Yasminelle

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Yasminelle 0,02 mg/3 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 0,020 mg ethinylestradiol (als betadex clathraat) en 3 mg drospirenon.

Hulpstof met bekend effect: lactose 46 mg (als lactosemonohydraat 48,18 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Lichtroze, ronde tabletten met convexe zijden, één zijde voorzien van de letters “DS” in een regelmatige zeshoek.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie.

Bij de beslissing om Yasminelle voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren van de individuele vrouw, in het bijzonder met de factoren voor veneuze trombo-embolie (VTE) en hoe het risico op VTE met Yasminelle zich verhoudt tot het risico met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening: oraal gebruik.

Dosering

Hoe wordt Yasminelle ingenomen?

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, zonodig met wat vloeistof, in de volgorde die op de blisterverpakking staat aangegeven. Gedurende 21 opeenvolgende dagen moet dagelijks één tablet worden ingenomen. Elke volgende blisterverpakking wordt gestart na een interval van 7 dagen zonder tabletten; tijdens dit interval treedt gewoonlijk een onttrekkingsbloeding op. Deze begint meestal op dag 2-3 na de laatste tablet en is niet altijd geëindigd vooraleer met de volgende blisterverpakking wordt begonnen.

Hoe beginnen met Yasminelle?

- Geen voorafgaand hormonaal anticonceptief gebruik (in de voorbije maand)

Het innemen van de tabletten dient op dag 1 van de natuurlijke cyclus van de vrouw te starten (dit is op de eerste dag van haar menstruele bloeding).

- Overschakelen van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (gecombineerde orale anticonceptiepil (COAC), vaginale anticonceptiering of anticonceptiepleister))

De vrouw dient bij voorkeur met Yasminelle te starten op de dag na inname van de laatste werkzame tablet (de laatste tablet met daarin werkzame stof) van haar vorige COA en ten laatste op de dag volgend op het gebruikelijke tabletvrije (of placebotablet) interval van haar voorgaande COAC. Als een vaginale anticonceptiering of een anticonceptiepleister is gebruikt, dient de vrouw bij voorkeur te beginnen met Yasminelle 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 methode met uitsluitend progestageen (pil met enkel progestageen, injectiepreparaat, implantaat) of van een intra-uterien systeem (IUS) dat progestagenen vrijgeeft.

De vrouw mag op gelijk welke dag overschakelen van de pil met enkel progestageen (van een implantaat of het IUS op de dag van zijn verwijdering en van een injectiepreparaat wanneer de volgende injectie zou moeten plaats vinden), maar in al deze gevallen moet men haar adviseren om tijdens de eerste 7 dagen van tabletinname aanvullend een barrièremethode te gebruiken.

- Na een abortus in het eerste trimester

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

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

De vrouwen dienen geadviseerd te worden te starten op dag 21 tot 28 na de bevalling of de abortus in het tweede trimester. Als een vrouw later begint, dan dient men haar aan te raden om tijdens de eerste 7 dagen aanvullend een barrièremethode te gebruiken. Mocht echter reeds geslachtsgemeenschap hebben plaatsgevonden, dan moet eerst zwangerschap worden uitgesloten of moet de vrouw haar eerste menstruatie afwachten voor de eigenlijke start van het COAC.

Voor vrouwen die borstvoeding geven zie rubriek 4.6.

Beleid bij vergeten tabletten

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

Als zij **meer dan 12 uur** te laat is met het innemen van een tablet, dan kan de anticonceptieve bescherming verminderd zijn. Het beleid van vergeten tabletten kan worden bepaald op geleide van de volgende twee basisregels:

1. Het innemen van tabletten mag nooit langer dan 7 dagen onderbroken worden.

2. Er zijn 7 dagen ononderbroken innemen van tabletten nodig voor een adequate remming van de hypothalamo-hypofyse-ovarium-as.

Derhalve kan voor de dagelijkse praktijk het volgende advies worden gegeven:

- Week 1

De gebruikster moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dat betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment inneemt. Zij gaat dan op haar gebruikelijke tijdstip verder met het innemen van de tabletten. Bovendien moet gedurende de eerstvolgende 7 dagen een barrièremethode, zoals een condoom, gebruikt worden. Als er geslachtsgemeenschap heeft plaatsgehad tijdens de voorgaande 7 dagen, dan moet men rekening houden met een mogelijke zwangerschap. Hoe meer tabletten zijn vergeten en hoe korter deze tabletten na het normale tabletvrije interval liggen, des te hoger is het risico van een zwangerschap.

- Week 2

De gebruikster moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dat betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment inneemt. Zij gaat dan op haar gebruikelijke tijdstip verder met het innemen van de tabletten. Op voorwaarde dat de vrouw haar tabletten in de 7 dagen voorafgaand aan de éérste vergeten tablet correct heeft ingenomen, is er geen noodzaak aanvullende anticonceptieve voorzorgen te nemen. Als de vrouw echter meer dan 1 tablet is vergeten, moet men haar aanraden om gedurende 7 dagen aanvullende voorzorgen toe te passen.

- Week 3

Het risico van verminderde betrouwbaarheid is imminent vanwege het naderende 7-daagse tabletvrije interval. Door het schema van tabletinname aan te passen, kan verminderde anticonceptieve bescherming echter nog voorkomen worden. Bij het opvolgen van één van de volgende twee opties, is het daarom niet nodig aanvullende anticonceptieve voorzorgen te nemen, mits de vrouw in de 7 dagen voorafgaand aan de eerste vergeten tablet, al de tabletten correct heeft ingenomen. Als dit niet het geval is, moet zij de eerste van de hierna gegeven twee opties volgen en gedurende de eerstvolgende 7 dagen ook aanvullende voorzorgen nemen.

1. De gebruikster moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dat betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment inneemt. Zij gaat dan op haar gebruikelijke tijdstip verder met het innemen van de tabletten. De volgende blisterverpakking moet starten zodra de huidige blisterverpakking beëindigd is, d.w.z. dat er geen onderbreking tussen de blisterverpakkingen mag zijn. De gebruikster heeft waarschijnlijk geen onttrekkingsbloeding tot aan het einde van de tweede blisterverpakking, maar zij kan wel spotting of doorbraakbloeding ervaren op de dagen dat zij de tabletten neemt.

