

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Yasminelle 0,02 mg / 3 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää etinyyliestradiolibeetadeksiklatraattia vastaten 0,02 mg etinyyliestradiolia ja 3 mg drospirenonia.

Apuaineet: Laktoosi 46 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

*Valmisteen kuvaus:* Vaaleanpunainen, pyöreä, kupera tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”DS” tasasivuisen kuusikulmion sisällä.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Antoreitti: suun kautta

#### Miten Yasminelle-tabletteja käytetään

Tabletit otetaan läpipainopakkaukseen merkityssä järjestyksessä joka päivä suunnilleen samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kanssa. Tabletteja otetaan yksi päivässä 21 perättäisen päivän ajan. Ennen uuden pakkauksen aloittamista pidetään tablettien ottamisessa 7 päivän tauko, jonka aikana tulee yleensä tyhjennysvuoto. Vuoto alkaa tavallisesti 2–3 päivän kuluttua viimeisen tabletin ottamisesta eikä välttämättä ole päättynyt ennen seuraavan pakkauksen aloittamista.

#### Miten Yasminelle-tablettien käyttö aloitetaan

- Ei aiempaa hormonaalista ehkäisyä (edeltäneen kuukauden aikana)

Tablettien käyttö aloitetaan luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (= ensimmäinen vuotopäivä).

- Vaihto Yasminelle-valmisteeseen hormonaalisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytabletti, ehkäisyrengas tai ehkäisyalaastari)

Yasminelle-tablettien käyttö aloitetaan mieluiten aiemman yhdistelmäehkäisyvalmisteen viimeisen vaikuttavia aineita sisältävän tabletin ottamista seuraavana päivänä, mutta viimeistään seuraavana päivänä aiemman yhdistelmävalmisteen tavanomaisen tablettitauon tai lumetablettijakson jälkeen. Jos käytössä on ollut ehkäisyrengas tai ehkäisyalaastari, voidaan Yasminelle-tablettien käyttö aloittaa samana päivänä kuin valmiste poistetaan, mutta viimeistään silloin, kun uusi ehkäisyrengas tai ehkäisyalaastari olisi pitänyt laittaa.

- Vaihto Yasminelle-valmisteeseen pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (ehkäisytabletti (minipilleri), injektio, implantaatti) tai progestiinia vapauttavasta kohdunsisäisestä ehkäisimestä

Minipilleristä voidaan siirtyä käyttämään Yasminelle-tabletteja koska tahansa (implantaatista ja kohdunsisäisestä ehkäisimestä niiden poistopäivänä, injektioista seuraavana suunniteltuna injektiopäivänä). Kaikissa näissä tapauksissa tulee käyttää lisäehkäisyä jotain estemenetelmää 7 ensimmäisen tablettipäivän ajan.

- Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

Tablettien käyttö voidaan aloittaa heti. Muita ehkäisy menetelmiä ei tällöin tarvita.

- Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

Tablettien käyttö aloitetaan 21–28 vuorokautta synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen. Jos tablettien käyttö aloitetaan myöhemmin, tulee 7 ensimmäisen tablettipäivän aikana käyttää lisäksi jotain estemenetelmää. Jos nainen on jo ollut yhdynnässä, raskaus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön varsinaista aloittamista tai odotettava seuraavien kuukautisten alkamista.

Imetys, ks. kohta 4.6.

### Tabletin unohtaminen

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **alle 12 tuntia**, valmisteen ehkäisyteho ei ole heikentynyt. Unohtunut tabletti tulee ottaa heti muistettaessa ja seuraavat tabletit tavanomaiseen aikaan.

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **yli 12 tuntia**, valmisteen ehkäisyteho voi olla heikentynyt. Seuraavat kaksi perussääntöä pätevät tapauksissa, joissa tablettien ottaminen on unohtunut:

1. Tablettien ottamista ei tule koskaan keskeyttää yli 7 päivän ajaksi.
2. Hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akselin riittävä suppressio edellyttää tablettien ottamista yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan.

Yllä olevan perusteella voidaan antaa seuraavat käytännön ohjeet:

- 1. tablettiviikko

Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan. Lisäksi seuraavien 7 päivän ajan tulee käyttää jotain estemenetelmää, kuten kondomia. Jos nainen on ollut yhdynnässä tabletin unohtamista edeltävien 7 päivän aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon. Raskauden mahdollisuus on sitä suurempi, mitä useampi tabletti on unohtunut ja mitä lähempänä säännöllistä tablettitaukoa unohtuneet tabletit ovat.

- 2. tablettiviikko

Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan. Jos tabletteja on otettu säännöllisesti ohjeen mukaan 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia, lisäehkäisyä ei tarvita. Jos nainen on unohtanut useampia tabletteja, häntä on neuvottava käyttämään lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

- 3. tablettiviikko

Ehkäisyteho on uhattuna koska 7 päivän tablettitauko on lähellä. Ehkäisytehon heikkeneminen voidaan kuitenkin estää muuttamalla tablettien ottoaikataulua joko alla olevan ohjeen 1 tai ohjeen 2 mukaisesti. Toimittaessa ohjeen 1 tai ohjeen 2 mukaan lisäehkäisyä ei tarvita, jos tabletteja on otettu oikein 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia.

