1 tablett är glömd bör kompletterande skydd användas under sju dagar.

▶ **Vecka 3**

Risken för minskad tillförlitlighet är överhängande med tanke på det kommande 7-dagars tablettuppehållet. Genom att justera schemat för tablettintaget, går det emellertid att förhindra att skyddseffekten minskar. Följer man något av följande två alternativ behövs därför inget extra skydd, under förutsättning att alla tabletterna togs på rätt tid under de sju dagarna precis innan den första glömda tabletten. Om så inte är fallet, bör det första alternativet följas och extra skydd bör användas även under de kommande sju dagarna.

1. Den senast glömda tabletten bör tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tidpunkt. Därefter tas tabletterna på ordinarie tidpunkt. Nästa blisterförpackning måste påbörjas så snart den pågående förpackningen har tagit slut, d.v.s. inget tablettuppehåll görs mellan

förpackningarna. Kvinnan kommer troligtvis inte få någon bortfallsblödning förrän den andra förpackningen är slut, men spotting eller genombrottsblödning kan uppträda under dagar då tabletter tas.

2. Kvinnan kan också rådas att avbryta tablettintaget från den aktuella blisterkartan. Därefter skall hon göra ett uppehåll på upp till sju dagar, inklusive de dagar hon glömt tabletter, och därefter fortsätta med nästa förpackning.

Vid glömda tabletter och vid utebliven bortfallsblödning under det första normala tablettuppehållet, bör möjligheten för graviditet beaktas.

Råd vid gastrointestinala sjukdomstillstånd

Vid kraftiga gastrointestinala störningar (t ex kräkningar eller diarré) kan absorptionen vara ofullständig och extra kontraceptivt skydd bör användas. Vid kräkningar inom 3-4 timmar efter tablettintaget, skall en ny tablett (ersättningstablett) tas så snart som möjligt. Den nya tabletten skall om möjligt tas inom 12 timmar från den vanliga tiden för tablettintag. Om mer än 12 timmar passerat gäller de råd vid glömda tabletter som ges i avsnitt "Dosering" "Om man har glömt att ta tabletter". Om kvinnan inte vill ändra sitt normala schema för intag av tabletter, måste de extra tabletterna tas från en annan blisterkarta.

Att förskjuta menstruationen

För att förskjuta menstruationen bör kvinnan fortsätta med nästa blisterkarta utan att göra något tablettuppehåll (Yasmin) /utan att ta placebotabletterna (Yasmin 28).. Förskjutningen kan pågå fram till att den andra förpackningen är slut. Under förskjutningen kan genombrottsblödning eller spotting uppträda. Normalt intag av återupptas sedan efter det vanliga uppehållet på sju dagar (Yasmin) /efter dagarna med placebotabletter (Yasmin 28). För att ändra blödningsdag till en annan veckodag än den vanliga, kan den kommande tablettfria perioden förkortas med önskat antal dagar. Ju kortare uppehåll, desto större risk att bortfallsblödningen uteblir och att kvinnan får en genombrottsblödning och spotting under intag från efterföljande karta (på samma sätt som vid förskjutning av menstruationen).

Varningar och försiktighet

Varningar

Om något av nedanstående tillstånd/riskfaktorer föreligger, bör fördelarna med användningen av kombinerade p-piller vägas mot de eventuella riskerna i varje enskilt fall och diskuteras med kvinnan innan hon beslutar sig för att ta läkemedlet. Om något av dessa tillstånd eller riskfaktorer förvärras eller uppträder för första gången, skall kvinnan ta kontakt med sin läkare/barnmorska. Läkare/barnmorska skall då besluta om användningen av kombinerade p-piller skall avbrytas.

Cirkulationsrubbningar

Epidemiologiska studier har visat att incidensen av VTE för användare av kombinerade p-piller med lågt innehåll av östrogen (<50 µg ethinylestradiol) (inklusive Yasmin/Yasmin 28) ligger mellan 20 och 40 fall per 100000 kvinnoår, men risken varierar beroende på typ av gestagen. Detta kan jämföras med 5 till 10 fall per 100000 kvinnoår för icke användare.

