

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Yasmin 28 0,03/3 mg filmuhúðaðar töflur.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Ljósugular filmuhúðaðar töflur:

Hver virk filmuhúðuð tafla (1.-3. röð á töfluspjaldinu) inniheldur 3 mg dróspírenón og 0,03 mg etínýlestradíól.

Hjálparefni með þekkta verkun: laktósa 46 mg (sem laktósaeinhýdrat 48,17 mg).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

Hvítar filmuhúðaðar töflur:

Filmuhúðuðu töflurnar í 4. röð á töfluspjaldinu innihalda ekki virk efni.

Hjálparefni með þekkta verkun: laktósa 22 mg (sem laktósaeinhýdrat 23,21 mg).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Virku töflurnar eru ljósugular, kringlóttar töflur með ávölu yfirborði, önnur hliðin merkt með “DO” inni í reglulegum sexhyrningi.

Lyfleysutöflurnar eru hvítar, kringlóttar töflur með ávölu yfirborði, önnur hliðin merkt með “DP” inni í reglulegum sexhyrningi.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Getnaðarvarnartöflur.

Við ákvörðunin um að ávísa Yasmin 28 skal taka tillit til núverandi áhættuþátta konunnar, einkum hvað varðar bláæðasegarek (VTE), og hvernig hættan á bláæðasegareki með Yasmin 28 er samanborið við aðrar samsettar hormónagetnaðarvarnir (sjá kafla 4.3 og 4.4).

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lyfjagjöf

Til inntöku

## Skammtar

### **Hvernig taka skal Yasmin 28**

Taka verður töflurnar á svipuðum tíma á hverjum degi, með dálitlum vökva ef þörf er á, í þeirri röð sem töfluspjaldið sýnir. Töflurnar eru teknar samfelld. Taka skal eina töflu á dag í 28 dag samfleytt. Þegar spjaldið er búið er haldið áfram með næsta spjald. Tíðablæðingar hefjast að jafnaði á 2. til 3. degi eftir að byrjað er að taka lyfleysutöflurnar (síðasta röðin) og kunna að standa yfir enn þegar byrjað er á næsta töfluspjaldi.

### **Hvernig byrjað er að taka Yasmin 28**

- Ef ekki hefur verið notuð hormónagetnaðarvörn síðasta mánuðinn

Byrja á að taka töflurnar á fyrsta degi tíðahringsins (þ.e. á fyrsta degi tíðablæðinga).

- Þegar skipt er frá annarri tegund samsettra getnaðarvarna (samsettra getnaðarvarnartaflna, skeiðarhring eða forðaplástri) sem inniheldur blöndu hormóna

Konan á helst að byrja að taka Yasmin 28 daginn eftir síðustu virku töfluna (síðustu töfluna með virku efnunum) af fyrri samsettum getnaðarvarnartöflum. Ef um er að ræða skeiðarhring eða forðaplástur, ætti konan að hefja notkun Yasmin 28 á þeim degi sem getnaðarvörmin er fjarlægð, eða í síðasta lagi þegar hefði átt að setja upp nýjan skeiðarhring eða nýjan plástur.

- Þegar skipt er frá hormónameðferð sem einungis byggist á prógesteróni (mínipilla, stungulyf, lyf í vef) eða leginnlegg sem gefur frá sér prógesterón (IUS, intrauterine system)

Kona sem notar mínípillu má skipta hvenær sem er (þær sem eru með ígræðslu í vef eða leginnlegg geta skipt um daginn sem hún er fjarlægð, og þær sem fá sprautur skipta á þeim degi þegar til stendur að fá næstu innspýtingu), en í öllum þessum tilvikum ber að ráðleggja henni að nota auk þess getnaðarvörn á hormóna fyrstu 7 daga töflutökunnar.

- Eftir fósturlát á fyrsta þriðjungi meðgöngu

Konan má byrja strax. Þegar hún gerir það þarf hún ekki að nota aðrar aðferðir til getnaðarvarnar.

- Eftir fæðingu eða fósturlát á öðrum þriðjungi meðgöngu

Ráðleggja ber konum að byrja á 21.-28. degi eftir fæðingu eða fósturlát á öðrum þriðjungi meðgöngu. Ef byrjað er seinna ber að ráðleggja þessum konum að nota einnig getnaðarvörn án hormóna fyrstu sjö dagana. Hafi þær hins vegar þegar haft samfarir skal útiloka þungun áður en þær hefja notkun samsettra getnaðarvarnartaflna. Annars þurfa þær að bíða eftir næstu tíðablæðingum.

Þegar um er að ræða konur með barn á brjósti er vísað í kafla 4.6.

### **Viðbrögð þegar gleymst hefur að taka töflur**

Ef gleymist að taka töflurnar úr síðustu röð, skiptir það engu máli, vegna þess að þær eru lyfleysutöflur. Hinsvegar, skal fleygja þeim til þess að koma í veg fyrir að lyfleysutímabilið sé lengt. Eftirfarandi ráð eiga aðeins við ef gleymst hefur að taka virku töflurnar (1.-3. röð á þynnunni).

Þegar töku einstakrar töflu seinkar um **minna en 12 klst.** dregur það ekki úr getnaðarvörninni. Konunni ber að taka töfluna strax og hún man eftir henni og að taka næstu töflu á venjulegum tíma.

Þegar töku einstakrar töflu seinkar um **meira en 12 klst.** getur það dregið úr getnaðarvörninni. Hafa má þessar tvær grundvallarreglur í huga þegar gleymst hefur að taka töflu:

1. Aldrei má hætta að taka töflur í meira en sjö daga.
2. Það þarf að taka töflurnar í sjö daga samfleytt til að ná nægilegri bælingu undirstúkuheiladinguls-eggjakerfis-öxuls.

Þar af leiðandi er að jafnaði hægt að gefa eftirfarandi ráð:

- 1.vika

Notandi á að taka síðustu töfluna sem gleymdist strax og hún man eftir því, jafnvel þótt þurfi að taka tvær töflur á sama tíma. Síðan heldur hún áfram að taka töflurnar á venjulegum tíma. Þar að auki skal hún nota getnaðarvörn án hormóna, t.d. verjur, næstu sjö daga. Hafi hún haft samfarir á síðustu sjö dögum ber að íhuga hvort hún gæti verið þunguð. Því fleiri töflur sem hafa gleymst, og því nær lyfleysutímabilinu sem það er, þeim mun meiri hætta er á þungun.

- 2. vika

Notandi á að taka síðustu töfluna sem gleymdist strax og hún man eftir því, jafnvel þótt þurfi að taka tvær töflur á sama tíma. Síðan heldur hún áfram að taka töflurnar á venjulegum tíma. Að því gefnu að konan hafi tekið töflurnar sem skyldi síðustu sjö daga áður en hún gleymdi fyrstu töflunni, er engin þörf á viðbótarráðstöfunum til getnaðarvarnar. Ef konan hefur gleymt meira en einni töflu ber að ráðleggja henni að nota að auki aðra getnaðarvörn í sjö daga.

- 3. vika

Þegar nær dregur 7 daga lyfleysutöflutímabilinu eykst hættan á að öryggi minnki. Þó má, með því að aðlaga töflutökuna, koma í veg fyrir að getnaðarvörn minnki. Með því að fara eftir öðrum hvorum eftirfarandi valkosta er því engin ástæða til að gera viðbótarráðstafanir til varnar getnaði, enda hafi konan tekið töflurnar sem skyldi í sjö daga áður en hún gleymdi fyrstu töflu. Ef svo er ekki á konan að velja fyrri kostinn og nota að auki aðra getnaðarvörn næstu sjö daga.

1. Notandi á að taka töfluna sem gleymdist strax og hún man eftir því, jafnvel þótt það þýði að hún taki tvær töflur á sama tíma. Síðan heldur hún áfram að taka töflurnar á venjulegum tíma þar til virku töflurnar eru búnar. Síðustu 7 töflunum í síðustu röðinni (lyfleysutöflurnar) er hent. Byrja verður á næsta töfluspjaldi strax. Notandi fær sennilega ekki blæðingar fyrr en virku töflurnar á seinna töfluspjaldinu eru búnar, en blettblæðingar eða milliblaðingar geta orðið meðan á töku þessara taflna stendur.
2. Einnig má ráðleggja konu að hætta að taka virku töflurnar á töfluspjaldinu sem hún er að nota. Skal hún þá taka töflurnar í síðustu röðinni (lyfleysutöflurnar) í allt að 7 daga, að meðtöldum þeim dögum þegar hún gleymdi að taka töflur, og byrja svo á næsta töfluspjaldi.

