

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Yasmin 28, filmomhulde tabletten, 0,03 mg/3 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lichtgele tabletten:

Elke werkzame tablet bevat 0,030 mg ethinylestradiol en 3 mg drospirenon

Hulpstof: lactose 46 mg

Voor een volledige lijst van hulpstoffen: zie rubriek 6.1

Witte tabletten:

De tabletten bevatten geen werkzame bestanddelen.

Hulpstof: lactose 50 mg

Voor een volledige lijst van hulpstoffen: zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

De werkzame tablet is een lichtgele, ronde tablet met convexe zijden, één zijde met de reliëfletters "DO" in een regelmatige zeshoek.

De placebo-tablet is een witte, ronde tablet met convexe zijden, één zijde met de reliëfletters "DP" in een regelmatige zeshoek.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening: oraal gebruik

Hoe wordt Yasmin 28 ingenomen?

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, zonodig met wat vloeistof, in de volgorde die op de strip staat aangegeven. De tabletinname is continu. Gedurende 28 opeenvolgende dagen moet dagelijks één tablet worden ingenomen. Na het innemen van de laatste tablet van een strip dient er de volgende dag direct met een nieuwe strip te worden begonnen. Een onttrekkingsbloeding treedt doorgaans de tweede of derde dag na het begin van de inname van de placebo-tabletten (laatste rij) op; deze bloeding is niet altijd voorbij op de dag waarop met de volgende strip wordt begonnen.

Hoe beginnen met Yasmin 28?

- Geen voorafgaand gebruik van een hormonaal anticonceptivum (in de afgelopen maand)

De eerste tablet dient op dag 1 van de natuurlijke cyclus van de vrouw te worden ingenomen (d.i. op de eerste dag van de menstruatie).

- Overschakelen van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (combinatie-OAC, vaginale anticonceptivering of anticonceptiepleister)

De vrouw dient bij voorkeur met Yasmin 28 te starten op de dag na de laatste werkzame tablet (de laatste tablet met de werkzame bestanddelen) van haar voorgaande combinatie-OAC, maar niet later dan op de dag na het gebruikelijke tabletvrije of placebotablet interval van haar voorgaande combinatie-OAC. Als een vaginale anticonceptivering of een anticonceptiepleister is gebruikt, dient de vrouw bij voorkeur te beginnen met Yasmin 28 op de dag van verwijdering, maar niet later dan op de dag waarop de volgende ring of pleister zou moeten worden geplaatst.

- Overschakelen van een progestageenmethode (OAC met alleen een progestageen; injectiepreparaat, implantaat) of progestageen-afgevend intra-uterien systeem (IUS)

De vrouw mag overschakelen van een OAC met alleen een progestageen wanneer zij wil (van een implantaat of IUS op de dag van verwijdering en van een injectiepreparaat op de dag waarop de volgende injectie zou moeten worden gegeven), maar moet in al deze gevallen geadviseerd worden om tijdens de eerste 7 dagen van de tablet-inname aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

- Na een abortus in het eerste trimester

De vrouw mag direct beginnen. In dit geval hoeft ze geen aanvullende anticonceptieve maatregelen te nemen.

- Na een bevalling of na een abortus in het tweede trimester

Aangeraden wordt tussen de 21e en 28e dag na de partus of na een abortus in het tweede trimester te starten. Als een vrouw later begint, dan moet haar worden aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken. Als inmiddels echter geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden, dan moet een zwangerschap worden uitgesloten of moet de eerste menstruatie worden afgewacht voordat de vrouw met het combinatie-OAC begint.

Voor vrouwen die borstvoeding geven: zie rubriek 4.6

Wat te doen na het vergeten van tabletten?

Vergeeten tabletten uit de laatste rij van de strip zijn placebo-tabletten en kunnen dus worden overgeslagen. Ze moeten echter worden weggegooid om te voorkomen dat de placebo-fase per ongeluk wordt verlengd. Het volgende advies heeft alleen betrekking op vergeten werkzame tabletten (rij 1 t/m 3 van de strip):

Als een vrouw **minder dan 12 uur te laat** is met het innemen van een tablet, is de anticonceptieve werking niet verminderd. De vrouw moet deze tablet alsnog innemen zodra zij eraan denkt en op het gebruikelijke tijdstip verdergaan met de resterende tabletten.

Als de vrouw **meer dan 12 uur te laat** is met het innemen van een tablet, kan de anticonceptieve werkzaamheid verminderd zijn. Bij het beleid kunnen de volgende twee basisregels als leidraad dienen:

1. Het innemen van tabletten mag nooit langer dan 7 achtereenvolgende dagen onderbroken worden.
2. Tabletten moeten 7 dagen zonder onderbreking worden ingenomen om de hypofyse-ovariumas voldoende te onderdrukken.

Dienovereenkomstig kunnen in de praktijk de volgende adviezen worden gegeven:

- **Week 1**

De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat daarna op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. Aanvullend dient gedurende de eerstvolgende 7 dagen na het vergeten een barrièremiddel, zoals bijvoorbeeld een condoom, te worden gebruikt. Als er geslachtsgemeenschap heeft plaatsgehad in de 7 dagen vóór het vergeten van de tabletten dan moet rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap. De kans op zwangerschap wordt groter naarmate er meer tabletten zijn vergeten en deze tabletten korter na de fase met placebo-tabletten zijn vergeten.