Jos tabletteja ei ole otettu oikein, tulee toimia ohjeen 1 mukaan ja käyttää lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

1. Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan. Seuraava läpipainopakkaus aloitetaan heti, kun käytössä olevan läpipainopakkauksen tabletit loppuvat, niin että tablettien

ottamisen väliin ei jää taukoa. Tyhjennysvuoto jää todennäköisesti tulematta ennen uuden pakkauksen loppumista, mutta tablettien käytön aikana voi esiintyä tiputtelu- tai läpäisyvuotoa.

2. Tablettien ottaminen käytössä olleesta läpipainopakkauksesta voidaan myös keskeyttää ja aloittaa 7 päivän tablettitauko. Taukoon luetaan mukaan ne päivät, jolloin tabletit on unohdettu ottaa. Tablettien ottaminen aloitetaan uudesta läpipainopakkauksesta 7 päivän tauon jälkeen.

Jos useampi tabletti on jäänyt ottamatta eikä tyhjennysvuotoa tule ensimmäisen normaalin tablettitauon aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon.

### **Ohjeet ruoansulatuskanavan häiriöiden yhteydessä**

Vaikeiden ruoansulatuskanavan häiriöiden (esim. oksentelu tai ripuli) yhteydessä vaikuttavien aineiden imeytyminen saattaa olla epätäydellistä ja tällöin tulee käyttää lisäehkäisyä. Jos oksentelua esiintyy 3–4 tunnin sisällä tabletin ottamisesta, tulee uusi (korvaava) tabletti ottaa mahdollisimman pian. Uusi tabletti tulee ottaa kuitenkin viimeistään 12 tunnin kuluessa normaalista tabletinottoajasta, mikäli mahdollista. Jos aikaa uuden tabletin ottamiseen kuluu enemmän kuin 12 tuntia, sovelletaan tablettien unohtamista koskevia ohjeita (kohta 4.2 ”Tabletin unohtaminen”). Jos nainen ei halua muuttaa tablettien normaalia käyttöaikatauluaan, hänen on otettava ylimääräinen tabletti (tabletit) toisesta läpipainopakkauksesta.

### **Kuukautisten siirtäminen**

Kuukautisia voidaan siirtää aloittamalla uusi läpipainopakkaus heti edellisen loputtua ilman taukoa. Kuukautisia voidaan siirtää niin pitkälle kuin halutaan, toisen pakkauksen loppumiseen asti. Tänä aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. Yasminelle-tablettien säännöllinen käyttö aloitetaan uudestaan tavanomaisen 7 päivän tablettitauon jälkeen.

Jos nainen haluaa muuttaa kuukautisten alkamispäivän nykyisestä joksikin toiseksi viikonpäiväksi, häntä voidaan neuvoa lyhentämään seuraavaa tablettitaukoa niin monella päivällä kuin hän haluaa. Mitä lyhyempi tauko on, sitä suurempi on riski, että tyhjennysvuotoa ei lyhennetyt tauon aikana tule ja että seuraavan pakkauksen käytön aikana esiintyy läpäisy- ja tiputteluvuotoa (kuten kuukautisia siirrettäessä).

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yhdistelmäehkäisytabletteja ei tule käyttää alla lueteltujen tilojen yhteydessä. Jos jokin näistä tiloista ilmenee ensimmäistä kertaa yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, valmisteen käyttö on lopetettava heti.

- Laskimotromboosi tai laskimotromboosianamneesi (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia).
- Valtimotromboosi tai valtimotromboosianamneesi (esim. sydäninfarkti) tai tromboosin ennakkooire (esim. angina pectoris, TIA).
- Tämänhetkinen tai aiemmin sairastettu aivoverisuonitapahtuma.
- Huomattava valtimotromboosin riskitekijä tai usean riskitekijän kasauma:
  - diabetes mellitus, johon liittyy verisuonikomplikaatioita
  - vaikea hypertensio
  - vaikea dyslipoproteinemia
- Perinnöllinen tai hankittu laskimo- tai valtimotromboosialttius, kuten APC-resistenssi, antitrombiini III:n puutos, proteiini C:n puutos, proteiini S:n puutos, hyperhomokysteinemia ja fosfolipidivasta-aineet (kardiolipiinivasta-aineet, lupusantikoagulantti).
- Tämänhetkinen tai aiemmin sairastettu haimatulehdus, jos siihen on liittynyt vaikea hypertriglyseridemia
- Vaikea maksasairaus, tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi.
- Vaikea tai akuutti munuaisten vajaatoiminta.
- Tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt hyvän- tai pahanlaatuinen maksakasvain.
- Sukupuolihormoneista riippuvaiset kasvaimet tai niiden epäily (esim. sukupuolielimissä tai rinnoissa).
- Emätinverenvuoto, jonka syy on selvittämättä.

- Anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita.
- Yliherkkyys Yasminelle-tabletin vaikuttaville aineille tai jollekin sen apuaineelle.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Varoitukset

Minkä tahansa alla mainitun tilan/riskitekijän ilmetessä on yhdistelmäehkäisytablettien käytöstä aiheutuvaa hyötyä punnittava siitä mahdollisesti koituvia haittoja vasten erikseen kussakin tapauksessa, ja käyttäjän kanssa on keskusteltava asiasta ennen kun hän päättää käytön aloittamisesta. Jos jokin näistä sairauksista tai riskitekijöistä pahenee tai ilmaantuu ensimmäisen kerran, käyttäjän on otettava yhteys lääkäriin. Lääkärin tulee tällöin päättää tuleeko valmisteen käyttö keskeyttää.