Ef kona hefur gleymt töflum og fær síðan ekki blæðingar í næsta venjulega töfluhléi, ber að íhuga möguleikann á þungun.

### **Ráð við truflunum í meltingarvegi**

Ef truflanir í meltingarvegi eru miklar (t.d. uppköst eða alvarlegur niðurgangur), getur verið að töflurnar hafi ekki frásogast að fullu og þarf þá að gera frekari ráðstafanir til getnaðarvarnar. Ef uppköst verða innan 3-4 klukkustunda frá töflutöku, ber að taka nýja töflu (aukatöflu) strax og mögulegt er. Ef mögulegt er skal taka aukatöfluna innan 12 klukkustunda frá þeim tíma sem taflan er venjulega tekin. Ef meira en 12 klst. líða skal fara eftir þeim ráðum um gleymdar töflur sem gefin eru í kafla 4.2. "Viðbrögð þegar gleymst hefur að taka töflur". Vilji konan ekki breyta út af venjulegri töfluáætlun, þarf hún að fá sér nauðsynlega(r) aukatöflu(r) úr öðru töfluspjaldi.

## Hvernig fresta má blæðingum

Til að seinka blæðingum skal kona halda strax áfram með næsta Yasmin 28 töfluspjald án þess að taka lyfleysutöflurnar. Hún má taka töflur og fresta blæðingum eins lengi og hún vill meðan virku töflurnar á seinna töfluspjaldinu endast. Við frestun á blæðingum geta orðið blettablæðingar eða milliblæðingar. Byrjað er að taka Yasmin 28 samkvæmt leiðarvísi eftir töku 7 lyfleysutaflna.

Til að færa blæðingar til svo þær byrji á öðrum vikudegi en verið hefur, má ráðleggja konu að stytta töku lyfleysutaflna um eins marga daga og óskað er eftir. Því skemur sem lyfleysutöflurnar eru teknar, þeim mun meiri hætta er á að ekki verði blæðingar heldur aðeins blettablæðingar eða milliblæðingar á meðan hún tekur næsta töfluspjald (alveg eins og þegar hún seinkar blæðingum).

## Viðbótarupplýsingar um sérstaka sjúklingahópa

### *Börn*

Yasmin 28 er eingöngu ætlað konum sem eru byrjaðar að hafa blæðingar. Faraldsfræðileg gögn sem safnað hefur verið frá fleiri en 2000 unglingsstúlkum yngri en 18 ára benda ekki til þess að öryggi og virkni lyfsins hjá þessum aldurshópi sé frábrugðin því sem þekkt er hjá konum eldri en 18 ára.

### *Eldri konur*

Yasmin 28 er ekki ætlað til notkunar eftir breytingaskeið.

### *Sjúklingar með skerta lifrarsarfsemi*

Ekki má nota Yasmin 28 hjá konum með alvarlega lifrarsjúkdóma. Sjá einnig kafla 4.3 og 5.2.

### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Ekki má nota Yasmin 28 hjá konum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða bráða nýrnabilun. Sjá einnig kafla 4.3 og 5.2.

## 4.3 Frábendingar

Ekki skal nota samsettar hormónagetnaðarvarnir við eftirfarandi aðstæður.

Komi eitthvert þessara tilvika fram í fyrsta skipti þegar samsettar hormónagetnaðarvarnir eru notaðar, ber að hætta notkun þeirra strax.

- Bláæðasegarek (VTE) eða hætta á því
  - Segarek í bláæðum – bláæðasegarek (á segavarnarlyfjum) eða saga um slíkt (t.d. segamyndun í djúpum bláæðum eða lungnasegarek).
  - Þekkt arfgeng eða áunnin tilhneiging til bláæðasegareks, svo sem þol gegn virkjuðu C-próteini (APC-resistance), (þ.m.t. Factor V Leiden), andtrombín-III-skortur, skortur á C-próteini, skortur á S-próteini
  - Stór skurðaðgerð með langvarandi hreyfingarleysi (sjá kafla 4.4)
  - Mikil hætta á bláæðasegareki ef til staðar eru fleiri en einn áhættuþáttur (sjá kafla 4.4)
- Slagæðasegarek (ATE) eða hætta á því
  - Segarek í slagæðum – slagæðasegarek, saga um slagæðasegarek (t.d. hjartadrep) eða fyrirboði um slíkt (t.d. hjartaöng)
  - Æðasjúkdómur í heila – heilaslag (stroke), saga um heilaslag eða fyrirboði um slíkt (t.d. skammvinnt blóðþurrðarkast, TIA)
  - Þekkt arfgeng eða áunnin tilhneiging til slagæðasegareks, svo sem of mikið hómóstein í blóð (hyperhomocysteinaemia) og andfosfólípíðmótefni (mótefni andkardíólípíns (anticardiolipin antibodies), lúpus andstorkuþáttur (lupus anticoagulant)).

- Saga um mígreni með staðbundnum taugaeinkennum.
- Mikil hætta á slagæðasegareki vegna fleiri en eins áhættuþáttar (sjá kafla 4.4) eða ef til staðar er einn alvarlegur áhættuþáttur svo sem:
  - sykursýki með æðaeinkennum
  - alvarlegur háþrýstingur
  - alvarleg röskun lípópróteina í blóðinu
- Virkur, alvarlegur lifrarsjúkdómur, eða sjúkrasaga um slíkt ef lifrargildin eru ekki komin í eðlilegt horf.
- Alvarlega skert nýrnastarfsemi eða bráð nýrnabilun.
- Lifraræxli (góðkynja eða illkynja) eða sjúkrasaga um slíkt.
- Illkynja, kynhormónatengdur sjúkdómur (t.d. í kynfærum eða brjóstum) eða grunur um slíkt .
- Blæðing frá leggöngum af óþekktum orsökum..
- Ofnæmi fyrir virku innihaldsefnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ekki má nota Yasmin samhliða lyfjum sem innihalda ombitasvír/peritaprevír/rítónavír og dasabuvír, lyfjum sem innihalda glecaprevír/pibrentasvír eða sofosbuvír/velpatasvír/voxilaprevír (sjá kafla 4.5).

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Varnaðarorð

- Ef einhver eftirtalinna sjúkdóma eða áhættuþátta er fyrir hendi skal ræða við konuna um hvort Yasmin 28 henti henni.
- Við versnun eða fyrsta merki um eitthvert eftirtalið ástand eða áhættuþætti á konan að hafa samband við lækinn til þess að ákvarða hvort hætta skuli notkun Yasmin 28.
- Ef grunur leikur á eða staðfest hefur verið að konan sé með bláæðasegarek eða slagæðasegarek, skal notkun samsettra hormónagetnaðarvarna hætt. Sé meðferð hafin með segavarnarlyfjum, skal hefja notkun annarrar viðeigandi getnaðarvarnar vegna fósturskemmandi áhrifa segarvarnarmeðferðar (kúmarínlyfja).
- Æðakvillar

##### Hætta á bláæðasegareki (VTE)

Notkun allra samsettra hormónagetnaðarvarna eykur hættuna á bláæðasegareki (VTE) samanborið við enga notkun. **Lyf sem innihalda levónorgestrel, norgestimat eða noretisterón eru talin auka minnst hættu á bláæðasegareki. Fyrir önnur lyf á borð við Yasmin 28 getur áhættan verið allt að tvöfalt meiri. Ákvörðunin um að nota hvaða lyf sem er annað en það sem þekkt er að hafi minnst hættu á bláæðasegareki skal aðeins tekin eftir að rætt hefur verið við konuna til að tryggja að hún skilji hættuna á bláæðasegareki við notkun Yasmin 28, hvernig núverandi áhættuþættir hennar hafa áhrif á hættuna og að hættan á bláæðasegareki sé mest fyrsta ár fyrstu notkunar. Einnig liggja fyrir nokkrar vísbendingar um að hættan aukist ef notkun samsettrar hormónagetnaðarvarnar er hafin á ný eftir að í a.m.k. 4 vikur.**

Af þeim konum sem nota ekki samsetta hormónagetnaðarvörn og eru ekki þungaðar munu u.þ.b. 2 af 10.000 fá bláæðasegarek á eins árs tímabili. Hins vegar getur hættan verið mun meiri hjá sumum konum, eftir því hvaða undirliggjandi áhættuþættir eru fyrir hendi (sjá hér að neðan).