- **Week 2**

De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat daarna op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. Als de vrouw de tabletten in de 7

dagen voorafgaande aan de éérste vergeten tablet correct heeft ingenomen, is geen aanvullende anticonceptie nodig. Als de vrouw echter meer dan 1 tablet is vergeten, moet haar aangeraden worden om gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

- Week 3

Vanwege de naderende 7-daagse placebofase dreigt het gevaar van verminderde betrouwbaarheid. Door het aanpassen van het tabletinnameschema kan echter worden voorkomen dat de contraceptieve betrouwbaarheid daadwerkelijk vermindert. Bij het opvolgen van één van de volgende twee adviezen is dan ook geen aanvullende anticonceptie nodig, mits de vrouw de tabletten in de 7 dagen voorafgaande aan de eerste vergeten tablet allemaal correct heeft ingenomen. Als dit niet het geval is, moet zij het eerste van de hierna gegeven adviezen volgen en bovendien gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullend een barrièremiddel gebruiken.

1. De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat daarna op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende werkzame tabletten tot deze op zijn. De 7 tabletten van de laatste rij (placebotabletten) van de huidige strip moeten worden weggegooid. Na de laatste werkzame tablet van de strip moet de vrouw direct met een nieuwe strip beginnen. De vrouw heeft waarschijnlijk geen onttrekkingsbloeding tot na de laatste werkzame tabletten van de tweede strip, maar er kan wel spotting of doorbraakbloeding optreden tijdens de innamedagen van deze strip.
2. De vrouw mag ook worden aangeraden om te stoppen met het innemen van de werkzame tabletten uit de huidige strip. Ze moet dan de tabletten van de laatste rij (placebo-tabletten) innemen gedurende de 7 dagen, inclusief de dagen waarop zij tabletten was vergeten, en na die periode doorgaan met de volgende strip.

Als een vrouw, na het vergeten van tabletten, geen onttrekkingsbloeding heeft tijdens de placebo-fase dan moet rekening worden gehouden met een eventuele zwangerschap.

Advies in het geval van gastro-intestinale stoornissen

In het geval van ernstige gastro-intestinale stoornissen (bijv. overgeven of diarree), kan de absorptie gestoord zijn en dienen aanvullende anticonceptiemiddelen te worden gebruikt. Als braken optreedt binnen 3-4 uur na de inname van een tablet, moet er zo snel mogelijk een nieuwe werkzame (vervangende) tablet worden ingenomen. De nieuwe tablet moet binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van tabletinname worden genomen als dit mogelijk is. Als er echter meer dan 12 uren zijn verstreken, geldt het advies voor het vergeten van tabletten dat in rubriek 4.2 “Wat te doen na het vergeten van tabletten?” is gegeven. Als de vrouw haar normale schema van tabletinname niet wil veranderen, moet ze de extra tablet(ten) uit een andere strip nemen.

Hoe kan een onttrekkingsbloeding worden uitgesteld?

Om een maandelijkse bloeding een keer uit te stellen dient de vrouw de placebo-tabletten uit haar huidige strip over te slaan en door te gaan met de volgende Yasmin 28-strip. De maandelijkse bloeding kan zolang als gewenst is worden uitgesteld, maar niet langer dan tot het einde van de werkzame tabletten in de tweede strip. Tijdens de verlenging kan de vrouw doorbraakbloeding of spotting krijgen. Na de gebruikelijke placebo-fase wordt de reguliere inname van Yasmin 28 hervat.

Als een vrouw de huidige begindag van haar menstruatie wenst te verschuiven naar een andere dag, kan men haar aanraden om haar eerstvolgende placebotabletphase te verkorten met zoveel dagen als zij wenst. Hoe korter de placebo-fase wordt, des te groter wordt ook de kans op het uitblijven van de onttrekkingsbloeding en het optreden van doorbraakbloeding en spotting tijdens het gebruik van de volgende strip (vergelijkbaar met het uitstellen van de menstruatie).

4.3 Contra-indicaties

Combinatie-OAC's mogen niet worden gebruikt in aanwezigheid van één van de hieronder vermelde aandoeningen. Als één van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van een combinatie-OAC dan moet het gebruik hiervan onmiddellijk worden gestaakt.

- Manifeste of eerder doorgemaakte veneuze trombose (diepe veneuze trombose, longembolie).
- Manifeste of eerder doorgemaakte arteriële trombose (zoals myocardinfarct) of prodromale aandoeningen (zoals angina pectoris en 'transient ischaemic attack').
- Manifeste of eerder doorgemaakte cerebrovasculair accident.
- De aanwezigheid van een ernstige of meerdere risicofactor(en) voor het ontstaan van arteriële trombose:
 - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
 - ernstige hypertensie
 - ernstige dyslipoproteïnemie
- Erfelijke of verworven predispositie voor veneuze of arteriële trombose, zoals bijvoorbeeld APC-resistentie, antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie, hyperhomocysteïnemie en antifosfolipide-antilichamen (anticardioplipinen-antilichamen, lupus-anticoagulans).
- Pancreatitis of een voorgeschiedenis daarvan, indien geassocieerd met ernstige hypertriglyceridemie.
- Manifeste of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoeningen zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
- Ernstige nierinsufficiëntie of acuut nierfalen.
- Manifeste of eerder doorgemaakte levertumoren (benigne of maligne).
- Aanwezigheid van geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen (bijvoorbeeld van de geslachtsorganen of de mammae), of het vermoeden daarvan.
- Vaginale bloedingen waarvan de diagnose niet is gesteld.
- Geschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen.