- Verenkiertohäiriöt

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö lisää laskimotromboemبولian riskiä ei-käyttäjiin verrattuna. Naisen riski saada laskimotromboembolia on suurin yhdistelmäehkäisytablettien ensimmäisen käyttövuoden aikana.

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että laskimotromboemboliaa esiintyy matalaestrogeenisten ehkäisytablettivalmisteiden (alle 50 mikrogrammaa etinyyliestradiolia) käytön yhteydessä noin 20 tapauksesta 100 000 naisvuotta kohti (levonorgestreelia sisältävät yhdistelmäehkäisytabletit) 40 tapaukseen 100 000 naisvuotta kohti (desogestreelia/gestodeenia sisältävät yhdistelmäehkäisytabletit) naisilla, joilla ei tiedetä olevan laskimotromboemبولian riskitekijöitä. Vastaavasti esiintyvyys on 5-10 tapausta 100 000 naisvuotta kohti naisilla, jotka eivät käytä ehkäisytabletteja ja 60 tapausta 100 000 raskautta kohti. Laskimotromboemboliaan liittyvä kuolleisuus on 1–2 % tapauksista.

Epidemiologisten tutkimusten mukaan laskimotromboemبولian riski drospirenonia sisältävien yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on suurempi kuin levonorgestreelia sisältävien ns. toisen sukupolven yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä ja että riski saattaa olla samankaltainen kuin desogestreelia/gestodeenia sisältävien ns. kolmannen sukupolven yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä.

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat myös siihen, että yhdistelmäehkäisytablettien käyttö ja valtimotromboemبولian (sydäninfarkti, TIA) suurentunut riski ovat yhteydessä toisiinsa.

Muiden verisuonten, kuten maksan, suoliliepeen, munuaisten, aivojen tai verkkokalvon laskimo- ja valtimotrombooseja on raportoitu esiintyneen ehkäisytablettien käyttäjillä erittäin harvoin. Näiden tapahtumien ja hormonaalisen ehkäisyn yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.

Laskimon tai valtimon tromboottisten/tromboemبولisten tapahtumien tai aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

- jalan toispuolinen epätavallinen kipu ja/tai turvotus
- äkillinen vaikea rintakipu riippumatta siitä, säteileekö se vasempaan käsivarteen vai ei
- äkillinen hengästyminen
- äkillisesti alkanut yskä
- poikkeuksellinen, vaikea, pitkittynyt päänsärky
- äkillinen osittainen tai täydellinen näönmenetyk
- kaksoiskuvat
- puheen puuroutuminen tai afasia
- kiertohuimaus
- pyörtyminen, johon voi liittyä fokaalinen epileptinen kohtaus
- vartalon toisen puolen tai jonkin ruumiinosan äkillinen heikkous tai erittäin huomattava tunnottomuus
- motoriset häiriöt
- akuutti vatsa.

Laskimotromboemبولiakomplikaatioiden riskiä suurentavat yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä seuraavat tekijät:

- ikä (riski suurenee iän myötä)
- positiivinen sukuanamneesi (laskimotromboembolia esiintynyt sisaruksella tai vanhemmalla suhteellisen nuorena). Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, nainen on syytä ohjata erikoislääkärin konsultaatioon, ennen kuin yhdistelmäehkäisytablettien käytöstä päätetään.
- pitkäaikainen immobilisaatio, suuri leikkaus, alaraajaleikkaus tai suuri trauma. Näissä tilanteissa ehkäisytablettien käyttö on syytä keskeyttää (vähintään neljä viikkoa ennen elektiivistä kirurgiaa) ja aloittaa uudelleen aikaisintaan kahden viikon kuluttua siitä, kun liikuntakyky on täysin palautunut. Antitromboottista lääkitystä tulee harkita, jos ehkäisytablettien käyttöä ei ole keskeytetty.
- lihavuus (painoindeksi yli 30 kg/m<sup>2</sup>).
- suonikohjujen tai spontaanin pinnallisen tromboflebiitin ja laskimotromboosin välisestä yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.

Valtimotromboemboliakomplikaatioiden ja aivoverisuonitapahtumien riskiä lisäävät yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä seuraavat tekijät:

- ikä (riski suurenee iän myötä)
- tupakointi (yli 35-vuotiaita naisia tulisi vakavasti kehottaa lopettamaan tupakointi, jos he haluavat käyttää yhdistelmäehkäisytabletteja)
- dyslipoproteinemia
- hypertensio
- migreeni
- lihavuus (painoindeksi yli 30 kg/m<sup>2</sup>)
- positiivinen sukuanamneesi (valtimotromboembolia esiintynyt sisaruksella tai vanhemmalla suhteellisen nuorena). Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, nainen on syytä ohjata erikoislääkärin konsultaatioon, ennen kuin yhdistelmäehkäisytablettien käytöstä päätetään.
- sydämen läppävika
- eteisvärinä

Yhden vakavan tai usean samanaikaisen laskimo- tai valtimosairauden riskitekijän esiintyminen voi myös olla vasta-aihe valmisteen käytölle. Myös antikoagulanttihoitoon mahdollisuus tulee ottaa huomioon. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjiä tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin mahdollisten tromboosioireiden ilmaantuessa. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö tulee keskeyttää tromboosilöydöksen tai sen epäilyn yhteydessä. Antikoagulanttihoitoon (kumariinit) teratogeenisyyden vuoksi potilasta tulee neuvoa käyttämään asianmukaista vaihtoehtoista ehkäisy menetelmää ko. hoidon aikana.