Användning av kombinerade p-piller innebär en ökad risk för venös tromboembolism (VTE) jämfört med icke-användning. Den ökade risken för VTE är störst bland förstagångsanvändare av kombinerade p-piller under det första året. Risken för att drabbas av VTE under graviditet, vilken beräknas vara 60 fall per 100 000 graviditeter. VTE är dödlig i 1-2% av fallen.

Epidemiologiska studier har också visat på ett samband mellan användningen av kombinerade p-piller och en ökad risk för arteriella (hjärtinfarkt, transitorisk ischemisk attack) trombosor.

I ytterst få fall har trombos rapporterats förekomma i andra blodkärl hos p-pilleranvändare, till exempel i hepatiska, mesenteriska, renala, cerebrala eller retinala vener och artärer. Det råder inte consensus om huruvida förekomsten av dessa har något samband med användningen av hormonella preventivmedel.

Symtom på venös eller arteriell trombos/tromboembolisk sjukdom eller på cerebrovaskulär sjukdom kan inkludera:

- ovanlig, ensidig bensmärta och/eller svullnad
- plötslig svår smärta i bröstet med eller utan utstrålning i vänster arm
- plötslig andnöd

- plötsliga hostattacker
- ovanlig, kraftig, långvarig huvudvärk
- plötsligt partiellt eller fullständigt synbortfall
- dubbelseende
- sluddrigt tal eller afasi
- yrsel
- kollaps med eller utan fokal kramp
- matthet eller en mycket uttalad domning som plötsligt uppträder i ena kroppshalvan eller en del av kroppen
- motoriska störningar
- akut buk

Risken för venösa tromboemboliska komplikationer hos användare av kombinerade p-piller ökar med:

- stigande ålder
- positiv familjeanamnes (venös tromboemboli hos syskon eller förälder i relativt unga år). Vid misstanke om hereditär predisposition, bör kvinnan remitteras till specialist för konsultation innan beslut fattas om p-pilleranvändning
- långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp, kirurgiska ingrepp i benen eller större trauma. I dessa fall är det tillrådligt att sätta ut p-pilleranvändningen (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och inte återuppta den förrän två veckor efter fullständig remobilisering. Antitrombosbehandling bör övervägas om man inte satt ut p-pilleranvändningen i förväg
- uttalad fetma (BMI över 30 kg/m²)
- det råder ej konsensus om den eventuella roll som åderbräck och ytlig tromboflebit har för utveckling av venös trombos

Risken för arteriella tromboemboliska komplikationer eller cerebrovaskulär sjukdom hos användare av kombinerade p-piller ökar med:

- stigande ålder
- rökning (kvinnor över 35 år bör avrådas från att röka om de vill använda kombinerade p-piller)
- dyslipoproteinemi
- hypertoni
- migrän
- uttalad fetma (BMI över 30 kg/m²)
- positiv familjeanamnes (arteriell tromboembolism hos syskon eller förälder i relativt unga år). Vid misstanke om hereditär predisposition, bör kvinnan remitteras till specialist för konsultation innan beslut fattas om p-pilleranvändning.
- hjärtklaffsjukdom
- förmaksflimmer

Förekomst av en allvarlig riskfaktor eller flera riskfaktorer för venös respektive arteriell sjukdom kan också utgöra en kontraindikation. Möjligheten av antikoagulationsterapi bör också beaktas. Användare av kombinerade p-piller bör särskilt uppmanas att kontakta sin läkare/barnmorska vid möjliga symtom på trombos. Vid misstanke om eller bekräftad trombos, bör p-pilleranvändningen avbrytas. Adekvat alternativ preventivmedelsmetod bör initieras med tanke på teratogeniciteten i antikoagulationsterapi (kumariner).

Den ökade risken för tromboembolism i puerperiet måste övervägas (se avsnitt Gravitet och amning).

Andra medicinska tillstånd som har associerats med kärilkomplikationer inkluderar diabetes mellitus, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom och kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) samt sickle cell sjukdom. En ökad frekvens eller svårighetsgrad av migrän vid användning av kombinerade p-piller (som kan vara ett tidigt tecken på en cerebrovaskulär incident) kan vara skäl för att omedelbart avbryta användningen av kombinerade p-piller.