- Overgevoeligheid voor de actieve bestanddelen of voor één van de hulpstoffen van de filmomhulde Yasmin 28-tabletten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Indien er sprake is van een van de hierna vermelde aandoeningen/risicofactoren, moeten in elk individueel geval de voordelen en de risico's verbonden met het gebruik van combinatie-OAC's tegen elkaar worden afgewogen en met de vrouw worden besproken voordat zij besluit het te gaan gebruiken. De vrouw dient contact op te nemen met de arts, indien de aandoening of risicofactor verergert of voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van het combinatie-OAC. De arts dient dan te overwegen of het gebruik eventueel moet worden gestaakt.

- Circulatiestoornissen

Het gebruik van ieder combinatie-OAC brengt een verhoogd risico van veneuze trombo-embolie (VTE) met zich mee, vergeleken met geen gebruik. Het verhoogde risico van VTE is het hoogst gedurende het allereerste jaar dat een vrouw een combinatie-OAC gebruikt.

Epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat de incidentie van VTE bij vrouwen waarvan niet bekend is dat ze risicofactoren voor VTE hebben en die combinatie orale anticonceptiva met een lage oestrogeendosis (< 50 µg ethinylestradiol) gebruiken, varieert van ongeveer 20 gevallen per 100.000 vrouwjaren (voor levonorgestrel bevattende combinatie-OAC's) tot 40 gevallen per 100.000 vrouwjaren (voor desogestrel/gestodeen bevattende combinatie-OAC's). Ter vergelijking, de incidentie is 5 tot 10 gevallen per 100.000 vrouwjaren bij vrouwen die geen orale anticonceptiva gebruiken en is bij zwangere vrouwen 60 gevallen per 100.000 zwangerschappen. In 1-2% van de gevallen heeft VTE een dodelijke afloop.

Epidemiologisch onderzoek heeft aangetoond dat het risico van veneuze trombo-embolie (VTE) voor drospirenonbevattende OAC's hoger ligt dan dat voor levonorgestrelbevattende OAC's (zogenaamde tweedegeneratiepreparaten) en dat dit gelijk zou kunnen zijn aan het risico voor desogestrel/gestodeenbevattende OAC's (zogenaamde derdegeneratiepreparaten).

Epidemiologische onderzoeken hebben het gebruik van combinatie-OAC's ook in verband gebracht met een verhoogd risico van arteriële (myocardinfarct, 'transient ischaemic attack') trombo-embolie.

Uiterst zelden is bij pilgebruiksters het optreden gemeld van trombose in andere bloedvaten zoals de hepatische, mesenteriale, renale, cerebrale of retinale venen of arteriën. Er is geen consensus over het optreden van deze aandoeningen in relatie met het gebruik van hormonale anticonceptiva.

Symptomen van veneuze of arteriële trombose of van een cerebrovasculair accident (CVA) kunnen zijn:

- ongewone pijn in of zwelling van een van de benen
- plotselinge hevige pijn op de borst, met of zonder uitstraling naar de linkerarm
- plotselinge ademnood
- plotseling hoesten zonder duidelijke oorzaak
- elke ongewone, hevige, langdurige hoofdpijn
- plotseling, partieel of geheel verlies van het gezichtsvermogen
- diplopie
- onduidelijk spreken, afasie
- vertigo
- collapse met of zonder focale epileptische aanval
- zwakte of een opmerkelijke gevoelloosheid die plotseling één lichaamszijde of een deel van het lichaam treft
- motorische stoornissen
- “acute buik”

Het risico van veneuze trombo-embolische complicaties bij gebruiksters van een combinatie-OAC neemt toe:

- met toenemende leeftijd
- bij een positieve familieanamnese (veneuze trombo-embolie ooit bij een eerstegraads familielid op relatief jonge leeftijd). Bij verdenking van een erfelijke predispositie moet de vrouw doorverwezen worden naar een specialist die haar advies kan geven voordat ze beslist of ze een combinatie-OAC gaat gebruiken.
- bij langdurige immobilisatie, grote chirurgische operaties, elke chirurgische ingreep aan de benen en grote traumata. In deze situaties wordt geadviseerd het pilgebruik te staken (bij electieve operaties tenminste vier weken van te voren) en niet eerder te hervatten dan twee weken na volledige mobilisatie. Antitrombosebehandeling dient overwogen te worden indien de inname van de tabletten niet op voorhand werd onderbroken.
- bij obesitas (body mass index groter dan 30 kg/m²)
- er is geen consensus over de eventuele rol die de aanwezigheid van varicosis en oppervlakkige tromboflebitis zou hebben in het ontstaan of bevorderen van veneuze trombose.

Het risico van arteriële trombo-embolische complicaties of van een cerebrovasculair accident (CVA) bij gebruiksters van een combinatie-OAC neemt toe:

- met toenemende leeftijd
- bij roken (vrouwen ouder dan 35 jaar moet dringend verzocht worden niet te roken als ze een combinatie-OAC willen gebruiken)
- bij dyslipoproteïnemie
- bij hypertensie
- bij migraine
- bij obesitas (body mass index groter dan 30 kg/m²)
- bij een positieve familieanamnese (arteriële trombo-embolie ooit bij een eerstegraads familielid op relatief jonge leeftijd). Bij verdenking van een erfelijke predispositie moet

de vrouw doorverwezen worden naar een specialist die haar advies kan geven voordat ze beslist of ze een combinatie-OAC gaat gebruiken.