2. Men mag de gebruikster ook adviseren het innemen van tabletten uit de huidige blisterverpakking te stoppen. Ze dient dan een tabletvrij interval van maximaal 7 dagen in te lassen, inclusief de dagen waarop zij tabletten was vergeten, en daarna door te gaan met de volgende blisterverpakking.

Als de vrouw tabletten is vergeten en daarna geen onttrekkingsbloeding heeft in het eerstvolgend normale tabletvrije interval, dan moet men rekening houden met een mogelijke zwangerschap.

Advies in het geval van gastro-intestinale stoornissen

In het geval van ernstige gastro-intestinale stoornissen (vb. braken en diarree) kan de absorptie onvolledig zijn en dienen aanvullende anticonceptieve maatregelen te worden genomen.

Als braken optreedt binnen 3-4 uur na de inname van een tablet, moet de vrouw zo snel mogelijk een nieuwe (vervang-) tablet innemen. Deze nieuwe tablet moet indien mogelijk ingenomen worden binnen 12 uur ten opzichte van het uur waarop de tabletten normaal ingenomen worden. Als er méér dan 12 uur zijn verstreken, dan geldt het advies voor vergeten tabletten, dat in rubriek 4.2 “Beleid bij vergeten tabletten” is gegeven. Als de vrouw haar normale schema van tabletinname niet wil veranderen, moet ze de extra tablet(ten) uit een andere blisterverpakking nemen.

Hoe een onttrekkingsbloeding uit te stellen

Om een menstruatie uit te stellen dient de vrouw door te gaan met een volgende blisterverpakking zonder een tabletvrij interval. Het uitstellen kan worden aangehouden zolang als gewenst tot het einde van de tweede blisterverpakking. Tijdens het uitstellen, kan de vrouw doorbraakbloeding of spotting ervaren. Na het gebruikelijke tabletvrije interval van 7 dagen wordt dan de reguliere inname van Yasminelle hervat.

Als een vrouw haar menstruatie op een andere dag van de week wil laten beginnen dan ze gewoon is met haar huidige schema, kan men haar adviseren om haar eerstvolgende tabletvrije interval in te korten met zoveel dagen als zij wenst. Hoe korter het interval wordt, des te groter wordt ook het risico dat ze geen onttrekkingsbloeding heeft en dat ze doorbraakbloeding en spotting tijdens de volgende blisterverpakking zal ervaren (net als met het uitstellen van de menstruatie).

Bijkomende informatie over speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten
Yasminelle is enkel geïndiceerd na de menarche.

Ouderen
Yasminelle is niet geïndiceerd voor gebruik na de menopauze.

Patiënten met leverfunctiestoornis
Yasminelle is gecontra-indiceerd bij vrouwen met ernstige leverziektes. Zie ook rubrieken 4.3 en 5.2.

Patiënten met nierfunctiestoornis
Yasminelle is gecontra-indiceerd bij vrouwen met een ernstige nierfunctiestoornis of acuut nierfalen. Zie ook rubrieken 4.3 en 5.2.

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's) mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt. Mocht een van deze aandoeningen voor het eerst optreden tijdens CHC-gebruik, dan moet met het product onmiddellijk worden gestopt.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

- Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [PE])
- Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld APC-resistentie, (waaronder factor V-Leiden), antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie
- Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
- Een hoog risico van veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4)

- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)

- Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
- Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. *transient ischaemic attack* (TIA))
- Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteïnemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardiolipine- antistoffen, lupusanticoagulans)
-Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
- Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor, zoals:
- diabetes mellitus met vasculaire symptomen
- ernstige hypertensie
- ernstige dislipoproteïnemie

- Manifeste of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
- Ernstige nierinsufficiëntie of acuut nierfalen.
- Manifeste of eerder doorgemaakte levertumoren (benigne of maligne).
- Aanwezigheid of vermoeden van geslachtssteroïden-afhankelijke maligne aandoeningen (bv. van de geslachtsorganen of de borsten).
- Vaginale bloedingen waarvan de diagnose niet is gesteld.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Yasminelle is gecontra-indiceerd voor concomitant gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, geneesmiddelen die glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

- Indien één of meer van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig zijn, moet met de vrouw besproken worden of Yasminelle geschikt is.

- In het geval van verergering of eerste optreden van één of meer van deze aandoeningen of risicofactoren dient de vrouw het advies te krijgen om contact op te nemen met haar arts, om te bepalen of het gebruik van Yasminelle moet worden gestaakt.

- In geval van vermoede of bevestigde VTE of ATE moet het gebruik van het CHC worden stopgezet. Als een antistollingstherapie wordt gestart, moet een geschikte, alternatieve contraceptie worden gestart wegens de teratogeniciteit van de anticoagulantia (coumarines).

- Circulatiestoornissen

Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum (CHC) verhoogt het risico van veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **Producten die levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten, zijn geassocieerd met het laagste risico op VTE. Andere producten, zoals Yasminelle, kunnen tot twee keer dit risiconiveau hebben. De beslissing om een ander product te gebruiken dan**

een product met het laagste risico van VTE mag uitsluitend worden genomen nadat dit met de vrouw besproken is, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met Yasminelle, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico op VTE het hoogst is in het allereerste jaar dat zij het product gebruikt. Er zijn ook enige aanwijzingen dat het risico verhoogd is wanneer opnieuw gestart wordt met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum nadat het gebruik gedurende 4 weken of langer werd onderbroken.