Tumörer

En ökad risk för cervixcancer hos kvinnor som använt kombinerade p-piller under lång tid (>5 år) har rapporterats i vissa epidemiologiska studier, men fortsatt oenighet råder om i vilken omfattning detta kan vara resultat av ett sexuellt beteende och andra faktorer såsom humant papillomavirus (HPV).

En metaanalys från 54 epidemiologiska studier visade på en något ökad relativ risk (RR =

1,24) att få bröstcancer diagnostiserad hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. Den ökade risken försvinner gradvis under loppet av tio år efter avslutad användning. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 års ålder är den ökade risken för bröstcancerdiagnos hos användare och före detta användare av kombinerade p-piller liten i jämförelse med den generella risken för bröstcancer. Dessa studier visar inte på något kausalt samband. Det observerade mönstret för ökad risk kan bero på att bröstcancer diagnostiseras tidigare hos kvinnor som använder kombinerade p-piller, de biologiska effekterna av kombinerade p-piller eller av en kombination av dessa. Bröstcancer som diagnostiseras hos de som någon gång använt p-piller tenderar att vara mindre kliniskt avancerade jämfört med cancer hos de som aldrig använt p-piller.

I sällsynta fall har godartade levertumörer, och ännu mer sällan, maligna levertumörer rapporterats hos användare av kombinerade p-piller. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intra-abdominella blödningar. Levertumör bör övervägas som differentialdiagnos när svår smärta i övre delen av buken, leverförstoring eller tecken på intra-abdominell blödning uppträder hos kvinnor som använder kombinerade p-piller.

Övriga tillstånd

Gestagenkomponenten i Yasmin/Yasmin 28 är en aldosteronantagonist som har kaliumsparande egenskaper. I de flesta fall förväntas ingen ökning av kaliumnivåerna. I en klinisk studie sågs dock en liten men inte signifikant ökning av serumkaliumnivåerna under behandling med drospirenon, hos patienter med lätt eller måttlig njurfunktionsnedsättning och samtidig användning av kaliumsparande läkemedel. Kontroll av serumkalium rekommenderas därför under den första behandlingscykeln hos patienter med njurinsufficiens och där serumkalium före behandling ligger i övre delen av referensområdet, särskilt vid samtidig användning av kaliumsparande läkemedel. Se även avsnitt Interaktioner.

Kvinnor med hypertriglyceridemi eller sådan i familjeanamnesen kan ha en förhöjd risk för pankreatit vid användning av kombinerade p-piller.

Även om små höjningar av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder kombinerade p-piller, är kliniskt relevanta höjningar sällsynta. Endast i dessa sällsynta fall finns skäl för att omedelbart avbryta användningen av kombinerade p-piller. Stiger blodtrycksvärden konstant eller en kliniskt signifikant blodtrycksökning inte svarar tillräckligt på blodtryckssänkande behandling hos kvinnor som redan har hypertoni, måste det kombinerade p-pillret sättas ut. När så anses lämpligt kan användningen av ett kombinerat p-piller återupptas om normala blodtrycksvärden uppnås med blodtryckssänkande terapi. Följande tillstånd har rapporterats förekomma eller förvärras både i samband med graviditet och användning av kombinerade p-piller, men det finns inte övertygande bevis för ett samband med användning av kombinerade p-piller: gulsot och/eller klåda relaterad till kolestas, gallsten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis, otosklerosrelaterad hörselnedsättning.

Hos kvinnor med ärftlighet för angioödem kan exogena östrogener inducera eller förvärra symtom på angioödem.

Akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen kan göra det nödvändigt att sätta ut behandlingen av kombinerade p-piller tills värdena för leverfunktionen återgår till de normala. Recidiv av kolestatisk gulsot och/eller kolestasrelaterad klåda som tidigare uppträtt under en graviditet eller under tidigare användning av könshormoner gör det nödvändigt att avbryta användningen av kombinerade p-piller.

Även om kombinerade p-piller kan påverka den perifera insulinresistansen och glukostoleransen, finns det inga bevis för att det är nödvändigt att ändra doseringen hos diabetiker som använder kombinerade p-pilleri lågdos (innehåller <0,05 mg etinylestradiol). Kvinnor som har diabetes bör dock stå under noggrann läkarkontroll, speciellt under den första tiden med kombinerade p-piller.

