1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Yasmin 0,03 mg/3 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 0,030 mg ethinylestradiol en 3 mg drospirenon.

Hulpstof met bekend effect: lactose 46 mg (als lactosemonohydraat 48,17 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen: zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.
Lichtgele, ronde tabletten met convexe zijden, één zijde met de letters “DO” in een regelmatige zeshoek.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie.

Bij de beslissing om Yasmin 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 Yasmin 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 Yasmin 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 tabletvrij interval van 7 dagen. Tijdens dit interval treedt doorgaans een onttrekkingsbloeding op. Deze bloeding begint meestal op de tweede of derde dag na de laatste tablet en is mogelijk niet voorbij voordat met de volgende blisterverpakking wordt begonnen.

Hoe beginnen met Yasmin?

- 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 (gecombineerd oraal anticonceptivum (COAC), vaginale anticonceptiering of anticonceptiepleister)

De vrouw dient bij voorkeur met Yasmin te starten op de dag na de laatste werkzame tablet (de laatste tablet met de werkzame bestanddelen) van haar voorgaande COAC, maar niet later dan op de dag na 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 Yasmin 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 bevalling 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 COAC begint.

Voor vrouwen die borstvoeding geven: zie rubriek 4.6.

Wat te doen na het vergeten van tabletten?

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 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 van vergeten tabletten 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 hypothalamus-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 het tabletvrije interval 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 eerste 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 tabletvrije periode 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 tabletten. Zodra zij klaar is met de huidige blisterverpakking moet ze doorgaan met de volgende blisterverpakking, m.a.w. er mag geen onderbreking zijn tussen de blisterverpakkingen. De vrouw heeft waarschijnlijk geen onttrekkingsbloeding tot aan het einde van de tweede blisterverpakking maar er kan wel spotting of doorbraakbloeding optreden tijdens de innamedagen van deze blisterverpakking.

2. De vrouw mag ook worden aangeraden om te stoppen met het innemen van tabletten uit de huidige blisterverpakking. Ze moet dan een tabletvrije periode van maximaal 7 dagen inlassen, inclusief de dagen waarop zij tabletten was vergeten, en vervolgens doorgaan met de volgende blisterverpakking.

Als een vrouw tabletten heeft vergeten en vervolgens geen onttrekkingsbloeding krijgt in de eerstvolgende normale tabletvrije periode 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 (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 blisterverpakking nemen.

Hoe kan een onttrekkingsbloeding worden uitgesteld?

Om een maandelijkse bloeding een keer uit te stellen dient de vrouw zonder een tabletvrije periode door te gaan met de volgende Yasmin-blisterverpakking. De maandelijkse bloeding kan zolang als gewenst is worden uitgesteld, maar niet langer dan tot het einde van de tweede blisterverpakking. Tijdens de verlenging kan de vrouw doorbraakbloeding of spotting krijgen. Na de gebruikelijke tabletvrije periode van 7 dagen wordt de reguliere inname van Yasmin hervat.

Als een vrouw de huidige begindag van haar menstruatie wenst te verschuiven naar een andere dag, kan men haar aanraden om haar eerstvolgende tabletvrije periode te verkorten met zoveel dagen als zij wenst. Hoe korter de tabletvrije periode 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).

Bijkomende informatie over speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten
Yasmin is enkel geïndiceerd na de menarche. Gebaseerd op epidemiologisch onderzoek verzameld bij meer dan 2000 adolescente vrouwen jonger dan 18 jaar, zijn er geen gegevens die aantonen dan de veiligheid en doeltreffendheid in deze jonge leeftijdsgroep verschilt met hetgeen gekend is bij vrouwen ouder dan 18 jaar.

Ouderen
Yasmin is niet geïndiceerd voor gebruik na de menopauze.

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

Patiënten met nierfunctiestoornis
Yasmin 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. Als één van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van een CHC dan moet het gebruik hiervan onmiddellijk worden gestaakt.

- 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 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.