- bij valvulaire hartaandoeningen
- bij atriumfibrillatie

De aanwezigheid van één ernstige risicofactor of van meer risicofactoren voor respectievelijk veneuze of arteriële aandoeningen, kan ook bijdragen tot een contra-indicatie. De mogelijkheid van een therapie met anticoagulantia zou ook in overweging moeten worden genomen. Gebruiksters van een combinatie OAC moeten er speciaal op gewezen worden hun arts te raadplegen in geval van mogelijke symptomen van trombose. In geval van vermoede of bevestigde trombose moet het gebruik van het combinatie-OAC worden gestaakt. Er moet worden gestart met een andere, geschikte anticonceptiemethode wegens de teratogeniciteit van therapie met anticoagulantia (coumarinederivaten).

Tijdens het puerperium moet rekening gehouden worden met het verhoogde risico op trombo-embolie (voor informatie over “Zwangerschap en borstvoeding” zie rubriek 4.6).

Andere aandoeningen waarbij vaatstoornissen kunnen optreden, zijn diabetes mellitus, systemische lupus erythematodes, hemolytisch uremisch syndroom en chronische inflammatoire darmziekten (de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcel anemie.

Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine-aanvallen tijdens combinatie-OAC-gebruik (hetgeen prodromaal kan zijn voor een cerebrovasculair accident) kan een reden zijn om onmiddellijk met het combinatie-OAC-gebruik te stoppen.

- Tumoren

In enkele epidemiologische onderzoeken is een verhoogd risico van cervixcarcinoom bij vrouwen die lange tijd een combinatie-OAC gebruiken (>5 jaar) gemeld, maar er blijft onduidelijkheid bestaan over de mate waarin dit gegeven is toe te schrijven aan de versturende factoren van seksueel gedrag en andere factoren zoals humaan papillomavirus (HPV).

Een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken heeft laten zien dat bij vrouwen die nu een combinatie-OAC gebruiken een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) bestaat dat borstkanker wordt gediagnosticeerd. Dit verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het stoppen met het combinatie-OAC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen beneden de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses in vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben klein ten opzichte van het levenslange risico voor borstkanker. Deze onderzoeken geven geen aanwijzing voor een oorzakelijk verband. Het waargenomen verhoogde risicopatroom zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker bij gebruiksters van een combinatie-OAC, van de biologische effecten van combinatie-OAC's, of van een combinatie van beide. Overigens is er een tendens dat borstkanker, gediagnosticeerd in vrouwen die ooit een combinatie-OAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder

vergevoerd stadium bevindt dan kanker gediagnosticeerd in vrouwen die nooit een combinatie-OAC hebben gebruikt.

In zeldzame gevallen zijn in gebruiksters van combinatie-OAC's goedaardige levertumoren gerapporteerd, en in nog zeldzamere gevallen kwaadaardige levertumoren. Incidenteel hebben deze tumoren tot levensbedreigende abdominale bloedingen geleid. Een levertumor moet in de differentiaaldiagnose worden meegenomen als bij vrouwen die combinatie-OAC's gebruiken sprake is van hevige pijn boven in de buik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een abdominale bloeding.

Bij gebruik van de hoger gedoseerde combinatie-OAC's (50 µg ethinylestradiol) is het risico op endometrium- en ovariumcarcinoom verminderd. Of dit ook geldt voor de lager gedoseerde combinatie-OAC's moet nog worden bevestigd.

- Andere aandoeningen

Het progestageen in Yasmin 28 is een aldosteron antagonist met kaliumsparende eigenschappen. In het algemeen wordt geen stijging van de kaliumspiegels verwacht. In een klinische studie, echter, steeg bij sommige patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie de serumkaliumspiegel licht, maar niet significant, tijdens drospirenon-inname en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende medicatie. Daarom wordt aanbevolen de kaliumspiegels te controleren tijdens de eerste behandelingscyclus bij patiënten met nierinsufficiëntie bij wie het serumkalium vóór de behandeling reeds in het bovenste bereik van de normaalwaarden valt, met name wanneer zij tevens kaliumsparende medicatie gebruiken. Zie ook rubriek 4.5.

Bij vrouwen met hypertriglyceridemie, of een positieve familieanamnese hiervan, kan een verhoogd risico op pancreatitis bestaan als zij een combinatie-OAC gebruiken.

Hoewel bij veel vrouwen die combinatie-OAC's gebruiken geringe verhogingen van de bloeddruk worden gerapporteerd, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Alleen in deze zeldzame gevallen is onmiddellijke onderbreking van de combinatie-OAC-inname gerechtvaardigd. Indien bij reeds bestaande hypertensie tijdens combinatie-OAC-gebruik, constant verhoogde bloeddrukwaarden of een significante bloeddrukstijging niet voldoende op een antihypertensieve therapie reageren, moet het combinatie-OAC-gebruik worden gestaakt. Indien gewenst, kan het gebruik worden hervat als er met de antihypertensieve therapie normaalwaarden worden bereikt.