Försämring av endogen depression, epilepsi, Crohns sjukdom samt ulcerativ kolit har rapporterats under användning av kombinerade p-piller.

Ibland kan kloasma förekomma, särskilt hos kvinnor som haft kloasma under tidigare graviditet. Kvinnor med benägenhet för kloasma bör undvika solexponering eller exponering för ultraviolett ljus under användning av kombinerade p-piller.

Detta läkemedel innehåller 46 mg laktos per tablett. Patienter med sällsynta ärftliga sjukdomar som galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption och som går på en laktosfri diet bör ta hänsyn till denna laktosmängd.

Medicinsk undersökning/konsultation

Innan behandling med Yasmin/Yasmin 28 påbörjas eller återinsätts bör en fullständig anamnes upptas (inklusive familjeanamnes) och graviditet skall uteslutas. Blodtrycket bör mätas och en allmän undersökning bör utföras med tanke på kontraindikationerna (se avsnitt Kontraindikationer) och varningarna (se avsnitt Varningar och försiktighet). Kvinnan bör också uppmanas att noga läsa igenom bipacksedeln och följa de råd som ges i denna. Hur ofta kvinnan bör komma för kontroll och vilka slags undersökningar som bör utföras avgörs utifrån etablerad praxis och anpassas för den enskilda kvinnan. Kvinnan bör upplysas om att orala preventivmedel inte skyddar mot HIV-infektioner (AIDS) eller andra sexuellt överförbara sjukdomar.

Minskad effekt

Säkerheten hos kombinerade p-piller kan försämrats t ex vid glömd tablett (se avsnitt Dosering), vid gastrointestinal störning (se avsnitt Dosering) eller vid samtidig användning av andra läkemedel (se avsnitt Interaktioner).

Försämrad cykelkontroll

Oregelbundna blödningar (spotting eller genombrottsblödning) kan förekomma med alla kombinerade p-piller, särskilt under de första månadernas användning och en tillvänjningsperiod på ca tre cykler behövs innan en utvärdering kan göras.

Kvarstår de oregelbundna blödningarna eller om de uppträder efter tidigare regelbundna cykler, bör icke-hormonella orsaker övervägas och malignitet eller graviditet uteslutas.

Abrasio kan också bli aktuellt.

Hos vissa kvinnor kan bortfallsblödningen utebli under tablettuppehållet. Om p-pillret har tagits enligt anvisningarna i avsnitt Dosering, är kvinnan sannolikt inte gravid. Har p-pillret däremot inte tagits enligt anvisningarna före den första uteblivna bortfallsblödningen eller om två bortfallsblödningar uteblivit, måste graviditet uteslutas innan kvinnan fortsätter använda kombinerade p-piller.

Interaktioner

Observera: Nedanstående information om samtidig användning av andra läkemedel bör konsulteras för att identifiera möjliga interaktioner.

Andra läkemedels påverkan på Yasmin/Yasmin 28

Interaktioner mellan orala antikonceptionsmedel och andra läkemedel kan leda till genombrottsblödning och/eller nedsatt kontraceptiv effekt. Följande interaktioner har rapporterats i litteraturen.

Detta har fastställts för hydantoiner, barbiturater, primidon, karbamazepin och rifampicin, och tros även gälla för oxkarbazepin, topiramid, felbamid, ritonavir, griseofulvin och örtextrakt av Johannesört (*hypericum perforatum*).

Mekanismen för denna interaktion verkar vara baserad på de leverenzyminducerande egenskaperna hos dessa läkemedel. Maximal enzyminduktion uppträder i allmänhet inte förrän efter 2-3 veckor men kan därefter kvarstå i åtminstone 4 veckor efter avslutad behandling.

Utebliven preventiv effekt har också rapporterats i samband med samtidig antibiotika-behandling, till exempel med ampicillin och tetracykliner. Mekanismen bakom denna effekt är inte klarlagd.