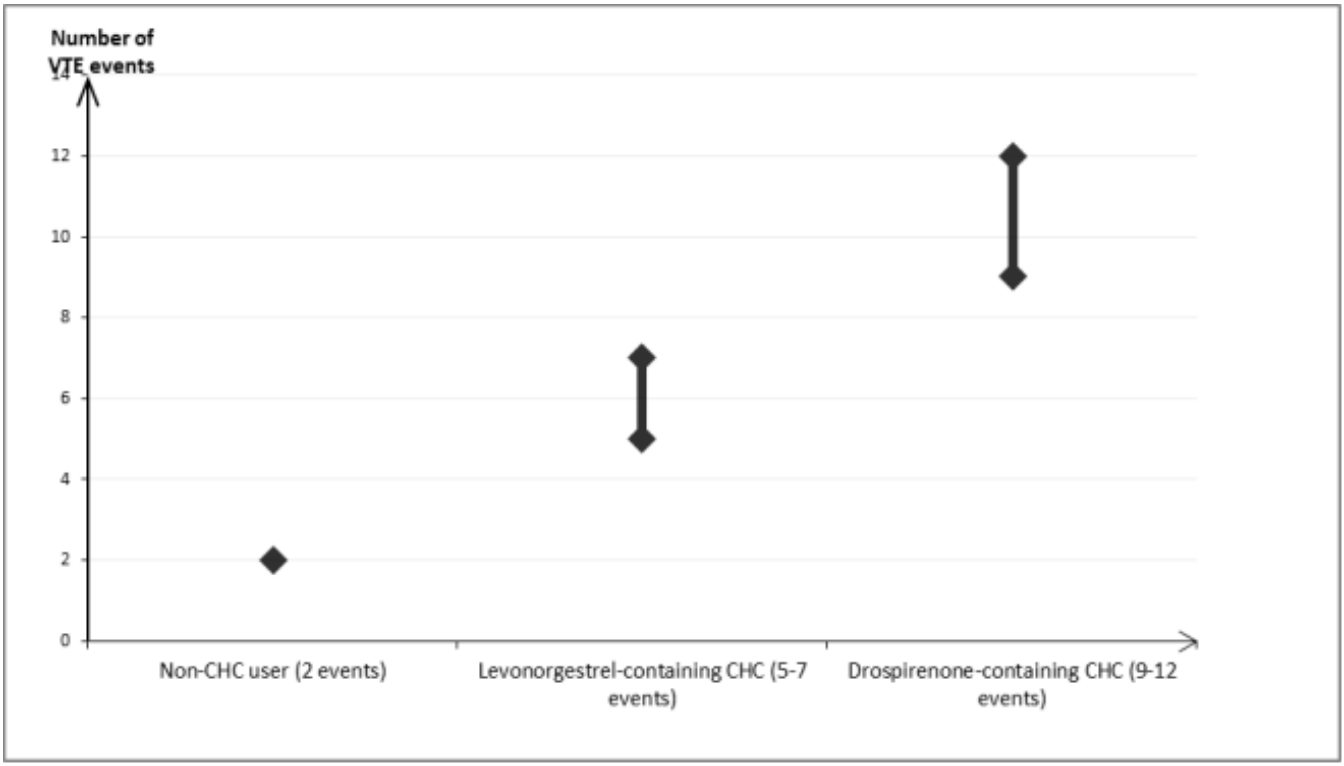
Bij vrouwen die geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken en niet zwanger zijn, zullen ongeveer 2 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen. Bij iedere individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie hieronder).

Naar schatting[1] zullen ongeveer 9 tot 12 van de 10.000 vrouwen die een drospirenonbevattende gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen, vergeleken met ongeveer 6[2] vrouwen die een levonorgestrelbevattende gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken.

In beide gevallen is het aantal VTE's per jaar kleiner dan het verwachte aantal bij vrouwen tijdens de zwangerschap of in de periode na de bevalling.

VTE kan in 1-2% van de gevallen een dodelijk afloop hebben.

Aantal VTE-gevallen per 10.000 vrouwen in één jaar



In extreem voorkomende gevallen is het optreden van trombose in andere bloedvaten gemeld bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum, bijv. in hepatische, mesenteriale, renale of retinale venen en arteriën.

Risicofactoren voor VTE

Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum kan substantieel verhoogd zijn bij een vrouw met additionele risicofactoren, vooral als er sprake is van meerdere risicofactoren (zie de tabel).

Yasminelle is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren heeft waardoor zij een verhoogd risico op veneuze trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico op VTE. Indien de balans van voordelen en risico's als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor VTE

Risicofactor	Toelichting
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m²)	Risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Het is vooral belangrijk om te overwegen of er ook andere risicofactoren aanwezig zijn.
Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren	In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de pleister/pil/ring te staken (in geval van een electieve chirurgische ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het gebruik niet eerder dan twee weken na volledige remobilisatie te hervatten. Er dient een andere anticonceptiemethode te worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen. Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Yasminelle niet vooraf is gestaakt.
Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met VTE	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte
Toenemende leeftijd	Vooral boven de 35 jaar

Er is geen consensus over de mogelijke rol van spataderen en oppervlakkige tromboflebitis bij het ontstaan of de progressie van veneuze trombose. Er dient rekening te worden gehouden met het verhoogde risico op trombo-embolie tijdens de zwangerschap en vooral tijdens de 6 weken durende periode van het puerperium (voor informatie over “Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding” zie rubriek 4.6).

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)

Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruikt.

De volgende symptomen kunnen wijzen op diepe veneuze trombose (DVT):
- unilaterale zwelling van een been en/of voet of langs een ader in het been;
- pijn of gevoeligheid van een been die mogelijk alleen wordt gevoeld bij het staan of lopen,
- verhoogde temperatuur in het aangetaste been, rode of verkleurde huid op het been.

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):
- plotseling ontstaan van onverklaarde kortademigheid of snelle ademhaling;
- plotseling hoesten, mogelijk geassocieerd met hemoptoë (bloedspuwing);
- scherpe pijn op de borst;
- ernstig licht gevoel in het hoofd of duizeligheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Sommige van deze symptomen (bijv. "kortademigheid", "hoesten") zijn niet-specifiek en kunnen ten onrechte worden geïnterpreteerd als gewonere of minder ernstige voorvallen (bijv. luchtweginfecties).

Andere verschijnselen die kunnen wijzen op vasculaire occlusie zijn: plotselinge pijn, zwelling en lichte blauwverkleuring van een ledemaat.

Als de occlusie in het oog is gelokaliseerd, kunnen de symptomen variëren van pijnloos wazig zien tot progressie tot verlies van het gezichtsvermogen. Soms kan verlies van het gezichtsvermogen bijna onmiddellijk optreden.