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Yasmin 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 Yasmin 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 Yasmin 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 Yasmin, 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 Yasmin, 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.**

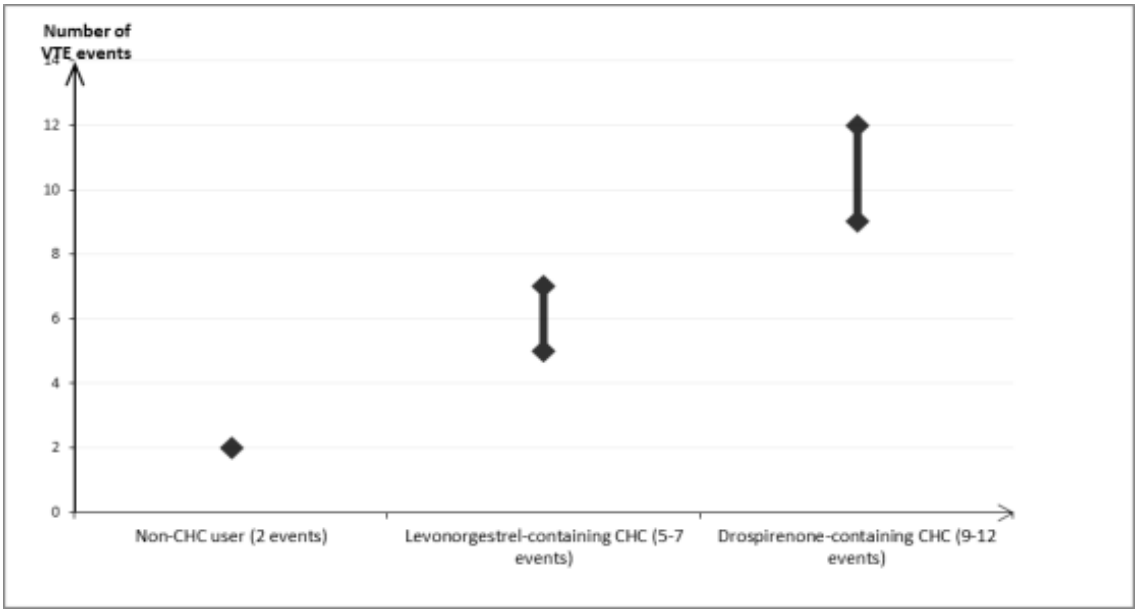
Bij vrouwen die geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken en niet zwanger zijn, zullen ongeveer 2 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen. Bij iedere individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie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

Yasmin 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 Yasmin 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). Yasmin 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 borst been;
- 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

In enkele epidemiologische onderzoeken is een verhoogd risico van cervixcarcinoom bij vrouwen die lange tijd een COAC gebruiken (>5 jaar) gemeld, maar er blijft onduidelijkheid bestaan over de mate waarin dit gegeven is toe te schrijven aan de verstorende 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 COAC 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 COAC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen beneden de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses in vrouwen die een COAC 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 risicopatroon zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker bij gebruiksters van een COAC, van de biologische effecten van COAC's, of van een combinatie van beide. Overigens is er een tendens dat borstkanker, gediagnosticeerd in vrouwen die ooit een COAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnosticeerd in vrouwen die nooit een COAC hebben gebruikt.

In zeldzame gevallen zijn in gebruiksters van COAC'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 COAC'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 COAC's (50 µg ethinylestradiol) is het risico op endometrium- en ovariumcarcinoom verminderd. Of dit ook geldt voor de lager gedoseerde COAC's moet nog worden bevestigd.

- Andere aandoeningen

Het progestageen in Yasmin 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 COAC gebruiken.

Hoewel bij veel vrouwen die COAC's gebruiken geringe verhogingen van de bloeddruk worden gerapporteerd, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Alleen in deze zeldzame gevallen is onmiddellijke onderbreking van de COAC-inname gerechtvaardigd. Indien bij reeds bestaande hypertensie tijdens COAC-gebruik, constant verhoogde bloeddrukwaarden of een significante bloeddrukstijging niet voldoende op een antihypertensieve therapie reageren, moet het COAC-gebruik worden gestaakt. Indien gewenst, kan het COAC-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 COAC's, maar er is geen eenduidig bewijs dat er verband bestaat met het gebruik van COAC's: geelzucht en/of pruritus gerelateerd aan cholestase; galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematodes (SLE); het hemolytisch uremisch syndroom (HUS); 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 een onderbreking van het COAC-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 COAC te staken.

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 in diabetespatiënten die een laaggedoseerd COAC gebruiken (minder dan 0,05 mg ethinylestradiol). Echter, vrouwen met diabetes moeten met name in het begin van het COAC-gebruik onder zorgvuldige controle blijven.

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

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 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 COAC gebruiken.