Kvinnor på korttidsbehandling (upp till en vecka) med någon av de ovan nämnda läkemedelstyperna eller substanserna bör temporärt använda en barriärmetod förutom det kombinerade p-pillret, dvs under den tid som ett interagerande läkemedel används och i sju dagar efter avslutad behandling.

För kvinnor som tar rifampicin bör utöver kombinerat p-piller en barriärmetod användas under behandlingen och i 28 dagar efter avslutad behandling. Om behandlingen med det interagerande läkemedlet pågår längre än antalet tabletter i blisterkartan med p-piller, bör nästa p-pillerkarta påbörjas utan det ordinarie tablettuppehållet.

Till kvinnor som ständigt använder leverenzyminducerande läkemedel rekommenderas en annan pålitlig icke-hormonell preventivmetod.

Drospirenons huvudmetaboliter i human plasma bildas utan inblandning av cytokrom P450-systemet. Det är därför osannolikt att inhibitorer av detta enzymssystem skulle påverka drospirenon-metabolismen.

Yasmins/Yasmin 28 inverkan på andra läkemedel

P-piller kan påverka metabolismen av vissa andra läkemedel. Därmed kan koncentrationerna i plasma och vävnader antingen öka (t ex ciklosporin) eller minska (t ex lamotrigin).

Baserat på inhibitionsstudier *in vitro* och interaktionsstudier *in vivo* på kvinnliga försökspersoner där omeprazol, simvastatin och midazolam användes som markörer, är det inte troligt att drospirenon i dosen 3 mg interagerar med metabolismen av andra läkemedel.

Övriga interaktioner

Serumkalium påverkas inte signifikant vid samtidig behandling med drospirenon och ACE-hämmare eller NSAID hos patienter utan njurinsufficiens. Samtidig behandling med Yasmin/Yasmin 28 och aldosteronantagonister eller kaliumsparande diuretika har dock inte studerats. I dessa fall bör serumkalium kontrolleras under den första behandlingscykeln. Se även avsnitt Varningar och försiktighet.

Laboratorietester

Användningen av steroider för antikonception kan påverka resultaten av vissa laborietest, inklusive biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktioner, plasmanivåer för (bärrar-) proteiner, till exempel kortikosteroidbindande globulin och lipid-lipoprotein-fraktioner, parametrar för kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger vanligtvis inom normala laborietvärden. Genom sin svagt anti-mineralkortikoida aktivitet medför drospirenon en ökad aktivitet hos plasmarenin och plasmaaldosteron.

Graviditet

Kategori B: 3.

Yasmin/Yasmin 28 skall inte användas under graviditet.

Om graviditet inträffar under användning av Yasmin/Yasmin 28 skall behandlingen omedelbart avslutas.

Epidemiologiska studier har inte visat på en förhöjd risk för medfödda missbildningar hos barn födda av kvinnor som använde kombinerade p-piller före graviditet, eller på fosterskadande effekter när kombinerade p-piller oavsiktligt användes under graviditeten.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Baserat på djurdata kan oönskade hormonella effekter av de aktiva substanserna inte uteslutas. Risken för människa bedöms som liten grundat på erfarenhet av användning av kombinerade p-piller under graviditet.

Tillgängliga data från användning av Yasmin/Yasmin 28 under graviditet är för begränsade för att några slutsatser skall kunna göras avseende eventuellt negativa effekter av Yasmin/Yasmin 28 på graviditet eller på fostrets eller den nyföddas hälsa. Tillförlitliga epidemiologiska data från behandling av gravida kvinnor med Yasmin/Yasmin 28 saknas.

Amning

Grupp II.

Amningen kan påverkas av kombinerade p-piller eftersom dessa kan reducera mängden och ändra sammansättningen på mjölken. Därför bör användning av kombinerade p-piller vanligtvis inte rekommenderas förrän kvinnan slutat amma. Små mängder av hormonerna och/eller deras metaboliter kan utsöndras i bröstmjölken vid användning av kombinerade p-piller. Dessa mängder kan påverka barnet.

Trafik

Inga studier har utförts avseende eventuella effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Inga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har observerats hos användare av kombinerade p-piller.