Risico op arteriële trombo-embolie (ATE)

In epidemiologisch onderzoek is het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of cerebrovasculair accident (bijv. TIA [transiënte ischemische aanval], beroerte). Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen een dodelijke afloop hebben.

Risicofactoren voor ATE

Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of van een CVA bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie de tabel). Yasminelle is gecontra-indiceerd als een vrouw één ernstige of meerdere risicofactoren voor ATE heeft waardoor zij een hoog risico op arteriële trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico. Indien de balans van voordelen en risico’s als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor ATE

Risicofactor	Toelichting
Toenemende leeftijd	Vooral boven de 35 jaar
Roken	Vrouwen dienen het advies te krijgen om niet te roken als zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum willen gebruiken. Vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar en doorgaan met roken dienen het dringende advies te krijgen om een andere anticonceptiemethode toe te passen.
Hypertensie	
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m^2)	Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Vooral belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50^e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum
Migraine	Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (die prodromaal kan zijn voor een CVA) kan een reden zijn om direct te stoppen
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met aandoeningen van de bloedvaten	Diabetes mellitus, hyperhomocysteïnemie, hartklepziekte en atriumfibrilleren, dislipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus.

Symptomen van ATE
Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken.
De volgende symptomen kunnen wijzen op een cerebrovasculair accident (CVA):
- plotseling verdoofd gevoel of zwakte van gezicht, arm of been, vooral aan één zijde van het lichaam;
- plotselinge moeite met lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of coördinatie;
- plotselinge verwardheid, moeite met praten of begrijpen;
- plotselinge moeite met zien in één of beide ogen;
- plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak
- verminderd bewustzijn, of flauwvallen met of zonder epileptische aanval.

Symptomen van voorbijgaande aard suggereren dat het voorval een transiënte ischemische aanval (TIA) is.
De volgende symptomen kunnen wijzen op een myocardinfarct (MI):
- pijn, ongemak, druk, of een zwaar, beklemd of vol gevoel in de borst, arm of onder het borstbeen;
- ongemak dat uitstraalt naar de rug, kaak, keel, arm, maag;
- vol gevoel, indigestie of naar adem snakken;
- transpireren, misselijkheid, braken of duizeligheid;
- extreme zwakte, angst of kortademigheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

- Tumoren

Een verhoogd risico van cervixcarcinoom bij langdurige COAC-gebruiksters (> 5 jaar) werd in enkele epidemiologische onderzoeken gemeld, maar er blijft controversie bestaan over de mate waarin deze bevinding is toe te schrijven aan verstorende effecten zoals seksueel gedrag en andere factoren zoals humaan papillomavirus (HPV).

Een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken heeft gerapporteerd dat er een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) bestaat dat borstkanker wordt gediagnosticeerd bij vrouwen die huidige COAC-gebruiksters zijn. Het verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het stoppen van het COAC-gebruik. Omdat borstkanker zeldzaam is bij vrouwen onder de leeftijd van 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij huidige of recente COAC-gebruiksters klein ten opzichte van het levenslange risico voor borstkanker. Deze onderzoeken geven geen aanwijzing voor een oorzakelijk verband. Het waargenomen verhoogde risicopatroon kan te wijten zijn aan een vroegere diagnose van borstkanker bij COAC-gebruiksters, van de biologische effecten van COAC's of van een combinatie van beide. Er is een tendens dat de borstkankers, gediagnosticeerd bij vrouwen die ooit een COAC hebben gebruikt, klinisch minder vergevorderd zijn dan de kankers gediagnosticeerd bij vrouwen die nooit een COAC hebben gebruikt.

In zeldzame gevallen werden goedaardige levertumoren en in nog zeldzamere gevallen kwaadaardige levertumoren bij COAC-gebruiksters gemeld. In geïsoleerde gevallen hebben deze tumoren tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen geleid. In de differentiaaldiagnose moet een levertumor overwogen worden als hevige pijn boven in de buik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een intra-abdominale bloeding optreden bij vrouwen die een COAC nemen.

Het risico op endometrium- en eierstokkanker is verminderd door het gebruik van hooggedoseerde COAC's (50 µg ethinylestradiol). Of dit ook zo is voor laaggedoseerde COAC's moet nog worden bevestigd.

- Andere aandoeningen

Het progestageen bestanddeel in Yasminelle is een aldosteron-antagonist met kaliumsparende eigenschappen. In de meeste gevallen is geen stijging van de kaliumspiegels te verwachten. In een klinische studie, bij sommige patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende geneesmiddelen, stegen de serumkaliumspiegels echter licht, maar niet significant tijdens drospirenon-inname. Daarom is het aanbevolen om het serumkalium te bepalen gedurende de eerste behandelingscyclus bij patiënten met nierinsufficiëntie en hoognormale waarden van het serumkalium voor behandeling, in het bijzonder tijdens gelijktijdig gebruik van kaliumsparende geneesmiddelen. Zie ook rubriek 4.5.

Bij vrouwen met hypertriglyceridemie, of een familieanamnese hiervan, kan een verhoogd risico van pancreatitis bestaan als zij een COAC gebruiken.

Hoewel bij veel vrouwen die een COAC nemen, geringe verhogingen van de bloeddruk werden gerapporteerd, zijn klinisch relevante verhogingen zeldzaam. Enkel in deze zeldzame gevallen is onmiddellijke onderbreking van het COAC-gebruik gerechtvaardigd. Indien tijdens het COAC-gebruik bij reeds bestaande hypertensie, constant verhoogde bloeddrukwaarden of een significante bloeddrukstijging niet voldoende op een antihypertensieve therapie reageren, moet het COAC worden gestaakt. Waar het gepast wordt geacht, kan het COAC-gebruik worden hervat als er met een antihypertensieve therapie normale bloeddrukwaarden bereikt kunnen worden.

Van de volgende aandoeningen is gerapporteerd dat ze kunnen optreden of kunnen verslechteren zowel tijdens de zwangerschap als tijdens COAC-gebruik, maar er is geen beslissend bewijs dat er verband bestaat met het COAC-gebruik : geelzucht en / of pruritus in verband met cholestase; galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematosus; hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies.