Tromboembolian lisääntynyt riski lapsivuodeaikana on otettava huomioon (ks. kohta 4.6).

Muita haitallisiin verisuonitapahtumiin yhdistettyjä tiloja ovat diabetes, SLE, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai colitis ulcerosa) ja sirppisoluanemia.

Jos migreenikohtaukset tihenevät tai voimistuvat (mahdollinen aivoverisuonitapahtuman ennakkooire), yhdistelmäehkäisytablettien käyttö voi olla syytä lopettaa heti.

- Kasvaimet

Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa on raportoitu kohdunkaulasyövän riskin kasvaneen yhdistelmäehkäisytablettien pitkäaikaiskäytön (> 5 vuotta) yhteydessä, mutta yksimielisyyttä ei ole siitä, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sekoittavat tekijät, kuten sukupuolikäyttäytyminen ja muut tekijät, kuten ihmisen papilloomavirus (HPV).

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riskikerroin 1,24). Tämä riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, on yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana. Tutkimukset eivät anna kuitenkaan näyttöä syy-seuraussuhteesta. Havaittu riskin suureneminen voi johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista. Lisäksi käyttäjiltä

diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin ehkäisytabletteja käyttämättömiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset.

Harvoissa tapauksissa yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on todettu hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat johtaneet hengenvaarallisiin sisäisiin vatsaonteloverenvuotoihin. Erotusdiagnostisesti maksakasvaimen mahdollisuutta tulisi harkita, kun yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

Korkeampiannoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja (50 µg etinyyliestradiolia) käytettäessä sekä kohdun limakalvon- että munasarjasyövän esiintymisen riski pienenee. Se, koskeeko tämä myös matala-annoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja, on vielä vahvistamatta.

- Muut tilat

Yasminelle-valmisteen sisältämä progestiini on aldosteroniantagonisti, jolla on kaliumia säästäviä ominaisuuksia. Valtaosalla käyttäjistä seerumin kaliumtason nousua ei kuitenkaan ole odotettavissa. Joillakin lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on kliinisessä tutkimuksessa havaittu vähäistä, mutta ei merkitsevää, seerumin kaliumtason nousua kaliumia säästävien lääkkeiden ja drospirenonin samanaikaisen käytön yhteydessä. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkistaa seerumin kaliumtaso ensimmäisen hoitosyklin aikana niillä potilailla, jotka sairastavat munuaisten vajaatoimintaa ja joiden kaliumpitoisuus seerumissa on ennen hoitoa viitealueen ylärajalla, ja varsinkin, jos potilas käyttää samanaikaisesti kaliumia säästäviä lääkkeitä. Katso myös kohta 4.5.

Naisilla, joilla on hypertriglyseridemia tai sitä esiintyy suvussa, saattaa olla suurentunut haimatulehduksen riski yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, mutta kliinisesti merkitsevä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Vain merkittävän verenpaineen nousun yhteydessä ehkäisytablettien käyttö on aiheellista lopettaa välittömästi. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö tulee keskeyttää, jos niiden käytön aikana hypertensiopotilaan verenpainearvot ovat jatkuvasti koholla tai jos verenpaine on merkitsevästi koholla verenpainelääkityksestä huolimatta. Valmisteen käyttöä voidaan jatkaa, jos verenpainelääkityksellä saadaan aikaan normotensio.

Seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu esiintyneen sekä raskauden että yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole pitävää näyttöä: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivet, porfyria, SLE, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulonalenema.

Perinnöllistä angioödeemaa sairastavilla naisilla estrogeenien käyttö saattaa aiheuttaa tai pahentaa angioödeeman oireita.

Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksafunktiot ovat normalisoituneet.

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava, jos aiemmin raskausaikana tai aiemman sukupuolihormonien käytön aikana ilmennyt kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina uusiutuu.

Vaikka yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin tai glukoosinsietoon, matalaestrogeenisia yhdistelmäehkäisytabletteja (alle 0,05 mg etinyyliestradiolia) käyttävien naisten diabeteshoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäviä diabeetikkoja tulee kuitenkin seurata huolellisesti erityisesti ehkäisytablettien käytön alkuvaiheessa.

Endogeenisen depression, epilepsian, Crohnin taudin ja colitis ulcerosan pahenemista on raportoitu ilmenneen yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Maksaläiskä voi joskus esiintyä, erityisesti jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Maksaläiskien saamiseen taipuvaisten naisten tulisi välttää aurinkoa ja ultraviolettisäteilyaltistusta yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Yksi Yasminelle-tabletti sisältää 46 mg laktoosia. Laktoositonta ruokavaliota noudattavien potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, LAPP-hypolaktasia (saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos) tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, tulee huomioida tämä laktoosimäärä.