Biverkningar

För allvarliga biverkningar hos användare av kombinerade p-piller, se avsnitt Varningar och försiktighet.

Följande biverkningar har rapporterats vid användning av Yasmin/Yasmin 28:

Organsystem	Frekvens av biverkningar		
	Vanliga >1/100	Mindre vanliga <1/100, >1/1000	Sällsynta <1/1000
Immunsystemet			astma
Endokrina systemet	menstruations-rubbningar, mellanblödningar, ömmande bröst		vätskande bröst
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk, nedstämdhet	förändringar i libido	
Öron och balansorgan			hypakusi
Blodkärl	migrän	högt blodtryck, lågt blodtryck	tromboembolism
Mag-tarmkanalen	illamående	kräkningar	
Hud och subkutan vävnad		akne, eksem, klåda	
Reproduktionsorgan och bröst	leukorré, vaginal candidiasis	vaginit	
Allmänna symtom		vätskeretention, förändringar i kroppsvikten	

Följande biverkningar har rapporterats hos användare av kombinerade p-piller, se text under avsnitt Varningar och försiktighet:

venösa tromboemboliska sjukdomar

arteriella tromboemboliska sjukdomar

högt blodtryck

levertumörer

förekomst eller försämring av tillstånd där ett samband med användning av kombinerade p-piller inte är säkerställt: Crohns sjukdom, ulcerativ kolit, epilepsi, migrän, endometriosis, uterint myom, porfyri, systemisk lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhams chorea, hemolytisk uremiskt syndrom, kolestasisk gulsot
kloasma

akut eller kroniskt nedsatt leverfunktion kan göra det nödvändigt att avbryta behandlingen med kombinerade p-piller tills värdena i leverfunktionstester åter är normala

hos kvinnor med ärftlighet för angioödem kan exogena östrogener inducera eller förvärra symtom på angioödem

Frekvensen av diagnosticerad bröstcancer är något ökad bland användare av kombinerade p-piller. Eftersom bröstcancer är sällsynt hos kvinnor under 40 år är denna ökning av antalet fall liten jämfört med den totala risken att drabbas av bröstcancer. Sambandet med användning av kombinerade p-piller är okänt. För ytterligare information, se avsnitten Kontraindikationer samt Varningar och försiktighet.

Överdoser

Det finns hittills inga erfarenheter från överdosering med Yasmin/Yasmin 28. Baserat på allmänna erfarenheter av orala kombinations p-piller, är de symtom som kan tänkas uppträda i detta fall: illamående, kräkningar samt, hos unga flickor, lätt vaginalblödning. Det finns ingen antidot och behandling bör vara symptomatisk.

Farmakodynamik

Den preventiva effekten av Yasmin/Yasmin 28 baseras på ett samspel av olika faktorer, av vilka de viktigaste är ovalutionshämmning och förändringarna i endometriet.

Yasmin/Yasmin 28 är ett oralt kombinerat preventivmedel innehållande etinylestradiol och gestagenet drospirenon. Vid terapeutisk dosering har drospirenon också antiandrogena och svagt antimineralkortikoida egenskaper, men inga östrogenera, glukokortikoida eller antitumoröstra egenskaper. Detta ger drospirenon en farmakologisk profil som i mycket liknar det naturliga hormonet progesteron.

Resultat från kliniska studier tyder på att Yasmin/Yasmin 28 har en svagt antimineralkortikoid effekt.

Användning av högdoserade kombinerade p-piller (50 mikrog etinylestradiol) minskar risken för endometrie- och ovariecancer. Om detta även gäller för lågdoserade kombinerade p-piller är ännu inte bekräftat.

Farmakokinetik

Drospirenon

Absorption

Oralt administrerad drospirenon absorberas snabbt och nästan fullständigt. Efter en engångsdos uppnås maximala serumkoncentrationer av aktiv substans på ca 38 ng/ml efter ca 1-2 timmar. Biotillgängligheten är mellan 76 och 85%.