Exogene oestrogenen kunnen de symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem uitlokken of verergeren.

Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen het onderbreken van het COAC-gebruik noodzakelijk maken totdat de parameters van de leverfunctie genormaliseerd zijn. Opnieuw optreden van cholestatische geelzucht en / of aan cholestase gerelateerde pruritus nadat dit eerder was opgetreden tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van geslachtssteroïden, maakt het stoppen van COAC's noodzakelijk.

Hoewel COAC'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 bij diabetespatiënten die laaggedoseerde COAC's gebruiken (die minder dan 0,05 mg ethinylestradiol bevatten). Vrouwen met diabetes moeten echter onder zorgvuldige controle blijven, in het bijzonder in het vroege stadium van COAC-gebruik.

Er is melding gemaakt van een verslechtering van epilepsie, de ziekte van Crohn en van colitis ulcerosa tijdens COAC-gebruik.

Depressieve stemming en depressie zijn bekende bijwerkingen van het gebruik van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.8). Depressie kan ernstig zijn en is een bekende risicofactor voor suïcidaal gedrag en zelfmoord. Vrouwen moet worden aanbevolen om contact met hun arts op te nemen in geval van stemmingswisselingen en symptomen van depressie, ook kort na aanvang van de behandeling.

Chloasma kan af en toe optreden, in het bijzonder bij vrouwen met chloasma gravidarum in de anamnese. Vrouwen met neiging tot chloasma, dienen blootstelling aan zonlicht of UV-straling te vermijden wanneer ze een COAC innemen.

Dit geneesmiddel bevat 46 mg lactose per tablet. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Medisch onderzoek / consultatie

Voordat met Yasminelle wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige anamnese (inclusief familiegeschiedenis) worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en er moet een lichamelijk onderzoek moet worden uitgevoerd, op geleide van contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk om de vrouw attent te maken op de informatie over veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van Yasminelle, ten opzichte van andere gecombineerde hormonale anticonceptiva, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in geval van een vermoede trombose.

De vrouw moet ook worden geïnstrueerd om de bijsluiter goed te lezen en zich te houden aan het gegeven advies. De frequentie en aard van de onderzoeken dienen gebaseerd te zijn op gangbare praktijkrichtlijnen en op individuele basis te worden aangepast.

Vrouwen dienen erop te worden gewezen dat hormonale anticonceptiva niet beschermen tegen hiv-infecties (aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

Verminderde doeltreffendheid

De doeltreffendheid van COAC's kan verminderd zijn in het geval van bv. vergeten tabletten (zie rubriek 4.2), gastro-intestinale stoornissen (zie rubriek 4.2) of concomiterende medicatie (zie rubriek 4.5).

Verminderde cycluscontrole

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

Indien het onregelmatige bloedverlies aanhoudt of pas optreedt nadat eerdere cycli regelmatig waren, dan moet rekening gehouden worden met niet-hormonale oorzaken en zijn afdoende diagnostische maatregelen geïndiceerd om een maligniteit of een zwangerschap uit te sluiten. Die kunnen ook een curettage omvatten.

Bij sommige vrouwen kan het gebeuren dat er geen onttrekkingsbloeding optreedt tijdens het tabletvrije interval. Als het COAC volgens de aanwijzingen beschreven in rubriek 4.2 werd ingenomen, is het onwaarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Als het COAC echter niet volgens deze aanwijzingen werd ingenomen in de periode voorafgaand aan de eerste uitgebleven onttrekkingsbloeding of als er twee onttrekkingsbloedingen ontbreken, moet zwangerschap worden uitgesloten vooraleer het COAC-gebruik voort te zetten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Opmerking: de bijsluiter van concomiterende geneesmiddelen moet worden geraadpleegd om mogelijke interacties te identificeren.

- Effecten van andere geneesmiddelen op Yasminelle

Er kunnen interacties optreden met geneesmiddelen die microsomale enzymen induceren. Dat kan leiden tot een hogere klaring van geslachtshormonen en tot doorbraakbloedingen en/of falen van de contraceptie.
Beleid
Enzyminductie kan al na enkele dagen behandeling worden waargenomen. Doorgaans is de enzyminductie maximaal na enkele weken. Na stopzetting van de behandeling kan de enzyminductie nog ongeveer 4 weken aanhouden.
Kortetermijnbehandeling
Vrouwen die een behandeling met enzyminducerende geneesmiddelen krijgen, moeten naast het COC tijdelijk een barrièremethode of een andere methode van contraceptie gebruiken. De barrièremethode moet gedurende de hele duur van behandeling met het concomiterende geneesmiddel en gedurende 28 dagen na stopzetting ervan worden gebruikt. Als het geneesmiddel langer wordt ingenomen dan het einde van de tabletten in de verpakking van het COC, moet de volgende verpakking meteen na de vorige worden gestart zonder het gebruikelijke tabletvrije interval.
Langetermijnbehandeling
Bij vrouwen die een langetermijnbehandeling krijgen met leverenzyminducerende werkzame stoffen, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale methode van contraceptie aanbevolen.

In de literatuur werden de volgende interacties gerapporteerd:
Stoffen die de klaring van COC's verhogen (geringere werkzaamheid van COC's door enzyminductie), bijv.:
barbituraten, bosentan, carbamazepine, fenytoïne, primidon, rifampicine en de anti-hiv-middelen ritonavir, nevirapine en efavirenz en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine, topiramaat en producten die de kruidenremedie sint-janskruid (Hypericum perforatum) bevatten.
Stoffen met variabele effecten op de klaring van COC's:
Bij gelijktijdige toediening met COC's kunnen veel combinaties van hiv-proteaseremmers en non-nucleoside-reversetranscriptaseremmers, waaronder combinaties met HCV-remmers de plasmaconcentraties van oestrogenen of progestagenen verhogen of verlagen. Het netto-effect van die veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.
Daarom moet de bijsluiter van concomiterende geneesmiddelen tegen hiv/HCV worden geraadpleegd voor mogelijke interacties en eventuele verwante raadgevingen. In geval van twijfel moeten vrouwen die worden behandeld met een proteaseremmer of een non-nucleoside-reversetranscriptaseremmer, een aanvullende contraceptieve barrièremethode gebruiken.