Van de volgende aandoeningen is gerapporteerd dat ze kunnen optreden of kunnen verslechteren tijdens de zwangerschap en tijdens het gebruik van combinatie-OAC's, maar er is geen eenduidig bewijs dat er verband bestaat met het gebruik van combinatie-OAC's: geelzucht en/of pruritus gerelateerd aan cholestase; galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematoses (SLE); het hemolytisch uremisch syndroom (HUS); chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies.

Bij vrouwen met erfelijk angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen symptomen van angio-oedeem opwekken of verergeren.

Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen een onderbreking van het combinatie-OAC-gebruik noodzakelijk maken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn. Als cholestatische geelzucht en/of aan cholestase gerelateerde pruritus optreedt nadat dit eerder is opgetreden tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van geslachtshormonen, is het nodig het gebruik van een combinatie-OAC te staken.

Hoewel combinatie-OAC's een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie, is er geen bewijs dat dit een verandering van het therapeutische regime noodzakelijk maakt in diabetespatiënten die een laaggedoseerd combinatie-OAC gebruiken (minder dan 0,05 mg ethinylestradiol). Echter, vrouwen met diabetes moeten met name in het begin van het combinatie-OAC-gebruik onder zorgvuldige controle blijven.

Er is tijdens gebruik van combinatie-OAC's melding gemaakt van een verslechtering van endogene depressie, epilepsie, de ziekte van Crohn en van colitis ulcerosa.

Chloasma kan een enkele maal optreden, met name bij vrouwen met chloasma gravidarum in de anamnese. Vrouwen met een predispositie voor chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of UV-straling te vermijden zolang ze een combinatie-OAC gebruiken.

Elke lichtgele tablet van dit geneesmiddel bevat 46 mg lactose per tablet, elke witte tablet bevat 50 mg. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucosegalactose malabsorptie die een lactosevrij dieet volgen, dienen rekening te houden met deze hoeveelheid.

Medisch onderzoek/controle

Voordat met Yasmin 28 wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige medische anamnese (inclusief familieanamnese) worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en lichamelijk onderzoek moet worden uitgevoerd op geleide van de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). De vrouw dient er op gewezen te worden de bijsluiter goed te lezen en de daarin vermelde adviezen op te volgen. De frequentie en aard van de onderzoeken moet gebaseerd zijn op gevestigde praktijkrichtlijnen en aan de individuele vrouw zijn aangepast.

Men moet de vrouw erop wijzen dat combinatie-OAC's niet beschermen tegen HIV-infecties (AIDS) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

Verminderde betrouwbaarheid

De betrouwbaarheid van combinatie-OAC's kan verminderd zijn bij bijvoorbeeld het vergeten van tabletten (zie rubriek 4.2), gastro-intestinale stoornissen (zie rubriek 4.2) of het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Verminderde cycluscontrole

Bij alle combinatie-OAC's kan onregelmatig bloedverlies (spotting of doorbraakbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste maanden van het gebruik. Daarom is een beoordeling van onregelmatig bloedverlies pas zinvol na een aanpassingsperiode van ongeveer drie cycli.

Als het onregelmatige bloedverlies langer aanhoudt of pas optreedt nadat eerdere cycli regelmatig waren, moet rekening gehouden worden met een niet-hormonale oorzaak en zijn afdoende diagnostische maatregelen geïndiceerd om een maligniteit of een zwangerschap uit te sluiten. Dit kan ook curettage betekenen.

Bij sommige vrouwen kan het voorkomen dat er geen onttrekkingsbloeding optreedt tijdens de tabletvrije periode. Als het combinatie-OAC volgens de aanwijzingen in rubriek 4.2 is ingenomen is het onwaarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Als het combinatie-OAC echter niet volgens deze aanwijzingen is ingenomen in de periode voorafgaand aan de eerste uitgebleven onttrekkingsbloeding of als er twee keer geen onttrekkingsbloeding optreedt, moet zwangerschap worden uitgesloten voordat het gebruik van het combinatie-OAC wordt voortgezet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Let op! Controleer de voorschriften/bijsluiter van het geneesmiddel dat tegelijkertijd wordt toegediend om eventuele interacties vast te stellen.

- Invloed van andere geneesmiddelen op Yasmin 28
Interacties tussen orale anticonceptiva en andere geneesmiddelen kunnen leiden tot doorbraakbloedingen en/of zwangerschap tot gevolg hebben. De volgende interacties zijn bekend in de literatuur.

Levermetabolisme

Interacties kunnen optreden met geneesmiddelen die leverenzymen induceren wat kan leiden tot een verhoogde klaring van geslachtshormonen (bijv. fenytoïne, barbituraten, primidon, carbamazepine, rifampicine, bosentan en HIV-medicatie (bijv. ritonavir, nevirapine) en mogelijk ook oxcarbazepine, topiramaat, felbamaat, griseofulvine en producten die het kruidenmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten. In het algemeen duurt het ongeveer 10 dagen voordat de enzyminductie maximaal is, maar vervolgens kan deze na het stoppen van de therapie tenminste nog 4 weken aanhouden.

Interferentie met de enterohepatische circulatie

Er zijn ook zwangerschappen gerapporteerd bij gebruik van antibiotica, zoals ampicillines en tetracyclines. Het mechanisme van dit effect is niet opgehelderd.

Beleid bij interactie

Vrouwen die een kortdurende behandeling ondergaan met één van de bovengenoemde klassen van geneesmiddelen of individuele werkzame stoffen (leverenzym inducerende geneesmiddelen) behalve rifampicine, moeten naast het combinatie-OAC tijdelijk een barrièremiddel gebruiken, d.w.z. tijdens de duur van de gelijktijdige geneesmiddelenbehandeling en nog 7 dagen nadat hiermee is gestopt.