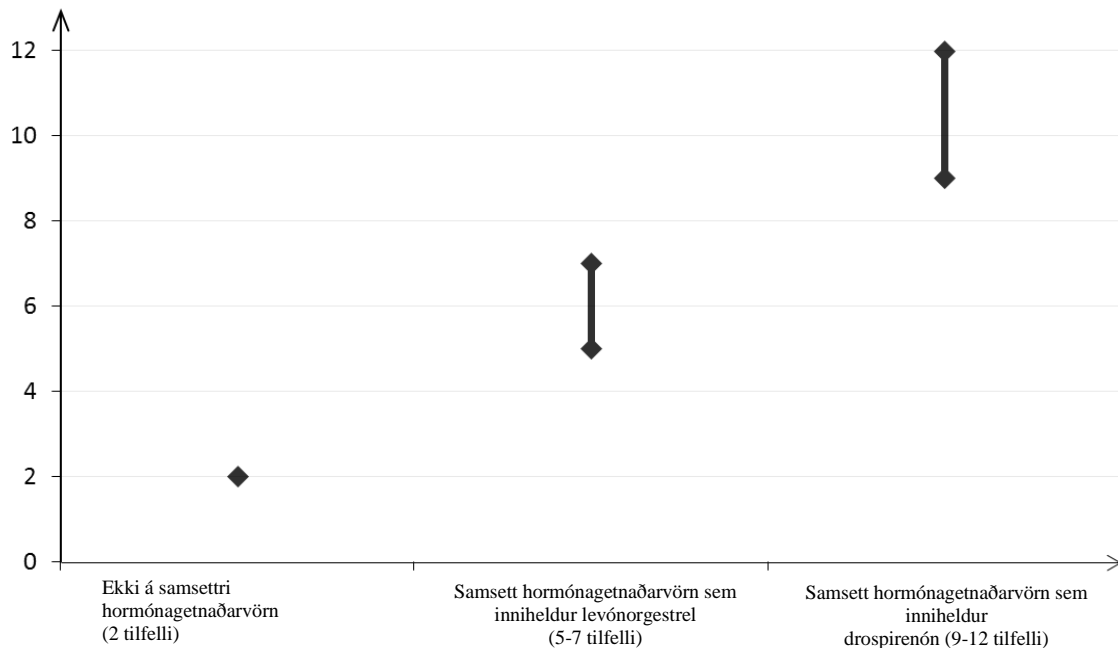
Talið er<sup>1</sup> að af þeim 10.000 konum sem nota samsetta hormónagetnaðarvörn sem inniheldur dróspírenón muni 9 til 12 konur fá bláæðasegarek á einu ári; til samanburðar við u.þ.b. 6<sup>2</sup> konur sem nota samsetta hormónagetnaðarvörn sem inniheldur levónorgestrel.

Í báðum tilvikum er fjöldi tilfella bláæðasegareks á ári minni en sá fjöldi sem búist er við hjá konum á meðgöngu eða rétt eftir barnsburð.

Bláæðasegarek getur reynst banvænt í 1-2% tilfella.

### Fjöldi tilfella bláæðasegareks á 10.000 konur á einu ári

Fjöldi tilfella  
bláæðasegareks



Örsjaldan hefur verið tilkynnt um segamyndun í öðrum æðum hjá þeim sem nota samsetta hormónagetnaðarvörn, t.d. bláæðum eða slagæðum í lifur, garnahengi, nýrum eða sjónu.

### Áhættuþættir bláæðasegareks

Hættan á fylgikvillum tengdum bláæðasegareki hjá þeim sem nota samsetta hormónagetnaðarvörn kann að aukast verulega hjá konu með aðra áhættuþætti, einkum ef þeir eru margir (sjá töflu). Ekki má nota Yasmin 28 ef konan hefur fleiri en einn áhættuþátt sem setur hana í mikla hættu á segamyndun í bláæðum (sjá kafla 4.3). Ef konan hefur fleiri en einn áhættuþátt getur verið að aukningin í áhættu sé meiri en samanlögð áhætta einstakra þátta. Í slíku tilvikskal meta heildarhættu á bláæðasegareki. Ef mat á ávinningi og áhættu er talið neikvætt skal ekki ávísa samsettri hormónagetnaðarvörn (sjá kafla 4.3).

<sup>1</sup> Þessar tíðnitölur voru ákvarðaðar út frá heildarniðurstöðum úr faraldsfræðilegu rannsóknunum með því að nota hlutfallslega áhættu mismunandi lyfja og bera saman við samsettar getnaðarvarnartöflur sem innihalda levónorgestrel.

<sup>2</sup> Meðaltalsgildi á bilinu 5-7 fyrir hver 10.000 kvenár, byggt á hlutfallslegri áhættu fyrir notendur samsettra hormónagetnaðarvarna sem innihalda levónorgestrel saman borið við 2,3-3,6 fyrir konur sem ekki nota slík lyf.

**Tafla: Áhættuþættir bláæðasegareks (VTE)**

Áhættuþáttur	Athugasemd
Offita (líkamsþyngdarstuðull yfir 30 kg/m <sup>2</sup> )	Áhættan eykst verulega með hækkandi líkamsþyngdarstuðli.  Einkum mikilvægt að hafa í huga ef aðrir áhættuþættir eru einnig fyrir hendi.
Langvarandi hreyfingarleysi, stór skurðaðgerð, hvaða skurðaðgerð sem er á fótleggjum eða grindarholi, taugaskurðaðgerð eða alvarlegir áverkar  Athugið: tímabundið hreyfingarleysi, svo sem flugferð < 4 klst., getur einnig verið áhættuþáttur bláæðasegareks, einkum hjá konum með aðra áhættuþætti	Við slíkar aðstæður er ráðlegt að hætta notkun pillu (minnst fjórum vikum fyrir valbundna skurðaðgerð) og að hefja hana ekki á ný fyrr en tveimur vikum eftir að fullri hreyfingu er náð. Nota skal aðra tegund af getnaðarvörn til þess að forðast óæskilega þungun.  Íhuga skal segavarnarmeðferð ef notkun Yasmin 28 hefur ekki verið hætt fyrir fram.
Fjölskyldusaga (bláæðasegarek einhvern tímann hjá systkini eða foreldri, við tiltölulega ungan aldur t.d. fyrir 50 ára aldur).	Ef grunur leikur á arfgengri tilhneigingu skal konunni vísað til ráðgjafar hjá sérfræðingi til að fá ráðleggingar áður en ákvörðun er tekin um notkun hvaða samsettrar hormónagetnaðarvarnar sem er
Annað sjúkdómsástand sem tengist bláæðasegareki (VTE)	Krabbamein, rauðir úlfar, blóðlýsuþvageitrunarheilkenni, langvinnur bólgusjúkdómur í þörmum (Crohns sjúkdómur eða sáraristilbólga) og sigðkornasjúkdómur
Hækkandi aldur	Einkum yfir 35 ára aldur

Ekki liggur fyrir samdóma álit um það hvort æðahnútar og grunn segabláæðabólga hafi hlutverki að gegna við myndun eða versnun segamyndunar í bláæðum.

Íhuga verður aukna hættu á segareki á meðgöngu, og einkum á fyrstu 6 vikum eftir fæðingu (Sjá upplýsingarnar í kafla 4.6 „Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf“).