Stoffen die de klaring van COC's verlagen (enzymremmers):
De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers is nog onbekend.
Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentratie van het oestrogeen of het progestageen, of beide, verhogen.
In een studie met herhaalde doses van de combinatie drospirenon (3 mg per dag)/ethinylestradiol (0,02 mg per dag), verhoogde de gelijktijdige toediening gedurende 10 dagen van de krachtige CYP3A4-remmer ketoconazol de AUC(0-24uur) van drospirenon met een factor 2,7 en van ethinylestradiol met een factor 1,4.
Etoricoxib in een dosering van 60 tot 120 mg/dag verhoogde de plasmaconcentratie van ethinylestradiol respectievelijk met een factor 1,4 tot 1,6 wanneer het gelijktijdig werd ingenomen met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum dat 0,035 mg ethinylestradiol bevatte.

- Effecten van Yasminelle op andere geneesmiddelen

COC's kunnen het metabolisme van bepaalde andere werkzame stoffen beïnvloeden. Als gevolg daarvan, kunnen de concentraties in plasma en weefsels ofwel toenemen (bv cyclosporine) ofwel afnemen (bv. lamotrigine).

Op basis van *in-vivo*-interactieonderzoek bij vrijwilligsters die omeprazol, simvastatine of midazolam gebruiken als indicatorsubstraat, is een klinisch relevante interactie van drospirenon in doses van 3 mg met het door cytochroom P450 gemedieerde metabolisme van andere werkzame stoffen onwaarschijnlijk.

Klinische gegevens wijzen erop dat ethinylestradiol de klaring van CYP1A2-substraten remt, wat tot een zwakke (bijv. theofylline) of matige (bijv. tizanidine) stijging van de plasmaconcentratie van deze substraten leidt.

- Farmacodynamische interacties

Tijdens klinische studies waarin patiënten behandeld werden voor infecties door hepatitis-C-virus (HCV) met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, met of zonder ribavirine, kwamen verhogingen van transaminase (ALT) van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's). Bovendien werden ook bij patiënten die behandeld werden met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir verhoogde ALT-waarden waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals CHC's (zie rubriek 4.3).

Daarom moeten gebruiksters van Yasminelle overschakelen op een andere anticonceptiemethode (bv. anticonceptie met alleen progestageen of een niet-hormonale methode) voordat ze een behandeling met deze combinatie van geneesmiddelen starten. Yasminelle kan 2 weken na het voltooien van de behandeling met deze combinatie van geneesmiddelen worden hervat.

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

- Andere vormen van interacties

Laboratoriumtesten

Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan de uitslag van bepaalde laboratoriumtesten beïnvloeden, waaronder de biochemische parameters van

lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie, plasmaspiegels van (transport)proteïnen, bv. corticosteroïdbindend globuline en lipiden / lipoproteïnefracties, parameters van het koolhydraatmetabolisme en parameters van bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normale laboratoriumbereik. Drospirenon veroorzaakt een toename van de plasmarenineactiviteit en van het plasma-aldosteron, als gevolg van zijn lichte antimineralocorticoïde activiteit.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Yasminelle is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap.

Indien zwangerschap optreedt tijdens het gebruik van Yasminelle, dient het preparaat onmiddellijk gestaakt te worden. Uitgebreide epidemiologische onderzoeken hebben niet gewezen op een toegenomen risico van aangeboren afwijkingen bij kinderen van wie de moeder een COAC gebruikte in de periode voorafgaand aan de zwangerschap, noch op een teratogeen effect wanneer een COAC onopzettelijk tijdens de zwangerschap werd gebruikt.

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 werkzame bestanddelen, niet worden uitgesloten. Echter, de algemene ervaring met COAC's tijdens de zwangerschap leverde geen bewijs van een werkelijk ongewenst effect bij mensen.

De beschikbare gegevens met betrekking tot het gebruik van Yasminelle tijdens de zwangerschap zijn te beperkt om er een conclusie op te mogen baseren over de negatieve effecten van Yasminelle op de zwangerschap, de gezondheid van de foetus of het pasgeboren kind. Tot dusver zijn er geen relevante epidemiologische gegevens beschikbaar.

Er moet rekening gehouden worden met het verhoogde risico op VTE in de periode na de bevalling wanneer het gebruik van Yasminelle hervat wordt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding

De lactatie kan worden beïnvloed door COAC's, omdat zij de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en zijn samenstelling veranderen. Daarom dient het gebruik van COAC's in het algemeen niet aanbevolen te worden vooraleer de moeder volledig met de borstvoeding is gestopt. Tijdens COAC-gebruik kunnen kleine hoeveelheden van de anticonceptieve steroïden en/of hun metabolieten worden uitgescheiden met de melk. Deze hoeveelheden kunnen een invloed hebben op het kind.

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

Er werden geen studies uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Er werden bij COAC-gebruiksters geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Voor ernstige ongewenste effecten bij COAC -gebruiksters, zie ook rubriek 4.4.

De volgende ongewenste geneesmiddelenreacties werden tijdens het gebruik van Yasminelle gerapporteerd:

Onderstaande tabel rapporteert bijwerkingen volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen (MedDRA SOCs). De frequenties zijn gebaseerd op de gegevens van klinisch onderzoek.