Vrouwen onder behandeling met rifampicine moeten naast het combinatie-OAC een barrièremiddel gebruiken tijdens het toedienen van rifampicine en nog 28 dagen na het stoppen van de behandeling.

Bij vrouwen die een langdurige behandeling met leverenzyminducerende werkzame stoffen ondergaan, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale anticonceptiemethode aangeraden.

Vrouwen die behandeld worden met antibiotica (behalve rifampicine, zie hierboven) dienen tot 7 dagen na het beëindigen van de behandeling, een barrièremethode te gebruiken

Als gelijktijdige geneesmiddeltoediening verder reikt dan het einde van de strip, moet de vrouw meteen doorgaan met de volgende strip, zonder het gebruikelijke tabletvrije interval.

De belangrijkste metabolieten van drospirenon in plasma bij de mens, worden zonder tussenkomst van cytochroom P450 gevormd. Het is daarom niet te verwachten dat remmers van dit enzymstelsel het metabolisme van drospirenon beïnvloeden.

- Invloed van Yasmin 28 op andere geneesmiddelen

OAC's kunnen het metabolisme van bepaalde andere werkzame stoffen beïnvloeden. Daardoor kunnen plasma- en weefselconcentraties zowel stijgen (bijv. cyclosporine) als dalen (bijv. lamotrigine).

Op basis van *in vitro* inhibitieonderzoek en *in vivo* interactieonderzoek bij vrouwelijke vrijwilligers die omeprazol, simvastatine en midazolam gebruiken als indicatorsubstraat, is een interactie van drospirenon bij doses van 3 mg met het metabolisme van andere werkzame stoffen onwaarschijnlijk.

- Andere interacties

Bij patiënten zonder renale insufficiëntie werd bij gelijktijdig gebruik van drospirenon en ACE-remmers of NSAID's geen significant effect op het serumkalium gezien. Desalniettemin is gelijktijdig gebruik van Yasmin 28 met aldosteronantagonisten of kaliumsparende diuretica niet onderzocht. In dit geval dient het serumkalium tijdens de eerste behandelingscyclus gecontroleerd te worden. Zie ook rubriek 4.4.

- Laboratoriumbepalingen

Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan van invloed zijn op de uitslag van bepaalde laboratoriumbepalingen, waaronder biochemische parameters van lever-, schildklier-,

bijnier- en nierfunctie, plasmaspiegels van (transport)eiwitten zoals corticosteroïdbindend globuline, lipiden/lipoproteïne fracties en parameters van koolhydraatmetabolisme, bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normaalbereik. Drospirenon veroorzaakt een toename van de activiteit van plasmarenine en plasma-aldosteron, als gevolg van zijn lichte antimineralocorticoïde activiteit.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Yasmin 28 mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Als zwangerschap optreedt tijdens het gebruik van Yasmin 28, dient verdere inname onmiddellijk gestaakt te worden. Uitgebreide epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat er noch een toegenomen risico is op aangeboren afwijkingen bij kinderen van wie de moeder een combinatie-OAC gebruikte in de periode voorafgaande aan de zwangerschap, noch een toegenomen risico op teratogene afwijkingen wanneer een combinatie-OAC werd gebruikt zonder dat de gebruikster wist dat zij zwanger was.

Dierproeven hebben ongewenste effecten tijdens zwangerschap en borstvoeding aangetoond (zie rubriek 5.3). Gebaseerd op deze gegevens bij dieren, kunnen ongewenste effecten, te wijten aan de hormonale werking van de actieve bestanddelen niet worden uitgesloten. Echter, de algemene ervaring met combinatie-OAC's tijdens de zwangerschap leverde geen bewijs van een werkelijk ongewenst effect bij mensen.

De beschikbare gegevens met betrekking tot het gebruik van Yasmin 28 tijdens de zwangerschap zijn te beperkt om er conclusies op te baseren over de nadelige effecten van Yasmin 28 op de zwangerschap, de gezondheid van de foetus of het pasgeboren kind. Tot dusver zijn er geen relevante epidemiologische gegevens beschikbaar.

De lactatie kan worden beïnvloed door combinatie-OAC's, omdat zij de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en een effect kunnen hebben op de samenstelling ervan. Daarom wordt het gebruik van een combinatie-OAC in het algemeen niet aangeraden voordat de moeder volledig met borstvoeding is gestopt.

Bij het gebruik van een combinatie-OAC kunnen kleine hoeveelheden van de anticonceptieve steroïden en/of hun metabolieten worden uitgescheiden met de melk. Deze hoeveelheden kunnen een effect hebben op het kind.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies uitgevoerd naar effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er zijn geen effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen waargenomen bij gebruiksters van combinatie-OAC's.

4.8 Bijwerkingen

Voor ernstige ongewenste effecten bij gebruiksters van een combinatie-OAC zie rubriek 4.4.