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

Medisch onderzoek/consultatie

Voordat met Yasmin 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 worden uitgevoerd op geleide van de 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 Yasmin, 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 betrouwbaarheid

De betrouwbaarheid van COAC'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 COAC'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 COAC volgens de aanwijzingen in rubriek 4.2 is ingenomen is het onwaarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Als het COAC 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 COAC wordt voortgezet.

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 Yasmin

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 Yasmin op andere geneesmiddelen

COC'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 vivo* interactieonderzoek bij vrouwelijke vrijwilligers die omeprazol, simvastatine of midazolam gebruiken als indicatorsubstraat, is een klinisch relevante interactie van drospirenon bij 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 Yasmin 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. Yasmin 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. Desalniettemin is gelijktijdig gebruik van Yasmin 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.

- Andere vormen van interacties

Laboratoriumtesten

Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan van invloed zijn op de uitslag van bepaalde laboratoriumtesten, waaronder biochemische parameters van lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie, plasmaspiegels van (transport)eiwitten zoals corticosteroïdbindend globuline, lipiden/lipoproteïnefracties 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 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Yasmin mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Als zwangerschap optreedt tijdens het gebruik van Yasmin, 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 COAC gebruikte in de periode voorafgaande aan de zwangerschap, noch een toegenomen risico op teratogene afwijkingen wanneer een COAC 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 COAC's tijdens de zwangerschap leverde geen bewijs van een werkelijk ongewenst effect bij mensen.

De beschikbare gegevens met betrekking tot het gebruik van Yasmin tijdens de zwangerschap zijn te beperkt om er conclusies op te baseren over de nadelige effecten van Yasmin 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 Yasmin 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 een effect kunnen hebben op de samenstelling ervan. Daarom wordt het gebruik van een COAC in het algemeen niet aangeraden voordat de moeder volledig met borstvoeding is gestopt.
Bij het gebruik van een COAC 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 COAC's.

4.8 Bijwerkingen

Voor ernstige ongewenste effecten bij gebruiksters van een COAC zie ook rubriek 4.4.

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

Systeem/orgaanklassen (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
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid, Astma	Verergering van symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem
Psychische aandoeningen	Neerslachtigheid	Verhoogd libido, Verlaagd libido		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn			
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Hypoacusis	
Bloedvataandoeningen	Migraine	Hypertensie, Hypotensie	Veneuze trombo-embolie (VTE), Arteriële trombo-embolie (ATE)	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Nausea	Braken, Diarree		
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Acne, Eczeem, Pruritus, Alopecia	Erythema nodosum, Erythema multiforme	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Menstruatiestoornissen, Intermenstrueel bloedverlies, Pijnlijke borsten, Gevoelige borsten, Vaginale afscheiding, Vulvovaginale candidiasis	Vergroting van de borsten, Vaginale infectie	Afscheiding uit de borsten	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		Vochtretentie, Gewichtstoename, Gewichtsverlies		

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, welke besproken zijn in rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”, zijn gerapporteerd bij gebruiksters van COAC’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 COAC’s: 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 noodzakelijk maken dat het gebruik van een COAC wordt gestaakt totdat de parameters weer zijn genormaliseerd;

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 COAC’s is onbekend. Voor verdere informatie, zie rubrieken 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 ervaring met een overdosis van Yasmin. 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 bestaat geen tegengif en verdere behandeling is alleen symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie (ATC-code): 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 gebruikster): 0,57 (bovenste, tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsgrens: 0,90).

De contraceptieve werking van Yasmin 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 is een gecombineerd oraal contraceptivum 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 antimineralocortico-steroïde eigenschappen van Yasmin 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±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. 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 patiëntengroepen

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 interindividuële 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).

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 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, zijn 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:
Lactose monohydraat
Maïszetmeel
Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Povidon K25
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling:
Hypromellose
Macrogol 6000
Talk
Titaniumdioxide (E171)
Geel ijzeroxidepigment (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Aluminium blisterverpakking

Verpakkingsgrootten:
21 tabletten
3x21 tabletten
6x21 tabletten
13x21 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. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

België:	BE218066	
Luxemburg:	2009050310	
	1x 21 tabletten	0547151
	3x 21 tabletten	0287115
	6x 21 tabletten	0547164
	13x 21 tabletten	0547178

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 november 2000
Datum van laatste verlenging: 30 november 2014

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