#### **Einkenni bláæðasegareks (segamyndun í djúpum bláæðum og lungnasegarek)**

Ef einkenni koma fram skal ráðleggja konum að leita læknishjálpar tafarlaust og láta heilbrigðisstarfsmann vita um töku samsettrar hormónagetnaðarvarnar.

Einkenni um segamyndun í djúpum bláæðum (DVT) geta verið:

- þroti í öðrum fótlegg og/eða fæti eða eftir æð á fótlegg;
- verkur eða eymsli í fótlegg sem hugsanlega koma aðeins fram þegar staðið er eða gengið,
- aukinn hitatilfinning í fótlegg; roði eða litabreyting í húð á fótlegg.

Einkenni um lungnasegarek (PE) geta verið:

- skyndileg og óútskýrð andnauf eða ör andardráttur;
- skyndilegur hósti sem kann að hafa í för með sér blóðhósta;
- nístandi brjóstverkur;
- svimi eða sundl;
- hraður eða óreglulegur hjartsláttur.

Sum þessara einkenna (t.d. „andnauf“, „hósti“) eru ósértæk og kynnu að verða mistúlkuð sem almennari eða minna alvarleg tilvik (t.d. sýkingar í öndunarvegi).

Önnur einkenni um stíflu í bláæðum geta verið: skyndilegur verkur, þroti og örlítill blámi á útlím.

Ef stíflan kemur fram í auga geta einkennin verið allt frá þokusýn án verkja sem geta þróast yfir í sjóntap. Stundum verður sjóntapið orðið nærri fyrirvaralaust.

### Hætta á slagæðasegareki (ATE)

Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa tengt notkun samsettra hormónagetnaðarvarna við aukna hættu á slagæðasegareki (hjartadrepri) eða heilablóðfalli (cerebrovascular accident) (t.d. skammvinnu blóðþurrðarkasti, slagi). Tilfelli slagæðasegareks geta verið banvæn.

### Áhættuþættir fyrir slagæðasegarek (ATE)

Hættan á fylgikvillum tengdum slagæðasegareki eða heilablóðfalli hjá þeim sem nota samsetta hormónagetnaðarvörn eykst hjá konum aðra með áhættuþætti (sjá töflu). Ekki má nota Yasmin 28 ef kona hefur einn alvarlegan eða fleiri en einn áhættuþátt sem setja hana í aukna hættu á að fá slagæðasegarek (sjá kafla 4.3) mikla. Ef kona hefur fleiri en einn áhættuþátt getur verið að aukningin í áhættu sé meiri en samanlögð áhætta einstakra þátta. Í slíku tilvikum skal hafa í huga heildaráhættu hennar. Ef mat á ávinningi og áhættu reynist neikvætt skal ekki ávísa samsettri hormónagetnaðarvörn (sjá kafla 4.3).

### Tafla: Áhættuþættir slagæðasegareks (ATE)

Áhættuþáttur	Athugasemd
Hækkandi aldur	Einkum yfir 35 ára ára
Reykingar	Ráðleggja skal konum að reykja ekki ef þær vilja nota samsetta hormónagetnaðarvörn. Konum eldri en 35 ára, sem halda áfram að reykja, er eindregið ráðlagt að nota aðra tegund af getnaðarvörn.
Háþrýstingur	
Offita (líkamsþyngdarstuðull yfir 30 kg/m <sup>2</sup> )	Áhættan eykst verulega með hækkandi líkamsþyngdarstuðuli. Einkum mikilvægt að hafa í huga hjá konum ef aðrir áhættuþættir eru einnig fyrir hendi.
Fjölskyldusaga (slagæðasegarek einhvern tímann hjá systkini eða foreldri, einkum við tiltölulega ungan aldurt.d. fyrir 50 ára aldur).	Ef grunur leikur á arfgengri tilhneigingu skal vísa konunni til ráðgjafar hjá sérfræðingi áður en ákvörðun er tekin um notkun hvaða samsettrar hormónagetnaðarvarnar sem er.
Mígreni	Aukning á tíðni eða alvarleiki mígrenis meðan á notkun samsettrar hormónagetnaðarvarnar stendur (sem getur verið fyrirboði heilablóðfalls (cerebrovascular event) getur verið ástæða til þess að hætta notkun tafarlaust



Annað sjúkdómsástand tengt meintilvikum í æðum	Sykursýki, of mikið hómósystem í blóði, lokusjúkdómur í hjarta og gáttatif, röskun á fitupróteinum í blóði og rauðir úlfar.
--	---

### **Einkenni slagæðasegareks (ATE)**

Ef einkenni koma fram skal ráðleggja konum að leita læknishjálpar tafarlaust og láta heilbrigðisstarfsmann vita um töku samsettrar hormónagetnaðarvarnar.

Einkenni um heilablóðfall geta verið:

- skyndilegur dofi eða slappleiki í andliti, handlegg eða fótlegg, einkum öðrum megin í líkamanum;
- skyndilegir erfiðleikar við gang, sundl, jafnvægi- eða samhæfingartruflanir;
- skyndilegt ringl, erfiðleikar við tal eða skilning;
- skyndilegir erfiðleikar tengdir sjón á öðru eða báðum augum;
- skyndilegur, alvarlegur eða langvarandi höfuðverk án þekktrar ástæðu;
- meðvitundarleysi eða yfirlið með eða án krampa.

Skammtímaeinkenni gefa til kynna að um skammvinnt blóðþurrðarkast (TIA) sé að ræða.

Einkenni um hjartadrep geta m.a. verið:

- verkur, óþægindi, þrýstingur, þyngsli, tilfinning um herping og þrengsli fyrir brjósti, í handleggjum eða undir bringubeini;
- óþægindi sem leiða út í bak, kjálka, háls, handlegg, kvið;
- seddutilfinningu, meltingarónot eða köfnunartilfinning;
- aukin svitamyndun, ógleði, uppköst eða sundl;
- mikið máttleysi, kvíði eða andnaud;
- hraður eða óreglulegur hjartsláttur.

- Æxli

Nokkrar faraldsfræðilegar rannsóknir hafa gefið til kynna að langtímanotkun samsettra getnaðarvarnartaflna (>5 ár) geti aukið hættuna enn frekar, en áfram er deilt um það í hve miklum mæli þessar niðurstöður megi rekja til truflandi áhrifa, kynhegðunar og öðrum þáttum eins og vörtuveiru í mönnum (HPV).

Frumgreining á 54 faraldsfræðilegum rannsóknnum sýndi lítilsháttar aukningu á hlutfallshættu (RR = 1,24) á að brjóstakrabbamein greinist hjá konum sem eru að nota samsettar getnaðarvarnartöflur. Þessi aukna hættu minnkar stig af stigi á tíu árum eftir að notkun þeirra er hætt. Vegna þess að brjóstakrabbamein er sjaldgæft hjá konum undir fertugu, er aukningin á fjölda greindra tilfella brjóstakrabbameins hjá þeim sem nú nota samsettar getnaðarvarnartöflur eða hafa notað þær nýlega lítil samanborið við hættuna á að fá brjóstakrabbamein einhvern tíma á ævinni.

Úr þessum rannsóknum fást ekki sannanir um orsakasamband. Sú aukna hættu sem sást getur stafað af fyrri greiningu á brjóstakrabbameini hjá þeim sem nota samsettar getnaðarvarnartöflur, líffræðilegri verkun taflnanna eða báðum þessum atriðum samanlagt.

Í þeim tilvikum þar sem brjóstakrabbamein greindist hjá þeim sem notuðu getnaðarvarnartöflur var sjúkdómurinn ekki eins langt genginn klínískt og í þeim tilvikum þar sem brjóstakrabbamein greindist hjá þeim sem hafa ekki notað getnaðarvarnartöflur.

Einstaka sinnum hefur verið greint frá góðkynja lifraræxlum, og enn sjaldnar illkynja lifraræxlum hjá þeim sem nota samsettar getnaðarvarnartöflur. Í örfáum tilvikum hafa þessi æxli leitt til lífshættulegra blæðinga í kviðarholi. Hafa ber lifraræxli í huga við mismunagreiningu þegar fram koma miklir verkir í efri hluta kviðarhols, við lifrarstækkun eða merki um blæðingu í kviðarholi hjá konum sem taka samsettar getnaðarvarnartöflur.