### **Lääkärintutkimus**

Ennen Yasminelle-tablettien käytön aloittamista ensimmäistä kertaa tai uudelleen on otettava täydellinen anamneesi (myös sukuanamneesi) ja suljettava pois raskauden mahdollisuus. Verenpaine mitataan ja kliininen tutkimus tehdään kiinnittäen huomiota vasta-aiheisiin (ks. kohta 4.3) ja varoituksiin (ks. kohta 4.4). Käyttäjää neuvotaan lukemaan pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan sen ohjeita. Myöhempien tarkastusten tiheys ja luonne sovitetaan yksilöllisesti vallitsevan käytännön mukaisesti.

Käyttäjälle tulee kertoa, että ehkäisytablettivalmisteet eivät suojaa HIV-infektiolta (AIDS) eivätkä muilta sukupuolitaudeilta.

### **Tehon heikkeneminen**

Tablettien unohtaminen (ks. kohta 4.2), ruoansulatuskanavan häiriöt (ks. kohta 4.2) tai muu samanaikainen lääkitys (ks. kohta 4.5) voivat heikentää yhdistelmäehkäisytablettien tehoa.

### **Syklikontrollin heikentyminen**

Kaikki yhdistelmäehkäisytablettivalmisteet voivat aiheuttaa epäsäännöllistä verenvuotoa emättimestä (tiputtelu- tai läpäisyvuotoa) etenkin ensimmäisten käyttökuukausien aikana. Siksi epäsäännöllistä vuotoa kannattaa alkaa tutkia vasta noin kolme kiertoa kestävän sopeutumisvaiheen jälkeen.

Jos vuotohäiriöt jatkuvat tai niitä ilmaantuu kiertojen oltua aiemmin säännölliset, ei-hormonaaliset syyt on syytä ottaa huomioon. Asianmukaiset diagnostiset toimenpiteet, mahdollisesti myös kaavinta, ovat perusteltuja maligniteetin tai raskauden poissulkemiseksi.

Joskus tablettitaun aikana ei tule tyhjennysvuotoa. Jos yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaan, käyttäjä ei todennäköisesti ole raskaana. Jos valmistetta ei kuitenkaan ole käytetty ohjeiden mukaan ennen tyhjennysvuodon ensimmäistä poisjääntiä tai jos jo kaksi tyhjennysvuotoa on jäänyt tulematta, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön jatkamista.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Huom. Mahdolliset yhteisvaikutukset tulee tarkastaa samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden valmisteyhteenvedoista.

- Muiden lääkkeiden vaikutus Yasminelle-valmisteeseen

Suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset saattavat aiheuttaa läpäisyvuotoja ja/tai johtaa ehkäisytehon heikentymiseen. Kirjallisuudessa on raportoitu alla mainittuja yhteisvaikutuksia.

#### **Maksan aineenvaihdunta**

Yhteisvaikutuksia voi esiintyä maksaentsyymejä indusoivien lääkkeiden kanssa, mikä voi johtaa sukupuolihormonien puhdistuman suurenemiseen (esim. fenytoiini, barbituraatit, primidoni, karbamatsepiini, rifampisiini, bosentaani ja HIV-lääkitys (es. ritonaviiri, nevirapiini) sekä mahdollisesti myös okskarbatsepiini, topiramaatti, felbamaatti, griseofulviini ja mäkikuismautetta (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet). Maksimaalinen entsyymi-induktio ilmenee yleensä noin 10 vuorokauden sisällä, mutta voi kestää vähintään 4 viikkoa lääkehoidon lopettamisen jälkeen.

#### **Vaikutus enterohepaattiseen kiertoon**

Ehkäisyn pettämistä on raportoitu ilmenneen myös eräiden antibioottien, kuten penisilliinien ja tetrasykliinien, käytön yhteydessä. Tätä vaikutusmekanismia ei ole selvitetty.

#### **Kuinka toimia**

Käytettäessä lyhytaikaisesti mitä tahansa yllämainittuihin lääkeaineryhmiin kuuluvia lääkevalmisteita tai yllämainittuja yksittäisiä lääkeaineita (maksientsyymejä indusoivat lääkkeet) rifampisiinia lukuun ottamatta tulee lääkeshoidon aikana ja 7 päivän ajan hoidon loppumisen jälkeen käyttää yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi tilapäisesti jotain estemenetelmää.

Rifampisiinihoitoa saavien naisten tulee käyttää yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi jotain estemenetelmää sekä hoidon aikana että 28 päivää sen loppumisen jälkeen.

Naisille, jotka pitkäaikaisesti käyttävät maksientsyymejä indusioivia lääkeaineita, suositellaan jonkin muun luotettavan, ei-hormonaalisen ehkäisy menetelmän käyttöä.

Antibioottihoidon yhteydessä ja 7 päivän ajan lääkkeen lopettamisesta (rifampisiinia lukuun ottamatta, ks. edellä) naisten tulisi käyttää ehkäisyyn estemenetelmää.

Jos samanaikainen lääkehoito kestää kauemmin kuin yhdistelmäehkäisytablettien läpipainopakkauksen vaikuttavia aineita sisältävät tabletit, lumetabletit on hävitettävä ja seuraava pakkaus on aloitettava heti.

Koska sytokromi P450-järjestelmä ei osallistu drospirenonin plasmassa esiintyvien päämetaboliittien muodostumiseen, tämän entsyymijärjestelmän estäjillä ei oleteta olevan vaikutusta drospirenonin metaboliaan.