De volgende ongewenste geneesmiddelenreacties werden tijdens het gebruik van Yasmin 28 gerapporteerd:

Orgaan systeem	Frequentie van bijwerkingen		
	Vaak <1/10, ≥1/100	Soms <1/100, ≥1/1.000	Zelden <1/1.000, ≥10.000
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid, Astma
Endocriene aandoeningen	Menstruatiestoornissen, intermenstruele bloedingen, pijnlijke borsten		Afscheiding uit de tepel
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn, depressieve stemming	Verandering in de libido	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Hypo-acusis
Bloedvataandoeningen	Migraine	Hypertensie, hypotensie	Trombo-embolie
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Nausea	Braken	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Acne, eczeem, pruritus	Erythema nodosum, Erythema multiforme
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen	Fluor vaginalis, vaginale candidiasis	Colpitis	
Algemene aandoeningen		Vochtretentie, wijzigingen van het lichaamsgewicht	

De volgende ernstige bijwerkingen, welke besproken zijn in rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”, zijn gerapporteerd bij gebruiksters van combinatie-OAC’s:

- veneuze trombo-embolieën
- arteriële trombo-embolieën
- hypertensie
- levertumoren
- aandoeningen die kunnen optreden of verslechteren, waarvan geen eenduidig bewijs is dat er verband bestaat met het gebruik van combinatie-OAC’s: ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, epilepsie, migraine, uterusmyomen, porfyrie, systemische lupus erythematosus, herpes gestationis, chorea van Sydenham, hemolytisch uremisch syndroom, cholestatische geelzucht.
- chloasma

- acute en chronische leverfunctiestoornissen kunnen het noodzakelijk maken dat het gebruik van een combinatie-OAC wordt gestaakt totdat de parameters weer zijn genormaliseerd.
- bij vrouwen met erfelijk angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen symptomen van angio-oedeem opwekken of verergeren.

De frequentie van de diagnose borstkanker is heel licht toegenomen bij OAC-gebruiksters. Aangezien borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen onder de 40 jaar, is het aantal extra gevallen klein vergeleken met het levenslange risico van borstkanker. Een oorzakelijk verband met combinatie-OAC's is onbekend. Voor verdere informatie, zie rubrieken 4.3 en 4.4.

4.9 Overdosering

Er is nog geen ervaring met een overdosis van Yasmin 28. Op basis van algemene ervaring met combinatie-OAC's zijn de symptomen die mogelijk kunnen optreden bij een overdosis van werkzame tabletten: misselijkheid, braken en - bij jonge meisjes - een lichte vaginale bloeding. Er bestaat geen tegengif en verdere behandeling is alleen symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep (ATC): Progestagenen en oestrogenen, combinatiepreparaten
ATC-code: G03AA 12

Pearl Index voor falen van de methode: 0,09 (bovenste, tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsgrens: 0,32).

Totale Pearl Index (falen van de methode + falen gebruikerster): 0,57 (bovenste, tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsgrens: 0,90).

De contraceptieve werking van Yasmin 28 is gebaseerd op de interactie van een aantal factoren, waarbij remming van de ovulatie en veranderingen in het endometrium als de meest belangrijke worden beschouwd.

Yasmin 28 is een combinatie-OAC met ethinylestradiol en het progestageen drospirenon. Bij een therapeutische dosering bezit drospirenon ook anti-androgene en lichte antimineralocorticosteroïde eigenschappen. Drospirenon bezit geen oestrogene, glucocorticoïde en antiglucocorticoïde eigenschappen. Dit geeft drospirenon een farmacologisch profiel dat sterk overeenkomt met het natuurlijke hormoon progesteron.

Vanuit klinische onderzoeken zijn er aanwijzingen dat de lichte antimineralocorticosteroïde eigenschappen van Yasmin 28 resulteren in een licht antimineralocorticoïd-effect.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

- Drospirenon

Absorptie

Oraal toegediende drospirenon wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd. Na een eenmalige inname wordt een serumpiek van ongeveer 38 ng/ml na ongeveer 1 - 2 uur bereikt. De biologische beschikbaarheid ligt tussen 76 en 85%. De inname van voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van drospirenon.

Distributie

Na orale toediening neemt de serum-drospirenon-spiegel af met een halfwaardetijd van 31 uur. Drospirenon bindt aan plasma-albumine en bindt niet aan SexHormoonBindendGlobuline (SHBG) of aan CortisolBindendGlobuline (CBG). Slechts 3-5% van de totale serumconcentratie van het actieve bestanddeel is ongebonden aanwezig. De door ethinylestradiol geïnduceerde toename van het SHBG beïnvloedt de serumeiwitbinding van drospirenon niet. Het schijnbare verdelingsvolume van drospirenon is $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolisme

Drospirenon wordt in hoge mate gemetaboliseerd na orale toediening. De belangrijkste metabolieten in het plasma zijn de zure vorm van drospirenon, die wordt gevormd door het openen van de lactonring en het 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfaat.

Beide metabolieten worden gevormd zonder dat het P450-systeem daarbij betrokken is. Drospirenon wordt in geringe mate gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 en heeft het vermogen laten zien om dit enzym en het cytochroom P450 1A1, cytochroom P450 2C9 en het cytochroom P450 2C19 *in vitro* te remmen.

Eliminatie

De metabolische klaringssnelheid van drospirenon in het serum is $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Van drospirenon worden slechts spoorhoeveelheden in ongewijzigde vorm uitgescheiden. De metabolieten van drospirenon worden uitgescheiden met de feces en urine met een uitscheidingsverhouding van ongeveer 1,2 tot 1,4.

De halfwaardetijd van metabolietenuitscheiding met de urine en feces is ongeveer 40 uur.