Við notkun samsettra getnaðarvarnartaflna sem innihalda hærra skammta (50 µg etinýlestradíól) minnkar hættan á krabbameini í legslímhúð og eggjastokkum. Ekki hefur verið staðfest hvort þetta eigi einnig við um lágskammta samsettar getnaðarvarnartöflur.

- Aðrir sjúkdómar

Prógesterón hlutinn í Yasmin 28 er aldósterónblokki með kalíumsparandi eiginleikum. Yfirleitt er ekki að vænta neinnar hækkunar á kalíumgildum. Í klínískri rannsókn kom fram minniháttar hækkun á kalíumgildum í sermi sem reyndist þó ekki marktæk hjá sumum sjúklingum, sem voru með lítið eða meðalskerta nýrnastarfsemi og notuðu kalíumsparandi lyf á meðan á dróspírenóntöku stóð. Því er mælt með að fylgst sé með kalíumgildum í sermi fyrsta meðferðarmánuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og með kalíumgildi í sermi í efri viðmiðunarmörkum, einkum við samhliðanotkun kalíumsparandi lyfja. Sjá jafnframt kafla 4.5.

Konur með of mikið af þríglýseríðum í blóði, eða fjölskyldusögu um slíkt, geta verið í aukinni hættu á að fá brisbólgu þegar þær taka samsettar getnaðarvarnartöflur.

Þótt greint hafi verið frá lítilsháttar blóðþrýstingshækkun hjá mörgum konum sem taka samsettar getnaðarvarnartöflur, er blóðþrýstingshækkun sem hefur klíníska þýðingu mjög sjaldgæf. Aðeins í þessum mjög svo sjaldgæfu tilfellum er réttlætanlegt að stöðva strax meðferð með samsettum getnaðarvarnartöflum. Ef blóðþrýstingur sem er stöðugt of hár eða marktæk blóðþrýstingshækkun svara ekki blóðþrýstingslækkandi meðferð nógu vel meðan á meðferð með samsettum getnaðarvarnartöflum stendur hjá konum með háþrýsting, á að hætta notkun samsettu getnaðarvarnartaflanna. Meðferð með samsettum getnaðarvarnartöflum má síðan hefja að nýju þar sem það á við þegar blóðþrýstingur er aftur orðinn eðlilegur með blóðþrýstingslækkandi meðferð.

Greint hefur verið frá að eftirfarandi sjúkdómseinkenni geti komið fram eða versnað bæði á meðgöngu og við notkun samsettra getnaðarvarnartaflna, en vísbending um tengsl við notkun samsettra getnaðarvarnartaflna er ófullnægjandi: Gula og/eða kláði í tengslum við gallteppu; gallsteinamyndun, porfýría; rauðir úlfar; blóðlýsuvageitrunarheilkenni (hemolytic uremic syndrome); rykkjadans (Sydenham's chorea); meðgöngublöðrubóla; heyrnartap vegna kölkunar í miðeyra.

Utanaðkomandi estrógen geta framkallað einkenni arfgengs eða áunnins ofnæmisbjúgs eða gert þau verri.

Bráðar eða langvinnar truflanir á lifrarstarfsemi geta gert það að verkum að nauðsynlegt sé að hætta notkun samsettra getnaðarvarnartaflna þar til lifrargildin eru komin í eðlilegt horf. Við endurtekna gallteppugulu og/eða kláða sem tengist gallteppu, sem gerði fyrst vart við sig á meðgöngu eða við fyrri notkun kynhormóna, verður að hætta notkun samsettra getnaðarvarnartaflna.

Þótt samsettar getnaðarvarnartöflur geti haft áhrif á insúlínnæmi í útæðum og sykurlöslu, er ekkert sem bendir til þess að nauðsynlegt sé að breyta skömmtum hjá sykursýkisjúklingum sem nota lágskammta samsettar getnaðarvarnartöflur (sem innihalda < 0,05 mg af etinýlestradíóli). Þó á að fylgjast vel með konum sem hafa sykursýki, einkum þegar þær eru að byrja að nota samsettar getnaðarvarnartöflur.

Greint hefur verið frá versnun á flogaveiki, Crohns sjúkdómi og sáraristilbólgu við notkun samsettra getnaðarvarnartaflna.

Dapurleiki og þunglyndi eru vel þekktar aukaverkanir við notkun hormónagetnaðarvarna (sjá kafla 4.8). Þunglyndi getur verið alvarlegt og er vel þekktur áhættuþáttur fyrir sjálfsvígshæðun og

sjálfsvígi. Ráðleggja skal konum að hafa samband við lækinn ef þær finna fyrir skapbreytingum og einkennum um þunglyndi, þ.m.t. stuttu eftir að meðferð er hafin.

Þungunarfreknur geta stundum komið fram, einkum hjá konum með sögu um slíkt á meðgöngu (chloasma gravidarum). Konur með tilhneigingu til þungunarfrekna ættu að forðast sólarljós eða útfjólubláa geislun á meðan þær nota samsettar getnaðarvarnartöflur.

Þetta lyf inniheldur 46 mg laktósa í hverri ljósgulri filmuhúðaðri töflu, hver hvít filmuhúðuð tafla inniheldur 22 mg laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, Lapp laktasapurrd eða glúkósa-galaktósa vanfrásog sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar og eru á laktósafríu fæði ættu að taka tillit til þessa magns.

### **Læknisskoðun/-viðtal**

Áður en notkun Yasmin 28 er hafin eða hafin að nýju skal skrá nákvæma sjúkrasögu (þar með talið fjölskyldusögu) og útiloka þarf þungun. Mæla skal blóðþrýsting og framkvæma læknisskoðun á grundvelli frábendinga (sjá kafla 4.3) og varnaðarorða (sjá kafla 4.4). Mikilvægt er að vekja athygli konunnar á upplýsingum um segamyndun í bláæðum og slagæðum, þar með talið áhættu af notkun Yasmin 28 samanborið við aðrar samsettar hormónagetnaðarvarnir, einkennum bláæða- og slagæðasegareks, þekktum áhættuþáttum og hvað beri að gera ef grunur leikur á um segamyndun.

Einnig skal segja konunni að lesa vandlega fylgiseðilinn og fylgja gefnum ráðleggingum. Tíðni og eðli skoðana skal byggja á viðteknum meðferðarleiðbeiningum og sniðið að þörfum hvernar konu fyrir sig.

Konum skal bent á að hormónagetnaðarvarnir veita ekki vörn gegn HIV smiti (AIDS/alnæmi) eða öðrum kynsjúkdómum.

### **Minni verkun**

Verkun getnaðarvarnartaflna sem innihalda blöndu hormóna getur minnkað t.d. ef töflur gleymast (sjá kafla 4.2), við truflanir í meltingarvegi (sjá kafla 4.2) eða ef önnur lyf eru tekin samhliða (sjá kafla 4.5).

### **Óreglulegri tíðahringur**

Við notkun allra samsettra getnaðarvarnartaflna geta blæðingar orðið óreglulegar (blettablæðingar eða milliblæðingar), einkum fyrstu mánuðina. Þannig er ekki ástæða til að hafa áhyggjur af slíkum blæðingum fyrr en eftir u.þ.b. þriggja tíðahringja aðlögunartíma.

Ef óregla á blæðingum heldur áfram eða kemur fram eftir reglulega tíðahringi, skal íhuga hvort eitthvað annað en hormónar geti verið ástæðan og gera þarf viðeigandi ráðstafanir varðandi greiningu til að útiloka að um illkynja sjúkdóm sé að ræða eða þungun. Það gæti þýtt útskröpun.

Sumar konur fá ekki tíðablæðingar á lyfleysutöflutímabilinu. Hafi kona tekið samsettu getnaðarvarnartöflurnar eins og mælt er fyrir um í kafla 4.2 er ólíklegt að hún sé þunguð. Hafi hún aftur á móti ekki tekið samsettu getnaðarvarnartöflurnar samkvæmt þessum fyrirmælum áður en hún missti fyrst úr blæðingum eða ef næstu blæðingar láta einnig á sér standa, skal útiloka að um þungun sé að ræða áður en hún heldur áfram að nota samsettar getnaðarvarnartöflurnar.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Athugið: Lesa skal upplýsingar um lyf sem gefin eru samhliða til að kynna sér hugsanlegar milliverkanir.