Biotillgängligheten av drospirenon påverkas ej av samtidigt födointag

Distribution

Efter oral tillförsel minskar drospirenonnivåerna i serum med en terminal halveringstid på 31 timmar. Drospirenon binds till serumalbumin och binder varken till SHBG (sex hormone binding globulin) eller CBG (corticoid binding globulin). Endast 3 - 5% av de totala koncentrationerna i serum utgörs av fritt drospirenon. Den etinylestradiolinducerade ökningen av SHBG påverkar inte bindningen av drospirenon till serumprotein. Den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen för drospirenon är $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolism

Efter oral tillförsel genomgår drospirenon en betydande metabolism. De huvudsakliga metaboliterna i plasma är syraformen av drospirenon, bildad genom öppning av laktoringen och 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfat. Båda metaboliterna bildas utan inblandning av P450-systemet. Drospirenon metaboliseras i mindre omfattning via cytokrom P450 3A4 och har demonstrerat en kapacitet att hämma detta enzym samt cytokrom P450 1A1, cytokrom P450 2C9 och cytokrom P450 2C19 *in vitro*.

Eliminering

Clearance för drospirenon i serum är $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Endast spårmängder av drospirenon utsöndras i oförändrad form. Metaboliterna av drospirenon utsöndras i feces och urinen i förhållandet ca 1,2 till 1,4. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliter via urin och feces är ca 40 timmar.

Steady state

Under behandlingscykeln uppnås de maximala jämviktskoncentrationerna för drospirenon i serum på ca 70 ng/ml efter ca 8 dagars behandling. Nivåerna av drospirenon i serum ackumulerades med en faktor på ca 3 till följd av förhållandet mellan terminal halveringstid och doseringsintervall.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Vid steady-state av drospirenonbehandlingen var serumdrospirenon-nivåerna hos gruppen med lätt njursvikt (creatininclearance CL_{cr}, 50-80 ml/min) jämförbara med nivåerna hos gruppen med normal njurfunktion. Drospirenonnivåerna i serum var i medeltal 37% högre hos kvinnor med måttlig njursvikt (CL_{cr}, 30-50 ml/min) jämfört kvinnor med normal njurfunktion. Drospirenonbehandlingen tolererades även väl av kvinnor med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Drospirenonbehandlingen visade inte några kliniskt signifikanta effekter på kaliumhalterna i serum.

Nedsatt leverfunktion

I en singeldosstudie minskade oralt clearance (CL/F) med ca 50% hos frivilliga med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med de med normal leverfunktion. Den observerade minskningen av drospirenonclearance hos frivilliga med måttlig leverinsufficiens innebar inte någon märkbar skillnad i serumkoncentrationen av kalium. Man har heller inte sett någon ökning i serumkoncentrationen av kalium över den normala gränsen hos patienter med diabetes eller patienter som samtidigt behandlades med spironolakton (två faktorer som gör en patient predisponerad för hyperkalemi). Slutsatsen är att drospirenon tolereras väl av patienter med lätt till måttlig leverinsufficiens (Child-Pugh B).

Etniska grupper

Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik mellan japanska och kaukasiska kvinnor har observerats för drospirenon och etinylestradiol.

Etinylestradiol

Absorption

Etinylestradiol absorberas snabbt och fullständigt efter oralt intag. Efter ett intag av 30 mikrogram uppnås maximal plasmakoncentration 100 pg/ml efter 1-2 timmar. Etinylestradiol genomgår en betydande första passage effekt med stora inter-individuella skillnader. Den absoluta biotillgängligheten är ca 45%.

Distribution

Den skenbaradistributionsvolymen för etinylestradiol är 5 l/kg och bindningen till plasmaproteiner är ca 98%. Etinylestradiol inducerar syntesen av SHBG och CBG i levern. Vid behandling med 30 mikrog etinylestradiol ökar plasmakoncentrationen SHBG från 70 till ca 350 nmol/l.

Etinylöstradiol utsöndras i små mängder i bröstmjöl (0,02% av dosen).

Metabolism

Etinylestradiol metaboliseras fullständigt (metabolisk plasma clearance 5 ml/min/kg).

Eliminering

Etinylestradiol utsöndras inte i oförändrad form i någon större omfattning. Metaboliterna av etinylestradiol utsöndras i urin och galla i förhållandet 4:6. Halveringstiden för utsöndringen är ca 1 dag. Elimineringshalveringstiden är 20 timmar.