Steady-state-concentratie

Tijdens een behandelingscyclus bereikten de drospirenonconcentraties een maximum steady-state-concentratie van ongeveer 70 ng/ml na ongeveer 8 dagen van behandeling. De serumdrospirenonspiegels accumuleerden met een factor van ongeveer 3 als gevolg van de verhouding tussen eliminatiehalfwaardetijd en doseerinterval.

Speciale patientengroepen

Nierinsufficiëntie

De steady state serumdrospirenonspiegels in vrouwen met milde nierinsufficiëntie (creatinineklaring CLcr, 50-80 ml/min) waren vergelijkbaar met die van vrouwen met normale nierfunctie. De serumdrospirenonspiegels waren gemiddeld 37% hoger in de groep met matige nierinsufficiëntie (CLcr, 30-50 ml/min) vergeleken met die in de groep met normale nierfunctie. Behandeling met drospirenon werd ook door vrouwen met milde

en matige nierinsufficiëntie goed verdragen. Tijdens behandeling met drospirenon werd geen klinisch significant effect op de serumkaliumconcentratie waargenomen.

Leverinsufficiëntie

In een onderzoek was, na enkelvoudige toediening, bij vrijwilligers met een matige leverfunctiestoornis in vergelijking met die met een normale leverfunctie de orale klaring (CL/F) ongeveer 50% verminderd. De waargenomen verlaging van de drospirenonklaring bij vrijwilligers met een matige leverfunctiestoornis liet zich niet vertalen in schijnbare verschillen in serumkaliumconcentratie.

Zelfs in aanwezigheid van diabetes en gelijktijdige behandeling met spironolacton (twee factoren die kunnen predisponeren voor hyperkalemie) werd geen toename van de serumkaliumconcentratie boven de bovenste limiet van de normaalwaarden waargenomen. Er kan worden geconcludeerd dat drospirenon goed werd verdragen door patiënten met een milde of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B).

Etnische groepen

Er zijn geen klinisch relevante verschillen tussen Japanse en Kaukasische vrouwen waargenomen in de farmacokinetiek van drospirenon of ethinylestradiol.

- Ethinylestradiol

Absorptie

Oraal toegediende ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Na toediening van 30 µg worden piekplasmaconcentraties van 100 pg/ml bereikt na 1-2 uur na inname. Ethinylestradiol ondergaat een sterk first-pass effect dat sterke interindividuele variatie vertoont. De absolute biologische beschikbaarheid is ca. 45%

Distributie

Ethinylestradiol heeft een schijnbaar verdelingsvolume van ongeveer 5 l/kg en is voor ongeveer 98% gebonden aan plasma-eiwitten. Ethinylestradiol induceert de hepatische synthese van SHBG en CBG. Gedurende behandeling met 30 µg ethinylestradiol neemt de plasmaconcentratie van SHBG toe van 70 tot ongeveer 350 nmol/l.

Ethinylestradiol wordt in kleine hoeveelheden doorgegeven in de borstvoeding (0,02% van de dosering).

Metabolisme

Ethinylestradiol wordt volledig gemetaboliseerd (metabole plasmaklaring 5 ml/min/kg).

Eliminatie

Ethinylestradiol wordt niet in een significante hoeveelheid in onveranderde vorm uitgescheiden. De gevormde metabolieten worden in de urine en faeces uitgescheiden in een verhouding van 4:6. De halfwaardetijd van de uitscheiding van de metabolieten is ongeveer 1 dag. De halfwaardetijd van de eliminatie is 20 uur.

Steady-state-concentratie

Steady-state-waarden worden tijdens de tweede helft van een behandelingscyclus bereikt. De serum-ethinylestradiolspiegels accumuleren met een factor van ongeveer 1,4 tot 2,1.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij laboratoriumdieren bleven de effecten van drospirenon en ethinylestradiol beperkt tot die die geassocieerd worden met de bekende farmacologische werking. In het bijzonder hebben toxiciteitsstudies met betrekking tot de voortplanting, embryotoxische en foetotoxische effecten bij dieren die als soort-specifiek kunnen worden beschouwd aan het licht gebracht. Bij blootstellingen aan hogere doses dan die bij gebruiksters van Yasmin 28, zijn effecten op de geslachtsdifferentiatie waargenomen bij ratfoetussen, maar niet bij apen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**6.1 Lijst van hulpstoffen**Werkzame tabletten (lichtgeel)**Tabletkern:**

lactosemonohydraat
maïszetmeel
gepregelatiniseerd maïszetmeel
povidon K25
magnesiumstearaat (E470b)

Tabletcoating:

hypromellose (E464)
macrogol 6.000
talk (E553b)
titaniumdioxide (E171)
ijzeroxidepigment geel (E172)

Placebo-tabletten (wit)**Tabletkern:**

lactosemonohydraat
maïszetmeel
povidon K25
magnesiumstearaat (E470b)

Tabletcoating:

hypromellose (E464)
talk (E553b)
titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Aluminium blisterverpakking

Verpakkingsgrootten:

- 28 tabletten
- 3x28 tabletten
- 6x28 tabletten
- 13x28 tabletten

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale vereisten

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer B.V.
Energieweg 1
3641 RT MIJDRECHT
Tel.: 0297 280 666

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ingeschreven in het register van geneesmiddelen onder RVG 25413

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

7 april 2000 / 7 maart 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 10 juni 2010
Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 8 juni 2011