- Yasminelle-valmisteen vaikutus muihin lääkkeisiin

Ehkäisytabletit saattavat muuttaa muiden lääkeaineiden metaboliaa, jolloin niiden pitoisuus plasmassa ja kudoksessa voi joko nousta (esim. siklosporiini) tai laskea (esim. lamotrigiini).

*In vitro* –estotutkimusten ja vapaaehtoisilla naisilla tehtyjen *in vivo* -interaktiotutkimusten (merkkiaineina omepratsoli, simvastatiini ja midatsolaami) perusteella 3 mg:n drospirenoniannoksella ei ole vaikutusta muiden lääkeaineiden metaboliaan.

- Muut yhteisvaikutukset

Potilailla, jotka eivät sairasta munuaisten vajaatoimintaa, drospirenonin ja ACE-estäjien tai tulehduskipulääkkeiden samanaikaisen käytön ei havaittu vaikuttavan merkittävästi seerumin kaliumtasoon. Yasminelle-valmisteen samanaikaista käyttöä aldosteroniantagonistien tai kaliumia säästävien diureettien kanssa ei ole tutkittu. Siksi tällaisissa tilanteissa seerumin kaliumtasoa on syytä seurata ensimmäisen hoitosyklin aikana. Katso myös kohta 4.4.

#### Laboratoriokokeet

Steroidiehkäisyyn käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisten ja munuaisten toiminnan biokemiallisiin parametreihin, kantajaproteiinien (esim. kortikosteroideja sitova globuliini ja lipidi/lipoproteiinifraktiot) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihydraattiainevaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset tapahtuvat yleensä viitealueen sisällä. Lievän antimineralokortikoidiaktiivisuuden johdosta drospirenoni aiheuttaa plasman reniiniaktiivisuuden lisääntymistä ja indusoi plasman aldosteronimuodostusta.

## 4.6 Raskaus ja imetys

Valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana.

Jos nainen tulee raskaaksi Yasminelle-tablettien käytön aikana, valmisteen käyttö tulee lopettaa heti. Laajojen epidemiologisten tutkimusten mukaan synnynnäisten kehityshäiriöiden riski lapsella ei ole suurentunut raskautta edeltäneen yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, eikä teratogeenisten vaikutusten riski silloin, kun yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty tahattomasti raskauden varhaisvaiheessa.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu tiineys- ja imetysaikana esiintyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3). Näiden eläinkokeiden perusteella vaikuttavien aineiden hormonivaikutusten mahdollisesti aiheuttamia haittavaikutuksia ei voida poissulkea. Yhdistelmäehkäisytablettien raskaudenaikaisesta käytöstä saadun yleisen kliinisen kokemuksen mukaan ei kuitenkaan ole todettu, että niillä olisi varsinaisia ihmiseen kohdistuvia haittavaikutuksia.

Yasminelle-tablettien raskauden aikaisesta käytöstä tähän mennessä kertyneen tiedon perusteella ei voida tehdä päätelmiä raskauteen, sikiön tai vastasyntyneen terveyteen kohdistuvista negatiivisista vaikutuksista. Epidemiologisia tutkimuksia ei vielä ole.

Yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa imetykseen, sillä ne voivat vähentää rintamaidon määrää ja muuttaa sen koostumusta. Siksi yhdistelmäehkäisytabletteja suositellaan yleensä käytettäväksi vasta, kun lapsi on vieroitettu rintamaidosta. Pieniä määriä kontraseptiivisiä steroideja ja/tai niiden metaboliitteja, joilla voi olla vaikutusta lapseen, voi erittyä rintamaitoon yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole havaittu yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Vakavat haittavaikutukset yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla ks. kohta 4.4.

Yasminelle-tablettien käyttäjillä on raportoitu seuraavia haittatapahtumia:

**Haittatahtumat esitetään oheisessa taulukossa MedDRA-elinjärjestelmän mukaan (MedDRA SOCs). Esiintyvyyshuivat perustuvat kliinisiin tutkimuksiin.**

Elinjärjestelmä	Haittatahtumien esiintyvyys		
	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000
Infektiot		kandidiaasi herpes simplex	
Immuunijärjestelmä		allerginen reaktio	astma
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		lisääntynyt ruokahalu	
Psyykkiset häiriöt	tunneherkkyys	masennus hermostuneisuus unihäiriöt libidon väheneminen	
Hermosto	päänsärky	parestesia huimaus	
Kuulo ja tasapainoelin			kuulon heikentyminen
Silmät		näköhäiriöt	
Sydän		ekstrasystolia takykardia	
Verisuonisto		keuhkoembolia hypertensio hypotensio migreeni suonikohjut	tromboembolia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		nielutulehdus	
Ruoansulatuselimistö	vatsakipu	pahoinvointi oksentelu gastroenteriitti ripuli ummetus ruoansulatuskanavanhäiriöt	
Iho ja ihonalainen kudus	akne	angioedeema alopecia ekseema kutina ihottuma kuiva iho seborrea iho-oireet	Erythema nodosum Erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos		niskakipu kipu jäsenissä lihaskrampit	
Munuaiset ja virtsatiet		kystiitti	
Sukuelimet ja rinnat	rintojen kipu rintojen suurentuminen dysmenorrea metrorragia	rintakasvain fibrokystiset rinnat maidon erityys munasarjakysta kuumat aallot kuukautishäiriöt	

		amenorrea menorragia emättimen hiivatulehdus emätintulehdus vuotohäiriö vulvovaginaalihäiriöt emättimen kuivuus lantiokipu epäilyttävä Papa-näyte	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		turvotus voimattomuus kipu liiallinen jano lisääntynyt hikoilu	
Tutkimukset	painon nousu	painon lasku	

Sopivinta MedDRA-termiä käytetään kuvaamaan tiettyä reaktiota ja sen synonyymia sekä siihen liittyviä oireita.