- Áhrif annarra lyfja á Yasmin 28

Milliverkanir geta komið fram við lyf sem virkja lifrarensím (microsomal enzymes), sem getur valdið aukinni úthreinsun kynhormóna og þannig leitt til milliblæðinga og/eða þess að getnaðarvörn bregst.

### Viðbrögð

Vart getur orðið við ensímörvun eftir nokkurra daga meðferð. Hámarks ensímörvun sést yfirleitt innan nokkurra vikna. Örvunin getur haldist í u.þ.b. 4 vikur eftir að meðferð er hætt.

### Skammtímameðferð

Konur sem eru í meðferð með lyfjum sem virkja lifrarensím ættu að nota getnaðarvörn án hormóna eða aðra getnaðarvörn auk getnaðarvarnartaflnanna. Nota þarf getnaðarvörn án hormóna allan tímann meðan á meðferð með hinu lyfinu stendur og í 28 daga eftir að henni lýkur.

Ef meðferðin stendur lengur en virku getnaðarvarnatöflunar í pakkanum endast á að fleygja lyfleysutöflunum og byrja strax að nota getnaðarvarnatöflur úr næsta pakka.

### Langtímameðferð

Konum sem eru í langtímameðferð með lyfjum sem innihalda virk efni sem virkja lifrarensím er ráðlagt að nota aðra örugga getnaðarvörn án hormóna.

Eftirfarandi milliverkanir hafa komið fram í gögnum.

*Efni sem auka úthreinsun samsettra getnaðarvarnartaflna (skert virkni getnaðarvarnartaflna vegna ensímvirksunar), t.d.:*

Barbitúröt, bósentan, carbamazepín, fenýtóín, prímídón, rifampicín og HIV lyfin rítonavír, nevirapín og efavírenz, hugsanlega einnig felbamat, gríseófulvín, oxcarbazepín, tópiramat og lyf sem innihalda jóhannesarjurt (*hypericum perforatum*).

*Efni sem hafa mismunandi áhrif á úthreinsun samsettra getnaðarvarnartaflna:*

Margar samsetningar HIV-próteasahemla og bakritahemla sem ekki eru núkleósíð (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors), þ.m.t. samsetningar sem innihalda lyf gegn lifrabólgu C, geta aukið eða minnkað þéttni estrógens eða prógestína í plasma þegar þau eru notuð samhliða samsettum getnaðarvarnatöflum. Heildaráhrif þessara breytinga geta í sumum tilfellum haft klíniska þýðingu.

Því þarf að lesa upplýsingar um þau lyf við HIV og lifrabólgu C sem notuð eru samhliða, til að koma auga á hugsanlegar milliverkanir og tengdar ráðleggingar. Ef vafi leikur á, þurfa konur sem fá meðferð með próteasahemlum eða bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð að nota getnaðarvörn án hormóna auk getnaðarvarnartaflnanna.

*Efni sem draga úr úthreinsun samsettra getnaðarvarnartaflna (ensímhemlar):*

Klínískt mikilvægi hugsanlegra milliverkana við ensímhemla er enn ekki þekkt.

Samhliðagjöf öflugra og miðlungi öflugra CYP3A4 hemla getur aukið þéttni estrógensins, prógestínsins eða hvoru tveggja í plasma.

Í rannsókn á endurteknum skömmtum samsetningar sem innihélt dróspírenón (3 mg/dag) / etínýlestradíól (0,02 mg/dag) jók samhliðagjöf öflugra CYP3A4 hemilsins ketókónazóls í 10 daga AUC(0-24klst) fyrir dróspírenón 2,7-falt og fyrir etínýlestradíól 1,4-falt.

Sýnt hefur verið fram á að etoricoxíð skammtar sem nema 60 mg/dag auka þéttni etínýlestradíóls í plasma 1,4-falt og skammtar sem nema 120 mg/dag auka þéttina 1,6-falt, þegar þeir eru teknir samhliða samsettum hormónagetnaðarvörnum sem innihalda 0,035 mg af etínýlestradíóli.

- Áhrif Yasmin 28 á önnur lyf

Samsettar getnaðarvarnatöflur geta haft áhrif á efnaskipti ákveðinna annarra virkra efna. Því getur þéttni í plasma og vefjum annað hvort aukist (t.d. ciklósporín) eða minnkað (t.d. lamotrigín).

Miðað við *in vivo* rannsókn á milliverkunum á kvenkyns sjálfboðaliðum þar sem ómeprazól, simvastatín eða mídazólám var notað sem hvarfefnisvísir, er ólíklegt að 3 mg skammtar af

dróspírenóni eigi klínískt mikilvægar milliverkanir við umbrot annarra virkra efna fyrir tilstilli cýtókróms P450.

Klínísk gögn benda til þess að etínýlestradíól hamli úthreinsun hvarfefna fyrir CYP1A2 og valdi þannig vægri (t.d. teófillín) eða miðlungi mikilli (t.d. tízanidín) aukningu á plasmabéttni þeirra.

- Lyfhrifamiliverkanir

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð við lifrabólgu C veirusýkingu, með lyfjum sem innihalda ombitasvír/paritaprevír/rítónavír og dasabuvír með eða án ríbavírins, meðan á klínískum prófunum stóð, urðu hækkanir á transamínasa (ALAT) sem námu meira en 5 földu efra gildi eðlilegs gildis (ULN) marktækt oftár hjá konum sem notuðu lyf sem innihéldu etínýlestradíól eins og samsettar hormónagetnaðarvarnir. Hækkanir á ALAT hafa einnig sést, á meðal sjúklinga sem fengu meðferð með glecaprevíri/pibrentasvíri eða sofosbuvíri/velpatasvíri/voxilaprevíri, hjá konum sem notuðu lyf sem innihéldu etínýlestradíól eins og samsettar hormónagetnaðarvarnir (sjá kafla 4.3).

Því þurfa notendur Yasmin 28 að skipta yfir í aðra getnaðarvarnaraðferð (t.d. getnaðarvörn sem eingöngu inniheldur gestagen eða getnaðarvörn án hormóna) áður en meðferð með þessum lyfjasamsetningum er hafin. Hægt er að hefja notkun Yasmin 28 aftur, 2 vikum eftir að meðferð með þessum lyfjasamsetningum lýkur.

Hjá sjúklingum sem ekki hafa skerta nýrnastarfsemi var ekki sýnt fram á marktæk áhrif á kalíum í sermi við samhliðanotkun dróspírenóns og ACE-hemla eða bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAIDs). Þó hefur samhliðanotkun Yasmin 28 og aldósterónblokka eða kalíumsparandi þvagræsilyfja ekki verið rannsökuð. Í því tilviki á að athuga kalíum í sermi meðan á fyrstu meðferðarlotu stendur. Sjá jafnframt kafla 4.4.

- Aðrar milliverkanir

#### Rannsóknarstofupróf

Notkun getnaðarvarnarhormóna getur haft áhrif á niðurstöður sumra rannsóknarstofuprófa, þar með taldar lífefnafræðilegar mælingar fyrir lifrar-, skjaldkirtils-, nýrnahettu- og nýrnastarfsemi, plasmagildi (flutnings)-próteina í plasma, t.d. barksterabindandi glóbúlín og lípið/fitupróteina þætti, mælieiningar fyrir kolvetnisumbrot, storknun og fíbrínsundrun.

Yfirleitt eru breyttu rannsóknarstofugildin þó innan eðlilegra vikmarka. Dróspírenón veldur aukningu á virkni reníns í plasma og hækkun á aldósteróni í plasma vegna vægrar and-salthrífandi barksteravirkni (antimineralocorticoid activity).

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

### Meðganga

Ekki skal taka Yasmin 28 á meðgöngu.

Ef þungun á sér stað meðan á notkun Yasmin 28 stendur, skal hætta töku lyfsins strax.