Steady state

Jämvikt uppnås under andra hälften av en behandlingscykel och serumnivåerna för etinylestradiol ackumuleras med en faktor av ca 1,4 till 2,1.

Prekliniska uppgifter

Effekterna av drospirenon och etinylestradiol hos laboratoriedjur begränsade sig till de som har samband med känd farmakologisk verkan. Reproduktionstoxikologiska studier visade på embryo- och fostertoxicitet hos djur vilka anses artspecifika. Vid exponering för halter av drospirenon, vilka överstiger de som uppnås av Yasmin-användare, observerades effekter på differentiering av fortplantningsorganen hos råtta men inte hos apa.

Innehåll

Yasmin: Varje tablett innehåller 3 mg drospirenon och 0,030 mg etinylestradiol. Laktosmonohydrat, majsstärkelse, pregelatiniserad majsstärkelse, povidon K25, magnesiumstearat, hypromellos, makrogol 6000, talk, titandioxid (E 171), järnoxidpigment, gult (E 172).

Yasmin 28: Varje tablett innehåller 3 mg drospirenon och 0,030 mg etinylestradiol. Laktosmonohydrat, majsstärkelse, pregelatiniserad majsstärkelse, povidon K25, magnesiumstearat, hypromellos, makrogol 6000, talk, titandioxid (E 171), järnoxidpigment, gult (E 172).

Placebotabletter: Laktosmonohydrat, majsstärkelse, povidon K25, magnesiumstearat, hypromellos, talk, titandioxid (E 171)

Miljöpåverkan

Etinylestradiol

Miljörisk: Användning av etinylestradiol har bedömts medföra medelhög risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Substansen är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Substansen har potential att lagras i vattenlevande organismer.

Metod	Resultat [$\mu\text{g/L}$]	Referens
Grönalg <i>Desmodesmus subspicatus</i> (OECD 201)	130 ($E_bC_{50}/72$ timmar), biomassa; < 100 (NOEC/72 timmar), biomassa	Scherings rapport A12518
Vattenloppa <i>Daphnia magna</i> (US FDA, TAD 4.06)	6400 ($EC_{50}/48$ timmar)	Scherings rapport AG47
Vattenloppa <i>Daphnia magna</i> (US FDA, TAD 4.09)	≥ 387 (NOEC/21 dagar) reproduktion, dödlighet	Scherings rapport AG95
Regnbågsforell <i>Onkorhynchus mykiss</i> (US FDA, TAD 4.11)	1600 ($LC_{50}/96$ timmar)	Scherings rapport A987
Fisk: <i>Pimephales promelas</i>	0,001 (NOEC/300 dagar, 2 generationer) utveckling, sexuell	Scherings rapport AD42/Laenge et

Metod	Resultat [$\mu\text{g/L}$]	Referens
(US EPA FIFRA, Subd. E, 72-5)	utveckling, reproduktion	al., 2001
Fisk: <i>Oryzias latipes</i>	0,01 (NOEC/100 dagar, livscykel) utveckling, sexuell utveckling	Metcalf et al., 2001
Fisk: <i>Oryzias latipes</i>	0,001 (NOEC/60 dagar, partiell livscykel) sexuell utveckling, ägg- (rom) produktion	Scholz och Gutzeit, 2000
Fisk: <i>Cyprinodon variegatus</i>	0,020 (NOEC/59 dagar, partiell livscykel) ägg- (rom) produktion, kläckningsframgång hos avkommans rom	Zilloux et al., 2001

Hantering, hållbarhet och förvaring

Inga särskilda anvisningar.

3 år.

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen.

Förpackningar

YASMIN®

Filmdragerad tablett (ljusgul, rund tablett med konvex yta, märkt DO inom en liksidig sexhörning)

3 x 21 tablett(er) blister

13 x 21 tablett(er) blister

YASMIN® 28

Filmdragerad tablett (ljusgul, rund tablett med konvex yta, märkt DO inom en liksidig sexhörning samt hormonfri tablett som är vit, rund med konvex yta, märkta DP inom en liksidig sexhörning)

3 x 28 tablett(er) blister

13 x 28 tablett(er) blister