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on raportoitu esiintyneen seuraavia vakavia haittatapahtumia, joista on kerrottu enemmän kohdassa 4.4 ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet”:

- Laskimotromboembooliset tapahtumat
- Valtimotromboembooliset tapahtumat
- Hypertensio
- Maksakasvaimet
- Seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole pitävää näyttöä: Crohnin tauti, colitis ulcerosa, epilepsia, migreeni, kohdun lihaskasvain, porfyria, SLE, herpes gestationis, Sydenhamin korea, hemolyttis-ureeminen oireyhtymä, kolestaasiin liittyvä keltaisuus
- Kloasma
- Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksafunktioarvot ovat normalisoituneet.
- Perinnöllistä angioödeemaa sairastavilla naisilla estrogeenien käyttö saattaa aiheuttaa tai pahentaa angioödeeman oireita.

Ehkäisytablettien käyttäjillä on hyvin vähän suurentunut rintasyöpädiagnoosien esiintyvyys. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana. Varmaa näyttöä riskin yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole. Katso tarkemmin kohdat 4.3 ja 4.4.

## 4.9 Yliannostus

Yasminelle-tablettien yliannostuksesta ei ole toistaiseksi kokemusta. Muiden yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyvän kokemuksen perusteella mahdollisia yliannostusoireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja nuorilla tytöillä vähäinen verenvuoto emättimestä. Antidoottia ei ole ja hoito on oireenmukaista.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestageenit ja estrogeenit, kiinteät yhdistelmät, ATC-koodi G03AA12

Pearlin luku: 0,11 (ylempi kaksisuuntainen 95 % luottamusraja: 0,60).

Pearlin kokonaisluku (menetelmän virhearvo + potilaan virhearvo): 0,31 (ylempi 95 % luottamusraja: 0,91).

Yasminelle-tablettien ehkäisyteho perustuu monen eri tekijän yhteisvaikutukseen. Näistä tärkeimpiä ovat ovulaation estyminen ja muutokset kohdun limakalvolla.

Yasminelle on yhdistelmäehkäisytabletti, joka sisältää etinyyliestradiolia ja drospirenonia (progestogeeni). Raskauden ehkäisyyn käytettävällä drospirenoniannoksella on myös antiandrogeninen ja lievä antimineralokortikoidinen vaikutus. Sillä ei ole estrogeenista, glukokortikoidista eikä antiglukokortikoidista vaikutusta. Drospirenonin farmakologinen profiili muistuttaakin hyvin paljon luonnon keltarauhashormonia progesteronia.

Kliinisten tutkimusten perusteella on näyttöä siitä, että drospirenonin lievien antimineralokortikoidisten ominaisuuksien seurauksena Yasminelle-tableteilla on lievä antimineralokortikoidinen vaikutus.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Drospirenoni

#### Imeytyminen

Suun kautta otettu drospirenoni imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Huippupitoisuus seerumissa noin 38 ng/ml saavutetaan 1–2 tunnissa kerta-annoksen ottamisen jälkeen. Drospirenonin biologinen hyötyosuus on 76–85 %. Samanaikaisella ruoan nauttimisella ei ole vaikutusta drospirenonin hyötyosuuteen.

#### Jakautuminen

Suun kautta otetun drospirenonin pitoisuus seerumissa laskee loppuvaiheen puoliintumisajan ollessa 31 tuntia. Drospirenoni sitoutuu seerumin albumiiniin. Se ei sitoudu sukupuolihormonia sitovaan globuliiniin (SHBG) eikä kortikoidia sitovaan globuliiniin (CBG). Vain 3–5 % drospirenonin kokonaismäärästä seerumissa esiintyy vapaana steroidina. Etinyyliestradiolin indusoima SHBG-pitoisuuden nousu ei vaikuta drospirenonin sitoutumiseen seerumin proteiineihin. Drospirenonin jakautumistilavuus on keskimäärin  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

#### Metabolia

Suun kautta otettu drospirenoni metaboloituu täydellisesti. Sen päämetaboliitit plasmassa ovat drospirenonihappo, jota muodostuu laktonirenkaan avautumisen jälkeen, ja 4,5-dihydro-drospirenoni-3-sulfaatti. Sytokromi P450 –järjestelmä ei osallistu kummankaan päämetaboliitin muodostumiseen. Vähäisiä määriä drospirenonia metaboloituu sytokromi P450 3A4:n kautta ja drospirenonin on *in vitro* havaittu kykenevän estämään sen lisäksi myös sytokromi P450 1A1, sytokromi P450 2C9 ja sytokromi 450 2C19 -entsyymejä.

#### Eliminaatio

Drospirenonin metabolin puhdistuma seerumista on  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Muuttumatonta lääkeainetta ei juurikaan erity. Drospirenonin metaboliitit erittyvät ulosteeseen ja virtsaan suhteessa 1,2–1,4. Metaboliittien erittymisen puoliintumisaika on noin 40 h.