Víðtækar, faraldsfræðilegar rannsóknir hafa hvorki sýnt fram á aukna hættu á fæðingargöllum hjá börnum kvenna sem tóku samsettar getnaðarvarnartöflur fyrir þungunina né vansköpun er samsettar getnaðarvarnartöflur voru af vangá teknar inn á meðgöngu.

Rannsóknir á dýrum hafa sýnt aukaverkanir á meðgöngu og við brjóstgjöf (sjá kafla 5.3).

Byggt á þessum rannsóknum á dýrum er ekki hægt að útiloka hormónaáhrif þessara virku efna. Hins vegar, hefur almenn reynsla af notkun samsettra getnaðarvarnartaflna ekki bent til þessarar aukaverkunar í reynd hjá mönnum.

Tiltæk gögn um notkun Yasmin 28 á meðgöngu eru of takmörkuð til að draga megi af þeim ályktanir um neikvæð áhrif Yasmin 28 á meðgöngu eða á heilsu fósturs eða nýbura. Fram til þessa hafa engin viðeigandi faraldsfræðileg gögn verið tiltæk.

Hafa skal í huga aukna hættu á bláæðasegareki þegar notkun Yasmin 28 er hafin á ný á tímabilinu eftir fæðingu (sjá kafla 4.2 og 4.4).

#### Brjóstgjöf

Samsettar getnaðarvarnartöflur geta haft áhrif á mjólkurmyndun, vegna þess að þær geta dregið úr magni og breytt samsetningu brjóstamjólkur. Því er almennt ekki mælt með því að samsettar getnaðarvarnartöflur séu notaðar fyrr en kona er alveg hætt að gefa barni brjóst. Hormón til getnaðarvarna og/eða umbrotsefni þeirra geta skilist út í brjóstamjólk í litlu magni þegar samsettar getnaðarvarnartöflur eru notaðar. Þetta magn getur haft áhrif á barnið.

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir á hæfni til aksturs eða notkunar véla hafa verið framkvæmdar. Engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla hafa sést hjá notendum samsettra getnaðarvarnartaflna.

#### **4.8 Aukaverkanir**

Varðandi alvarlegar aukaverkanir hjá notendum samsettra getnaðarvarnartaflna sjá einnig 4.4.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum við notkun Yasmin 28:

Líffæriaflokkur (MedDRA)	Tíðni aukaverkana			
	Algengar ≥ 1/100 til <1/10	Sjaldgæfar >1/1.000 til <1/100	Mjög sjaldgæfar ≥1/10.000 til <1/1.000	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi			Ofnæmi Astmi	Versnun einkenna arfgengs eða áunnins ofnæmisbjúgs
Geðræn vandamál	Depurð	Aukin kynlöngun Minnkuð kynlöngun		
Taugakerfi	Höfuðverkur			
Eyra og vöndarhús			Heyrnaskerðing	
Hjarta- og æðakerfi	Mígreni	Háþrýstingur, Lágþrýstingur	Bláæðasegarek Slagæðasegarek	
Meltingarfæri	Ógleði	Uppköst Niðurgangur		
Húð og undirhúð		Þrymlabólur, Exem, Ofsakláði, Hárlos	Þrimlaroði, Regnbogaroðapot	

Æxlunarfæri og brjóst	Blæðingartruflanir Milliblæðingar Verkir í brjóstum Eymsli í brjóstum Útferð úr leggöngum, Sveppasýking í ytri kynfærum og leggöngum	Brjóstastækkun Sýking í leggöngum	Seyting úr brjóstum	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Vökvasöfnun, Aukin líkamsþyngd, Minnkuð líkamsþyngd		

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

Í ljós hefur komið aukin hætta á segamyndun og segareki í slagæðum og bláæðum, þar með talið hjartadrepi, heillaslagi, skammvinnum blóðþurrðarköstum, segamyndun í bláæðum og lungnasegareki, hjá konum sem nota samsettar hormónagetnaðarvarnir, sem er nánar lýst í kafla 4.4.

Greint hefur verið frá eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum hjá konum sem nota samsettar getnaðarvarnartöflur, sem talað er um í kafla 4.4 “Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun”:

- Segareksskivillar í bláæðum;
- Segareksskivillar í slagæðum;
- Háþrýstingur;
- Æxli í lifur;
- Ástand kemur fram eða versnar þar sem tengsl við notkun samsettra getnaðarvarnartaflna hafa ekki verið staðfest: Crohns sjúkdómur, sáraristilbólga, flogaveiki, vöðvaæxli í legi, porfýría, rauðir úlfar, meðgöngublöðrubóla, rykkjadans (Sydenhams chorea), blóðlýsupvageitrunarheilkenni, gallteppugula;
- Þungunarfreknur.
- Bráðar eða langvinnar truflanir á lifrarstarfsemi geta leitt til þess að nauðsynlegt getur verið að hætta notkun samsettra getnaðarvarnartaflna þar til lifrarpróf eru aftur orðin eðlileg.

Tíðni brjóstakrabbameins sem greinist eykst lítillega hjá notendum samsettra getnaðarvarnartaflna. Vegna þess að brjóstakrabbamein er sjaldgæft hjá konum undir 40 ára að aldri er aukning á fjölda lítill miðað við heildar áhættuna á brjóstakrabbameini. Tengslin við samsettar getnaðarvarnartöflur eru óþekkt. Frekari upplýsingar eru í kafla 4.3 og 4.4.

#### Milliverkanir

Milliblæðingar geta komið fram og/eða getnaðarvörn brugðist vegna milliverkana annarra lyfja (ensímverkja) og getnaðarvarnartaflna (sjá kafla 4.5).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## 4.9 Ofskömmun

Enn liggur ekki fyrir reynsla af ofskömmun Yasmin 28. Ekki hefur verið tilkynnt um alvarleg, skaðleg áhrif af ofskömmun í forklínískum rannsóknum. Miðað við almenna reynslu af getnaðarvarnartöflum með blöndu hormóna eru hugsanleg einkenni í slíku tilfelli ógleði, uppköst og tíðablæðing. Stúlkur sem enn hafa ekki fengið sínar fyrstu tíðablæðingar en hafa fyrir slysi tekið lyfið geta jafnvel fengið slíkar blæðingar. Ekkert mótefni er þekkt og miða ber meðferð við einkennin hverju sinni.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Hormónar, notaðir til getnaðarvarna, ATC flokkun: G03AA 12

Pearl Index fyrir að getnaðarvörn bregðist: 0,09 (efri, tvíhliða 95% vikmörk: 0,32)

Pearl Index alls (vörn + sjúklingur bregðast): 0,57 (efri, tvíhliða 95% vikmörk: 0,90)

Getnaðarvarnaráhrif Yasmin 28 byggjast á samspili ýmissa þátta en mikilvægast er talið að lyfið kemur í veg fyrir egglos og veldur breytingum á legslímu.

Yasmin 28 er samsett getnaðarvarnartafla með etínýlestradíóli og prógesteróninu dróspírenón. Í ráðlögðum skömmum hefur dróspírenón einnig andandrógen eiginleika og að litlu leyti andsalhrífandi barksteraeiginleika. Það hefur enga estrógen-, sykurstera- og andsykursteraavirkni. Þetta þýðir að dróspírenón hefur lyfjafraðilega eiginleika sem eru mjög líkir náttúrulega hormóninu prógesteróni.

Vísbendingar hafa komið fram í klínískum rannsóknum um að hinir vægu andsalhrífandi barksteraeiginleikar Yasmin 28 leiði til vægra andsalhrífandi barksteraáhrifa.

### 5.2 Lyfjahvörf

- Dróspírenón

#### Frásog

Dróspírenón frásogast hratt og nær fullkomlega eftir inntöku. Þegar stakur skammtur er tekinn næst hámarksþéttni virka efnisins í sermi, u.þ.b. 38 nanóg/ml, 1 til 2 klst. eftir inntöku.

Aðgengi dróspírenóns er milli 76 og 85%.

Samtímisneysla matar hefur ekki áhrif á aðgengi dróspírenóns.