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Frequentie van bijwerkingen			
	Vaak ≥1/100 tot <1/10	**Soms** ≥1/1.000 tot <1/100	**Zelden** ≥1/10.000 tot <1/1.000	**Niet bekend**

Infecties en parasitaire aandoeningen		Candidiasis Herpes simplex		
Immuunsysteemaandoeningen		Allergische reactie	Astma	Verergering van symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Toegenomen eetlust		
Psychische stoornissen	Emotionele labiliteit	Depressie Zenuwachtigheid Slaapstoornis		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Paresthesie Vertigo		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Hypo-acusis	
Oogaandoeningen		Gezichtstoornis		
Hartaandoeningen		Extrasystolen Tachycardie		
Bloedvataandoeningen		Longembolie Hypertensie Hypotensie Migraine Spataders	Veneuze trombo-embolie (VTE) Arteriële trombo-embolie (ATE)	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Faryngitis		
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn	Nausea Braken Gastro-enteritis Diarree Constipatie Gastro-intestinale stoornis		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Acne	Alopecia Eczeem Pruritus Uitslag Droge huid Seborroe, Huidaandoening	Erythema nodosum Erythema multiforme	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Nekpijn Pijn in ledematen Spierkrampen		
Nier- en urinewegaandoeningen		Cystitis		

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Pijn in de borsten Groter worden van de borsten Gevoelige borsten Dysmenorroe Metrorragie	Neoplasmata in de borsten Fibrokysten in de borsten Galactorroe Ovariumkyste Warmte-opwellingen Menstruatiestoornissen Amenorroe Menorragie Vaginale candidiasis Vaginitis Genitale afscheiding Vulvovaginale stoornis Vaginale droogheid Pijn in het bekken Verdacht Papanicolaou uitstrijkje Verminderd libido		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Oedeem Asthenie Pijn Overdreven dorst Meer zweten		
Onderzoeken	Gewichtstoename	Gewichtsafname		

Om een bepaalde reactie en zijn synoniemen en verwante aandoeningen te beschrijven, is de meeste geschikte MedDRA-term gebruikt.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er is een verhoogd risico waargenomen op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, transiënte ischemische aanvallen, veneuze trombose en longembolie bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruikten. Hier wordt in rubriek 4.4 dieper op ingegaan.

De volgende ernstige bijwerkingen die zijn besproken in rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”, werden gerapporteerd bij vrouwen die COAC’s gebruiken:

- Veneuze trombo-embolische aandoeningen
- Arteriële trombo-embolische aandoeningen
- Hypertensie
- Levertumoren
- Optreden of verslechteren van aandoeningen waarvoor geen eenduidig bewijs bestaat over het verband met COAC-gebruik: ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, epilepsie, uterusmyomen, porfyrie, systemische lupus erythematosus, herpes gestationis, chorea van Sydenham, hemolytisch uremisch syndroom, cholestatische geelzucht.
- Chloasma
- Acute en chronische leverfunctiestoornissen kunnen het staken van het COAC-gebruik noodzakelijk maken totdat de parameters van de leverfunctie weer genormaliseerd zijn.

De frequentie van de diagnose borstkanker is heel licht toegenomen bij COAC-gebruiksters. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen onder de leeftijd van 40 jaar, is het aantal extra gevallen klein vergeleken met het totale risico van borstkanker. Een oorzakelijk verband met COAC-gebruik is onbekend. Voor verdere informatie, zie rubriek 4.3 en 4.4.

Interacties
Doorbraakbloeding en/of mislukken van de anticonceptie kunnen te wijten zijn aan interacties tussen andere geneesmiddelen (enzyminductoren, bepaalde antibiotica) en orale anticonceptiva (zie rubriek 4.5).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico’s van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er is nog geen enkele ervaring met een overdosis van Yasminelle. Op basis van algemene ervaring met gecombineerde orale anticonceptiva zijn de symptomen die in dit geval eventueel kunnen optreden misselijkheid, braken en dervingsbloeding. Een dervingsbloeding kan zelfs optreden bij meisjes voor de menarche als ze het geneesmiddel per vergissing innemen. Er zijn geen antidota en verdere behandeling dient symptomatisch te verlopen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie (ATC-code) : Progestagenen en oestrogenen, vaste combinaties
ATC code: G03AA12

Pearl index voor het falen van de methode: 0,11 (bovenste, tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsgrens: 0,60)
Totale Pearl Index: (falen van de methode + patiëntenfalen): 0,31 (bovenste tweezijdige 95% betrouwbaarheidsgrens : 0,91).

De anticonceptieve werking van Yasminelle is gebaseerd op de interactie van verschillende factoren, waarvan de remming van de ovulatie en de veranderingen in het endometrium als de belangrijkste worden beschouwd.

Yasminelle is een gecombineerd oraal anticonceptivum met ethinylestradiol en het progestageen drospirenon. Bij een therapeutische dosering bezit drospirenon ook anti-androgene en lichte antimineralocorticoïde eigenschappen. Het heeft geen oestrogene, glucocorticoïde noch antiglucocorticoïde activiteit. Dit geeft drospirenon een farmacologisch profiel dat sterk lijkt op het natuurlijke hormoon progesteron.

Vanuit klinische onderzoeken zijn er aanwijzingen dat de lichte antimineralocorticoïde eigenschappen van Yasminelle resulteren in een licht antimineralocorticoïd effect.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

- Drospirenon

Absorptie

Oraal toegediend drospirenon wordt snel en nagenoeg volledig geabsorbeerd. Maximale concentraties van de werkzame stof in het serum van ongeveer 38 ng / ml worden bereikt ongeveer 1 - 2 uur na eenmalige inname. De biologische beschikbaarheid ligt tussen 76 en 85%. Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van drospirenon.

Distributie

Na orale toediening nemen de serumdrospirenonspiegels af met een terminale halfwaardetijd van 31 uur. Drospirenon bindt aan plasma-albumine en bindt niet aan geslachtshormoonbindend globuline (SHBG) of corticoïdbindend globuline (CBG). Slechts 3 - 5% van de totale serumconcentratie van de werkzame stof is aanwezig als vrij steroïd. De door ethinylestradiol geïnduceerde toename van het SHBG beïnvloedt de serum-eiwitbinding van drospirenon niet. Het gemiddelde schijnbare verdelingsvolume van drospirenon is 3,7 ± 1,2 l / kg.

Biotransformatie

Drospirenon wordt in hoge mate gemetaboliseerd na orale toediening. De belangrijkste metabolieten in plasma zijn de zure vorm van drospirenon, die wordt gevormd door het openen van de lactonring en het 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfaat, dat door reductie en vervolgens sulfatering wordt gevormd. Drospirenon wordt ook door oxidatief metabolisme gekatalyseerd door CYP3A4.

In vitro is drospirenon in staat om de cytochroom P450-enzymen CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 zwak tot matig te remmen.