#### Vakaan tila

Drospirenonin vakaan tilan huippupitoisuus seerumissa noin 70 ng/ml saavutetaan noin 8 päivän hoidon jälkeen. Drospirenonin terminaalista puoliintumisajasta ja valmisteen antovälistä johtuen drospirenonin pitoisuus seerumissa kumuloituu ensimmäisen hoitosyklin aikana noin 3 kertaiseksi.

#### Erityiset käyttäjäryhmät

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Vakaan tilan drospirenonipitoisuus seerumissa naisilla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma CL<sub>Cr</sub>, 50 - 80 ml/min), vastasi hyvin tilannetta naisilla, joilla oli normaali munuaisten toiminta. Drospirenonipitoisuus seerumissa oli noin 37 % korkeampi naisilla, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CL<sub>Cr</sub> 30 - 50 ml/min), verrattuna normaalin munuaistoiminnan omaaviin naisiin. Myös naiset, jotka sairastivat lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, sietivät drospirenonihoitoa hyvin. Drospirenonihoidolla ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia seerumin kaliumtasoon.

*Maksan vajaatoiminta*

Kerta-annostutkimuksessa, keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla vapaaehtoisilla havaittiin noin 50 % lasku oraalisisä puhdistumassa (CL/f) verrattuna normaalin maksan toiminnan omaaviin vapaaehtoisiin. Havaitun drospirenonipuhdistuman pienenemisen ei todettu johtavan mihinkään olennaiseen eroon seerumin kaliumtasossa. Kaliumpitoisuuden suurenemista seerumissa yli normaalin ylärajan ei myöskään havaittu diabeteksen ja samanaikaisen spironolaktonihoidon yhteydessä (kaksi tekijää, jotka voivat altistaa potilaan hyperkalemialle). Voidaan todeta, että drospirenoni on hyvin siedetty potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh B).

*Etniset ryhmät*

Drospirenonin ja etinyyliestradiolin farmakokinetiikassa ei havaittu olevan eroa japanilaisten ja kaukasialaisten naisten välillä.

**Etinyyliestradioli**Imeytyminen

Suun kautta otettu etinyyliestradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus plasmassa noin 33 pg/ml saavutetaan kerta-annon jälkeen 1–2 tunnissa. Presysteemisen konjugaation ja maksan ensikierron metabolian johdosta etinyyliestradiolin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 60 %. Noin 25 %:lla koehenkilöistä samanaikainen ruoan nauttiminen vähensi etinyyliestradiolin hyötyosuutta, mutta lopuilla koehenkilöistä muutosta ei havaittu.

Jakautuminen

Etinyyliestradiolipitoisuus seerumissa laskee kahdessa vaiheessa. Loppuvaiheen jakautumisvaiheen puoliintumisaika on noin 24 tuntia. Etinyyliestradioli sitoutuu runsaasti, mutta ei spesifisesti plasman albumiiniin (noin 98,5 %) ja indusoi SHBG:n ja kortikoideja sitovan globuliinin (CBG) pitoisuuden nousua seerumissa. Jakautumistilavuus on noin 5 l/kg.

Metabolia

Etinyyliestradioli on kohde presysteemiselle konjugaatiolle sekä ohutsuolen limakalvolla että maksassa. Etinyyliestradioli metaboloituu pääasiassa aromaattisella hydroksylaatiolla, minkä seurauksena syntyy suuri joukko hydroksyloituja ja metyloituja metaboliitteja, jotka esiintyvät sekä vapaina että glukuroni- ja sulfaattikonjugaatteina. Etinyyliestradiolin metaboliiteitse tapahtuva plasmapuhdistuma on 5 ml/min/kg.

Eliminaatio

Etinyyliestradioli ei erity merkittävässä määrin muuttumattomassa muodossa. Etinyyliestradiolin metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 4:6, ja niiden eliminaation puoliintumisaika on noin 1 päivä.

Vakaa tila

Vakaa tila saavutetaan syklin jälkipuoliskolla, ja etinyyliestradiolipitoisuus seerumissa kumuloituu 2,0–2,3 kertaiseksi.

**5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Laboratorioeläimillä drospirenonin ja etinyyliestradiolin vaikutukset rajoittuivat niihin, jotka liittyvät tunnettuun farmakologiseen vaikutukseen. Erityisesti lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa havaittiin lajispesifisenä pidettäviä alkio- ja sikiötoksisia vaikutuksia. Kun eläimille annettiin suurempia annoksia kuin ihmisille annettavat Yasminelle-annokset ovat, sen havaittiin vaikuttavan sukupuolen eriytymiseen rottien sikiöissä, mutta ei apinoissa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Tabletin ydin:*

Laktoosimonohydraatti,  
maissitärkkelys,  
magnesiumstearaatti (E470b)

*Päällyste:*

Hypromelloosi (E464),  
talkki (E553b),  
titaanidioksidi (E171),  
punainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

### **6.3 Kestoaika**

5 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpinäkyvä PVC/Alumiini läpipainopakkaus.

Pakkauskoot: 21 tablettia, 3 x 21 tablettia, 6 x 21 tablettia ja 13 x 21 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bayer Oy  
Pansiontie 47  
20210 Turku

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

21723

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.6.2006/26.4.2011

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.5.2011