#### Dreifing

Eftir inntöku lækka gildi dróspírenóns í sermi, með endanlegan helmingunartíma 31 klst. Dróspírenón er bundið albúmíni í sermi og binst hvorki kynhormónabindandi glóbúlíni (SHBG) né barksteraeiginleikabindandi glóbúlíni (CBG). Einungis 3-5% af heildarþéttni virka efnisins í sermi er óbundið hormón. Aukningin á SHBG, vegna örvarunar etínýlestradíóls, hefur ekki áhrif á próteinbindingu dróspírenóns í sermi. Sýnilegt dreifingarrúmmál dróspírenóns er að meðaltali  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

#### Umbrot

Dróspírenón er að miklu leyti umbrotið eftir inntöku. Aðalumbrotsefni í plasma eru dróspírenónsýra, sem myndast við opnun laktónhringsins, og 4,5-dihýdró-dróspírenón-3-súlfat sem myndast með afoxun og síðan súlfattengingu. Dróspírenón oxast einnig fyrir tilstilli CYP3A4.



*In vitro* getur dróspírenón hindrað virkni cýtókróm P450 ensímanna CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 vægt eða miðlungi mikið.

### Brotthvarf

Umbrotsúthreinsunarhraði dróspírenóns í sermi er  $1,5 \pm 0,2$  ml/mín./kg. Einungis snefilskammtar af dróspírenóni útskiljast í óbreyttu formi. Umbrotsefni dróspírenóns skiljast út í hægðum og þvagi í útskilnaðarhlutfalli frá u.þ.b. 1,2 til 1,4. Helmingunartími á útskilnaði umbrotsefna í þvagi og hægðum er u.þ.b. 40 klst.

### Jafnvægi (steady state)

Á meðan á meðferðarlotu stendur næst u.þ.b. 70 nanóg/ml hámarksþéttni dróspírenóns í sermi við jafnvægi á u.þ.b. 8. degi meðferðar meðferðarinnar. Uppsöfnuð gildi dróspírenóns í sermi hafa þá aukist u.þ.b þrefalt, sem ræðst af hlutfallinu milli endanlegs helmingunartíma og tímans milli skammta.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Nýrnabilun*

Dróspírenón í sermi í jafnvægi hjá konum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun CL<sub>Cr</sub>, 50-80 ml/mín.) var sambærilegt við gildi hjá konum með eðlilega nýrnastarfsemi (CL<sub>Cr</sub>, >80 ml/mín.). Gildi dróspírenóns voru að jafnaði 37% hærri hjá konum með miðlungs skerðingu á nýrnastarfsemi (CL<sub>Cr</sub>, 30-50 ml/mín.) samanborið við konur með eðlilega nýrnastarfsemi. Dróspírenónmeðferð þoldist einnig vel hjá konum með væga til miðlungs væga skerðingu á nýrnastarfsemi. Við dróspírenónmeðferð sáust engin klínískt marktæk áhrif á kalíumþéttni í sermi.

#### *Lifrabilun*

Um það bil 50% samdrátt mátti sjá í sýnilegri úthreinsun (CL/f) í eins skammta rannsókn hjá sjálfboðaliðum með miðlungs skerta lifrarstarfsemi, samanborið við sjálfboðaliða með eðlilega lifrarstarfsemi. Minnkunin á dróspírenónúthreinsun hjá sjálfboðaliðum með miðlungs skerðingu á lifrarstarfsemi, leiddi ekki til neins augljóss munar á kalíumgildum í sermi. Jafnvel þegar um var að ræða sykursýki og samhliða meðferð með spíranólaktóni (tveir þættir sem geta valdið of háum gildum á kalíum) sást ekki hækkun á kalíumþéttni í sermi upp fyrir eðlileg efri mörk. Af þessu má ráða að dróspírenón þolist vel hjá sjúklingum með væga eða miðlungs skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh B).

#### *Kynþættir*

Enginn klínískur marktækur munur á lyfjahvörfum dróspírenóns eða etinýlestradíóls milli japanskra og hvíttra kvenna hefur komið í ljós..

- Etinýlestradíól

### Frásog

Etinýlestradíól frásogast hratt og fullkomlega eftir inntöku. Eftir 30 míkróg skammt næst hámarksplasmaþéttni, 100 píkóg/ml, 1-2 klst. eftir inntöku. Etinýlestradíól umbrotnar að miklu leyti við fyrstu umferð um lifur, en þó eru mikil frávík milli einstaklinga. Algjört aðgengi er u.þ.b. 45 %.

### Dreifing

Sýnilegt dreifirúmmál etínýlestradíóls er um 5 l/kg og binding þess við plasmaprótein er u.þ.b. 98%. Etínýlestradíól örvar myndun SHBG og CBG í lifrinni. Þegar gefin eru 30 míkróg af etínýlestradíóli eykst þéttni SHBG í plasma úr 70 í u.þ.b. 350 nanómól/l. Etínýlestradíól skilst út í litlu magni í brjóstamjólk (0,02% skammtsins).

### Umbrot

Etínýlestradíól er umbrotið verulega í þörmum og við fyrstu umferð í gegnum lifur. Etínýlestradíól er einkum umbrotið með arómatískri hýdroxýleringu og myndast við það fjölbreytt hýdroxýleruð og metýleruð umbrotsefni, sem eru bæði til staðar sem óbundin umbrotsefni og samtengd við glúkúróníð eða súlfat. Umbrotsúthreinsunarhraði etínýlestradíóls er u.þ.b. 5 ml/mín./kg).

*In vitro* er etínýlestradíól afturkræfur hemill á CYP2C19, CYP1A1 og CYP1A2 og hemill á verkunarhátt CYP3A4/5, CYP2C8 og CYP2J2.

### Brotthvarf

Ekkert marktækt magn etínýlestradíóls útskilst í óbreyttri mynd. Umbrotsefni etínýlestradíóls skiljast út í þvagi og galli í hlutfallinu 4 á móti 6. Helmingunartími umbrotsefna er u.þ.b. 1 dagur. Helmingunartími brotthvarfs er 20 klst.

### Jafnvægi (steady state)

Jafnvægi næst á seinni helmingi meðferðarlootu og etínýlestradíólgildi í sermi safnast fyrir með stuðli sem er u.þ.b. 1,4 til 2,1.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Áhrif dróspírenóns og etínýlestradíóls á dýr notuð á rannsóknastofum hafa aðeins verið athuguð að því leyti sem þau tengjast þekktari lyfjafræðilegri virkni. Einkum leiddu rannsóknir á eituráhrifum á æxlun leiddu í ljós eituráhrif á fósturvísa og fóstur hjá dýrum, en þau eru talin sértæk fyrir þá tegund. Við dróspírenónáhrif í meira magni en hjá notendum Yasmin, sáust kynbreytingaráhrif hjá fósturum rottna en ekki apa. Rannsóknir sem gerðar hafa verið til að meta áhættu fyrir umhverfið hafa sýnt að etínýlestradíól og dróspírenón geta haft í för með sér hættu fyrir lífríki í vatni (sjá kafla 6.6).

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

<u>Virku filmuhúðuðu töflurnar (ljósgular):</u>	<u>Filmuhúðuðu lyfleysutöflurnar (hvítar):</u>
<u>Töflukjarni:</u> Laktósueinhýdrat Forhleypt maíssterkja Póvídón K25 Magnesíumsterat	<u>Töflukjarni:</u> Laktósueinhýdrat Örkristölluð sellulósa Magnesíumsterat
<u>Töfluhúð:</u> Hýprómellósa Makrógól 6000 Talkúm Títaníumtvíoxíð (E171) Járnoxíðlitarefni, gult (E 172)	<u>Töfluhúð:</u> Hýprómellósa Talkúm Títaníumtvíoxíð (E171)

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegu þynnupakkningunni til varnar gegn raka.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

PVC/álþynnupakningar.

Pakkningastærðir:

28 töflur

3x28 töflur

6x28 töflur

13x28 töflur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Lyfið getur haft í för með sér áhættu fyrir umhverfið (sjá kafla 5.3). Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Bayer AB  
Box 606  
SE-169 26 Solna  
Svíþjóð

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/00/014/01

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. september 2000.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 30. nóvember 2015.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

5. janúar 2024.