Eliminatie

De metabolische klaringssnelheid van drospirenon in het serum is 1,5 ± 0,2 ml / min / kg. Drospirenon wordt slechts in spoorhoeveelheden in ongewijzigde vorm uitgescheiden. De metabolieten van drospirenon worden uitgescheiden met de feces en de urine met een uitscheidingsverhouding van ongeveer 1,2 tot 1,4. De halfwaardetijd van de metabolietenuitscheiding met de urine en feces is ongeveer 40 uur.

Steady-state-concentratie

Tijdens een behandelingscyclus worden maximale steady-state-concentraties van drospirenon in serum van ongeveer 70 ng / ml na ongeveer 8 dagen behandeling bereikt. De serumdrospirenonspiegels accumuleerden met een factor van ongeveer 3 als gevolg van de verhouding tussen de terminale halfwaardetijd en het doseringsinterval.

Speciale patiëntengroepen

Effect van nierinsufficiëntie

De steady state van serumdrospirenonspiegels bij vrouwen met milde nierinsufficiëntie (creatinineklaring CLcr, 50-80 ml / min) waren vergelijkbaar met die van vrouwen met normale nierfunctie. De serumdrospireronspiegels waren gemiddeld 37% hoger bij de vrouwen met matige nierinsufficiëntie (CLcr, 30-50 ml / min) vergeleken met die van vrouwen met normale nierfunctie. Behandeling met drospirenon werd ook goed verdragen door vrouwen met milde en matige nierinsufficiëntie. Behandeling met drospirenon heeft geen enkel klinisch significant effect op de serumkaliumconcentratie getoond.

Effect van leverinsufficiëntie

In een studie waarbij een enkele dosis werd toegediend was de orale klaring (CL/F) met ongeveer 50 % afgenomen bij vrijwilligers met matige leverinsufficiëntie, vergeleken met die met een normale leverfunctie. De waargenomen afname van de drospirenonklaring bij vrijwilligers met een matige leverinsufficiëntie liet zich niet vertalen in een duidelijk verschil in serumkaliumconcentraties. Zelfs in aanwezigheid van diabetes en gelijktijdige behandeling met spironolacton (twee factoren die een patiënte kunnen voorbeschikken tot hyperkaliëmie) werd geen toename van de serumkaliumconcentratie hoger dan de bovenste limiet van de normaalwaarden waargenomen. Er kan worden geconcludeerd dat drospirenon goed wordt verdragen door patiënten met een milde of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B).

Etnische groepen

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

- Ethinylestradiol

Absorptie

Oraal toegediend ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Piekserumspiegels van ongeveer 33 pg / ml worden binnen de 1-2 uur na enkelvoudige orale toediening bereikt. Ten gevolge van de presystemische conjugatie en het first-pass metabolisme is de absolute biologische beschikbaarheid ongeveer 60%. Gelijktijdige inname van voedsel verminderde de biologische beschikbaarheid van ethinylestradiol in ongeveer 25% van de onderzochte proefpersonen terwijl er geen verandering werd geobserveerd bij de anderen.

Distributie

Ethinylestradiolserumspiegels dalen in twee fases, de terminale dispositiefase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 24 uur. Ethinylestradiol wordt in hoge mate (ongeveer 98,5%), maar niet-specifiek, aan serumalbumine gebonden en induceert een stijging van de SHBG- en corticoïdbindend globuline (CBG)-serumconcentraties. Er werd een schijnbaar distributievolume van ongeveer 5 l / kg bepaald.

Biotransformatie

Ethinylestradiol ondergaat een significant eerste passage metabolisme in de darmen en de lever. Ethinylestradiol wordt primair gemetaboliseerd door aromatische hydroxylatie, waarbij verscheidene gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten gevormd worden, die aanwezig zijn als vrije metabolieten en als glucuronide- en sulfaatconjugaten. De metabole klaring van ethinylestradiol is ongeveer 5 ml/min/kg.

In vitro is ethinylestradiol een reversibele remmer van CYP2C19, CYP1A1 en CYP1A2 en tevens een op mechanisme gebaseerde remmer van CYP3A4/5, CYP2C8 en CYP2J2.

Eliminatie

Ethinylestradiol wordt niet in een significante hoeveelheid in onveranderde vorm uitgescheiden. De metabolieten van ethinylestradiol worden uitgescheiden in een urine / feces verhouding van 4:6. De halfwaardetijd van de uitscheiding van de metabolieten is ongeveer 1 dag.

Steady-state-concentratie

Steady-state-concentraties worden tijdens de tweede helft van een behandelingscyclus bereikt en de serumspiegels van ethinylestradiol accumuleren met een factor van ongeveer 2,0 tot 2,3.

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 drospirenon in hogere doses dan die bij gebruiksters van Yasminelle, werden effecten op de geslachtsdifferentiatie waargenomen bij ratfoetussen, maar niet bij apen. Milieurisicobeoordeling studies hebben aangetoond dat ethinylestradiol en drospirenon het potentieel hebben om een risico te vormen voor het watermilieu (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Magnesiumstearaat (E470b)

Tabletomhulling:

Hypromellose (E464)
Talk (E553b)
Titaniumdioxide (E171)
IJzeroxidepigment, rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doorzichtige PVC / Aluminium blisterverpakking

Verpakkingsgrootten
21 tabletten
3 x 21 tabletten
6 x 21 tabletten
13 x 21 tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Dit geneesmiddel kan een risico voor het milieu vormen (zie rubriek 5.3). Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Bayer SA-NV
Kouterveldstraat 7A 301
B-1831 Diegem (Machelen)

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

België	BE288206	
Luxemburg	2006110022	
	1x 21 tabletten	0446001
	3x 21 tabletten	0446015
	6x 21 tabletten	0446029
	13x 21 tabletten	0446032

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 november 2006
Datum van laatste verlenging: 24 januari 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 03/2025

[1] Deze incidenties werden geschat op basis van alle epidemiologische onderzoeksgegevens samen, met gebruik van relatieve risico's voor de verschillende producten, vergeleken met levonorgestrelbevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva.
[2] Middelste punt van het bereik ('*mid-point of range*') van 5-7 per 10.000 vrouwjaren, op basis van een relatief risico voor levonorgestrelbevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva versus niet-gebruik van ongeveer 2,3 tot 3,6